

Patient Blood Management – präoperative Gerinnungsanamnese

Dr. med. Hartwig Luz

Wir sind dabei!



Die präoperative Gerinnungsdiagnostik dient der Identifizierung von Patienten, die auf dem Boden einer vorbestehenden hämorrhagischen Diathese ein erhöhtes intra- und ggf. auch postoperatives Blutungsrisiko aufweisen. In den vergangenen Jahren hat sich zunehmend die Erkenntnis durchgesetzt, dass die ausschließliche Durchführung sog. Globalteste wie z.B. der aPTT, der Prothrombinzeit (Quick-Wert) oder des abgeleiteten Fibrinogens zur Risikostratifizierung bzgl. einer Blutungsneigung unzureichend ist. Diese globalen Gerinnungsteste bilden nur die Initialphase der plasmatischen (sekundären) Gerinnung ab, der überwiegende Teil intraoperativer Blutungen beruht jedoch auf Störungen der primären (thrombozytären) Gerinnung. So ist es nicht verwunderlich, dass darunter nur schlechte positive und negative prädiktive Werte von ca. 20% für intra- und postoperative Blutungen resultieren.

Diese Überlegungen haben dazu geführt, dass maßgebende medizinische Fachgesellschaften (z.B. die Deutschen Gesellschaften für Kinder- und Jugendmedizin, für Anästhesiologie und Intensivmedizin und für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde) heute ein mehrstufiges Vorgehen mit initialer Erstellung einer strukturierten Gerinnungsanamnese empfehlen. Diese soll anhand eines standardisierten Anamnesebogens mit richtungsweisenden Fragen erfolgen. Die Patienten beantworten diese Fragen zunächst alleine, in der anschließenden Besprechung mit dem Arzt können dann blutungsrelevante Risiken herausgearbeitet werden. Die Kombination mehrerer Fragen erhöht die Wertigkeit dabei erheblich. So steigt die negative Vorhersagekraft auf bis zu 90%, die positive Vorhersagekraft auf ca. 40-50% an. Diesen Ergebnissen folgend kann bei unauffälliger Anamnese auf die Durchführung von Gerinnungstests vollständig verzichtet werden. Bei auffälliger oder unklarer Anamnese sollte jedoch eine weitere Abklärung im Labor erfolgen.

In diesen Fällen sollten dann aber nicht nur die Globaltests aPTT und Quickwert, sondern auch das Fibrinogen n. Clauss (in unserem Labor die Standardmethode), die FXIII-Aktivität, die von-Willebrand-Faktor-Aktivität, die Thrombozytenzahl (Blutbild) und ggf. auch die Thrombozytenfunktion (PFA) untersucht werden. Dieses Untersuchungsspektrum ist zwar mit einem erhöhten Kostenaufwand verbunden, dem stehen jedoch Einsparungen durch die große Zahl entfallender Globalteste

und die zu vermeidenden unerwarteten Blutungen, die ggf. zu erhöhtem Transfusionsbedarf und dadurch erhöhten Komplikationsraten führen, gegenüber.

Auf Initiative des Qualitätsbeauftragten für Hämotherapie, Herrn Dr. Ringger, wurde ein einheitlicher Fragebogen zur Gerinnungsanamnese unter Mitarbeit verschiedener hämostaseologisch versierter Kollegen im Klinikum Stuttgart erarbeitet.

Die Transfusionskommission unter Leitung von Fr. Dr. Beate Luz (Transfusionsverantwortliche) hat im März 2015 beschlossen, diesen für zunächst 6 Monate den Kliniken zur Erprobung zur Verfügung zu stellen.

Bitte Zutreffendes ankreuzen, unterstreichen, bzw. ergänzen	Nein	Ja	Zusatzfragen u. Notizen des Arztes
Ist bei Ihnen jemals eine Blutgerinnungsstörung oder Thrombose festgestellt worden			Diagnose:
Beobachten Sie folgende Blutungsarten – auch ohne erkennbaren Grund ?			
Nasenbluten (ohne andere Ursachen wie Schnupfen, trockene Luft, starkes Nase schnäuzen, etc.)			- immer schon ? - saisonal ? - HNO-Ursache bekannt ? - Medikamenteneinnahme ? - arterielle Hypertonie ?
Blaue Flecken oder punktförmige Blutungen (auch am Körperstamm ohne erinnerliches Anstoßen)			- unfallträchtige Tätigkeiten ? - immer schon ? - Medikamenteneinnahme ?
Einblutungen in Gelenke, Muskeln			
Beobachten Sie bei Schnittwunden und/oder Schürfwunden ein längeres Nachbluten?			- über 5 Minuten ? - Rasieren ? - Medikamenteneinnahme ?
Haben Sie bei Zahnbehandlungen lange und verstärkt nachgeblutet ?			- über 5 Minuten ? - Nachbehandlung notwendig ? - Medikamenteneinnahme ?
Haben Sie eine Leberfunktionsstrg. ?			Diagnose:
Hatten Sie nach Operationen/Geburten schon Nachblutungen ?			welche Operation ?
Gab es bei Ihnen therapiebedürftige Wundheilungsstörungen?			Inspektion
Ist in Ihrer Familie eine erhöhte Blutungsneigung bekannt?			- Diagnose: - Verwandtschaftsgrad
Nehmen oder nahmen Sie Medikamente zur Gerinnungshemmung ein? (Marcumar, Flavix, Brilique, Xarelto, Pradaxa, Eliquis, Aspirin, ASS, Heparine, Clexane, Mono-Embolex, Fragmin, etc.)			Blutungsneigung seit dieser Medikamenteneinnahme ?
Nehmen Sie Schmerz- oder Rheumamittel ein? (Aspirin, Thomapyrin, Voltaren, Ibuprofen, etc.)			Blutungsneigung seit dieser Medikamenteneinnahme ?
Zusatzfrage für Frauen: Sind Ihre Monatsblutungen verlängert (> 7 Tage) und/oder verstärkt (häufiger Binden- oder Tamponwechsel)			seit der Menarche ?
Ärztliche Schlussfolgerung:			
<input type="checkbox"/> Anamnestisch kein Anhalt für Gerinnungsstörung <input type="checkbox"/> Auf eine laborchemische Bestimmung von Quick, INR, PTT, Thrombozytenzahl und -funktion wird verzichtet <input type="checkbox"/> Indikation für Absetzen der gerinnungshemmenden Medikamente gegeben und ggf. Verlaufskontrolle im Labor <input type="checkbox"/> Weiterführende Diagnostik zum Ausschluss einer Gerinnungsstörung notwendig			

Sie finden die jeweils aktuelle Version des Anamnesebogens im klik unter Geschäftsführung/Qualitätsmanagement /QM-Handbücher/Transfusionsmedizin/ Gerinnungsanamnese.

Unter SAP-Nr. 30019690 ist er auch im Zentrallager abrufbar.

LabTOPs

Wissenswertes aus der Laboratoriumsmedizin

18. Ausgabe – Juli 2015

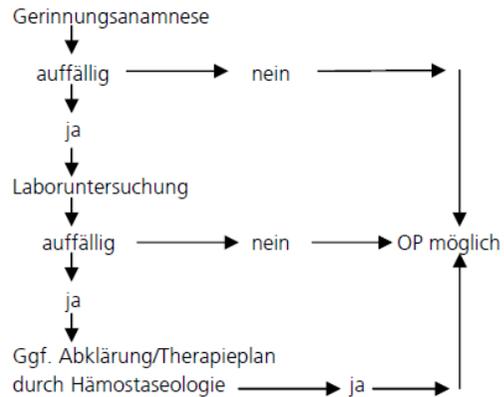
Patient Blood Management – präoperative Gerinnungsanamnese
Dr. med. Hartwig Luz

Erweiterung des Biomarker-Spektrums zur Diagnostik catecholaminproduzierender Tumoren im KCI durch die Bestimmung von freiem 3-Methoxytyramin in Plasma

Dr. med. Maria Shipkova



Zusammenfassend ergibt sich folgendes Ablaufschema:



Literatur:

Heindl, B. Perioperative Gerinnungsdiagnostik – Medizinische und ökonomische Perspektiven. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed. Schmerzther 2010; 45: 292-296
Gombotz, Zacharowski, Donat. Patient Blood Management©. 1. Auflage, 2013 Georg Thieme Verlag KG

Erweiterung des Biomarker-Spektrums zur Diagnostik catecholaminproduzierender Tumoren im KCI durch die Bestimmung von freiem 3-Methoxytyramin in Plasma

Dr. med. Maria Shipkova

Phäochromozytome, Paragangliome und Neuroblastome sind seltene neuroendokrine Tumorerkrankungen, die meistens durch eine gesteigerte Katecholaminsekretion gekennzeichnet sind. Einerseits den Fortschritten im Verständnis des Stoffwechsels der Katecholamine folgend und andererseits durch die Einführung der Flüssig-Chromatographie mit massenspektrometrischer Detektion (LC-MS/MS) als analytische Technik, hat das Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (KCI) bereits im Jahr 2012 die Katecholaminanalytik zur Diagnostik von neuroendokrinen Tumoren um die Bestimmung der freien Metanephrin (fMN)- und Normetanephrinkonzentrationen (fNMN) im Plasma erweitert. Neuere Studien, die das Potenzial zu einer weiteren Verbesserung der Diagnostik durch die Berücksichtigung von freiem 3-Methoxytyramin (3-MTY)-Konzentrationen im Plasma gezeigt haben, waren der Auslöser für die Weiterentwicklung unserer LC-MS/MS Methode, um neben fMN und fNMN auch diesen Metaboliten zusätzlich quantitativ zu erfassen.

3-MTY ist ein Metabolit des Neurotransmitters Dopamin, der durch dessen Methylierung unter der Wirkung des Enzyms Catechol-O-Methyltransferase (COMT) entsteht. Entsprechend unterstützt die Analyse von 3-MT die Erkennung von dopamin- produzierenden Tumoren (1). Wesentlich erhöhte f-3MTY Konzentrationen sind hauptsächlich mit extrarenalen Tumoren assoziiert (1).

Mögliche Felder des Einsatzes von f3-MTY als Biomarker in der Diagnostik catecholaminproduzierender Tumore sind

entsprechend den Erkenntnissen der letzten Jahre:

- **Verbesserung der Zuverlässigkeit von fMN und fNMN bei der Diagnose von Phäochromozytomen und Paragangliomen (PPGL), insbesondere durch das Erkennen von Tumoren, die solitär Dopamin produzieren.**

In einer neulich publizierten Studie haben Peitzsch et al (2) berichtet, dass 89% der diagnostizierten PPGL (n=63) erhöhte Konzentrationen von fNMN, 54% von fMN und 67% von f3-MTY zeigten. Bei drei dieser Fälle (4,8%) war die Erhöhung des f3-MTY die einzige biochemische Manifestation.

- **Unterstützung der Diagnose metastasierender Tumore.**

Weiterhin wurde sowohl in dieser Studie als auch in anderen Studien (1-3) das Potenzial von f3-MTY für die Erkennung von malignen Tumoren nahegelegt. Konzentrationen von f3-MTY über 68,6 ng/l ermöglichen eine Differenzierung zwischen metastasierenden und nicht-metastasierenden PPGL mit einer diagnostischen Sensitivität und Spezifität von 86% und 96% (2). In der Studie von Einsenhofer et al. (3) stieg die Wahrscheinlichkeit für Metastasen bei Patienten mit adrenalen Tumoren von <10% bei unauffälligen f3-MTY-Konzentrationen auf > 33% bei Konzentrationen > 502 ng/l. Bei Patienten mit extrarenalen Tumoren waren Konzentrationen >502 ng/l sogar mit einer Wahrscheinlichkeit von >70% mit einer Metastasierung assoziiert. Dabei war f3-MTY der Bestimmung der Konzentrationen anderer Katecholamine/Metabolite deutlich überlegen. Das f3-MTY im Plasma war bei Patienten mit Metastasen 4,7-mal höher als bei Patienten ohne Metastasen. Dieser Unterschied war unabhängig von der Tumormasse und den 1,6 bis 1,8-mal höheren Konzentrationen von Noradrenalin und Normetanephrin. Der Anstieg der f3-MTY-Konzentration war für > 50% der kombinierten Erhöhung von fMN, fNMN und f3-MTY verantwortlich.

Allerdings wurde auch eine große Überlappung zwischen den f3-MTY-Konzentrationen von Patienten mit und ohne Metastasen beobachtet, was die diagnostische Bedeutung des Biomarkers als alleinigem Test klar limitiert. Vielmehr scheint sein Einsatz als Ergänzung zu anderen Faktoren, die mit dem Malignitätsrisiko verbunden sind (wie z.B. Tumorgroße, extraadrenale Lokalisation des primären Tumors, SDHB Mutationen), sinnvoll zu sein (2,3).

- **Screening für PPGL bei Patienten (bzw. deren Familienangehörigen) mit einer Keimzellmutation des Succinatdehydrogenase-Komplex, Subeinheit B oder D (SDHB oder SDHD).**

Es wurde gezeigt, dass ca. 70% der hereditären Tumoren, die auf diese Mutationen zurückzuführen sind, auch erhöhte f3-MTY (meistens in Kombination mit erhöhtem fNMN) Konzentrationen zeigen. (1,4).

- **Diagnose biochemisch aktiver Kopf- und Nackenparagangliome (KNPGL).**

Wie von van Duinen et al. berichtet, war in deren Studie bei Patienten mit KNPGL (n=124) die Konzentration von fMN und fNMN in jeweils 6% der Gruppe erhöht, was ein Hinweis auf eine biochemische Aktivität darstellt (5). In Vergleich dazu wiesen 28% der Patienten eine erhöhte f3-MTY Konzentration auf.

Die Relevanz von f3-MTY bei der Diagnose von Neuroblastomen ist zurzeit nicht geklärt und deren Untersuchung ist durch

die fehlende Etablierung altersabhängiger Referenzintervalle für Kinder erschwert (6).

Präanalytische Aspekte der Untersuchung von f3-MTY:

Für die Minimierung falsch positiver Ergebnisse durch sympathoadrenale Aktivierung, sollte die Blutentnahme (wie bei der Analyse von fMN und fNMN) immer am liegenden Patienten und nach einer 30-minütigen Ruhepause erfolgen (1). Weiterhin wird eine 12-stündige Nahrungskarenz empfohlen, um den Einfluss catecholaminhaltiger Nahrungsmittel (z.B. Nüsse, Bananen, anderes Obst und Obstsaft, Käse) zu vermeiden. Untersuchungen diätetischer Einflüsse haben gezeigt, dass f3-MTY, verglichen mit den anderen freien Metanephrinen, am empfindlichsten ist (1). Medikamente, welche die Freisetzung/Reuptake von Katecholaminen beeinflussen (wie z.B. Tricyclische Antidepressiva, Buspiron, Sympathomimetika, Phenoxybenzamin usw.) können zu (meistens leicht) erhöhten Konzentrationen führen (1). Allerdings, soweit diese Medikamente nur die Wahrscheinlichkeit für falsch positive Ergebnisse erhöhen, ist deren Absetzen nicht generell notwendig, sondern vielmehr nach einer Feststellung solcher Konzentrationen im Rahmen des initialen Screenings in Erwägung zu ziehen. Anders ist der Fall bei einer Levodopatherapie. Plasmakonzentrationen von f3-MTY, die bei Parkinsonpatienten unter dieser Therapie gemessen wurden, waren 61-mal höher als im Kontrollkollektiv und überstiegen auch 39-mal die entsprechenden Konzentrationen in Patienten mit PPGL (7). Letztendlich können falsch-erhöhte Ergebnisse auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz beobachtet werden (8).

Die Untersuchung von f3-MTY kann in Order Entry in Katalog angefordert werden und wird in der Regel zweimal pro Woche (meistens am Dienstag und Donnerstag) durchgeführt.

1. Einsenhofer G & Peitzsch M. Clin Chem. 2014;60:1486-99.
2. Peitzsch M et al. Ann Clin Biochem. 2013;50:147-55.
3. Einsenhofer G et al. Eur J Cancer. 2012;48:1739-49.
4. Einsenhofer G et al. Clin Chem. 2011;57:411-20.
5. van Duinen N et al. Eur J Endocrinol. 2013;169:377-82.
6. Lattke P et al. Laboratoriumsmedizin 2013;37:187-197.
7. Einsenhofer G et al. Ann Clin Biochem. 2014;51:38-46.
8. Därr R et al. Clin Endocrinol (Oxf). 2014;80:478-86.

Die Zusammenstellung aller Inhalte wurde mit Sorgfalt vorgenommen. Eine Haftung, auch für eventuelle Fehler kann nicht übernommen werden.

Kontakt:

Redaktion: Dr. med. Maria Shipkova
Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin mit Laborpraxis,
Ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. Eberhard Wieland
Zentrum für Diagnostik
Klinikum Stuttgart
Kriegsbergstraße 60
70174 Stuttgart
Tel. 0711 278-34801
E-Mail: e.wieland@klinikum-stuttgart.de

www.klinikum-stuttgart.de
www.labor-wieland.de