

# Evaluation des klinikspezifischen internen Gerinnungsmanagements

## ZUSAMMENFASSUNG

Dieser Beitrag thematisiert die Variabilität in der Wirksamkeit von Heparin sowie dessen potenzielle Effekte auf das Antikoagulationsmanagement während Operationen mit kardiopulmonalem Bypass (CPB). Durch ein vermehrtes Auftreten von Komplikationen mit Bezug auf das Gerinnungsmanagement in unserer Klinik ergab sich ein Handlungs- bzw. Evaluationsbedarf.

Folgende klinische Fragestellungen wurden dabei bearbeitet:

- Warum treten unter CPB zu niedrige Activated-Clotting-Time-Werte (ACT) auf?
- Warum sehen wir unter CPB-typischen ACT-Werten (> 450 s) Fibrinbildungen und Druckanstiege am Oxygenator?
- Zeigen einzelne Heparinchargen eine unerwünschte Arzneimittelwirkung?
- Wie sicher ist die Gabe von Protamin mittels Tropfinfusion?
- Sind die aktuellen klinikinternen Verfahrensweisungen (VA) bzw. standard operating procedures (SOPs) im Bereich Kardioanästhesie und Kardiotechnik noch aktuell?

In einer Anwenderbeobachtung wurden 3 Patientengruppen mit unterschiedlichem Gerinnungsmanagement ausgewertet. Eine Gruppe wurde retrospektiv betrachtet mit alter VA (Heparin initial 400 I.E./kg + 5000 I.E. im Priming), eine nach neuer VA (Heparin initial 500 I.E./kg + 10.000 I.E. im Priming) und eine weitere nach neuer VA mit einer kontinuierlichen Heparin-gabe. Nach dem Wechsel zur neuen VA konnten gegenüber dem bisherigen Gerinnungsmanagement keine nachteiligen Effekte nachgewiesen werden.

In den klinischen Ergebnissen stellte sich ein Vorteil bei den Gruppen mit einer höheren Heparindosis bzw. ACT heraus. Hier gab es einen Trend zu einem geringeren Thrombozytenverbrauch, einem geringeren Hämatokritabfall bei vergleichbarer Nachblutungsmenge. Eine Umstellung der Protamingabe von der Tropfinfusion auf eine kontinuierliche Gabe mittels Perfusor führte zu einer Vermeidung von Throm-

ben im CPB-System und einer stabileren Hämodynamik des Patienten.

## SCHLÜSSELWÖRTER

Gerinnungsmanagement, CPB, Heparin, Protamin

## ABSTRACT

This study addresses the variability in the effectiveness of heparin and the potential implication for the coagulation management of patients undergoing cardiopulmonary bypass (CPB) procedures. Because of the increased occurrence of adverse events due to inadequate coagulation management, an evaluation and reconsideration of the standard operating procedure (SOP) was required in our clinic.

The following clinical questions were considered:

- Why do low activated clotting time (ACT) values occur?
- Why do we see fibrin formation and pressure increases on the oxygenator under normal ACT (> 450 s)?
- Do some heparin batches have adverse drug effects?
- How safe is the administration of protamine by drip infusion?
- Are the current clinical procedures (SOP, standard operating procedure) in the area of cardiac anesthesia and perfusion still relevant?

Three patient groups with different coagulation management were evaluated in a user survey. One group was treated retrospectively with the old SOP (heparin: initial 400 IU/kg + 5000 IU in the priming), the second group was treated with the new SOP (heparin: initial 500 IU/kg + 10,000 IU in the priming), and the last group was treated with the new SOP and continuous heparin administration.

After the change to the new SOP, no adverse effects were observed in comparison with previous coagulation management. A further group was tested with a continuous infusion of heparin. An advantage could be observed in the groups with a higher heparin dosage and ACT values. There was a

trend for lower platelet consumption, lower reduction in hematocrit, at a comparable amount of bleeding.

The change in the protamine administration mode from drip infusion to continuous administration using an injection pump resulted in the prevention of clots in the CPB system and more stable hemodynamics during operations.

## KEYWORDS

coagulation management, CPB, heparin, protamine

## Einleitung

Die Voraussetzung für eine komplikationslose extrakorporale Zirkulation (EKZ) ist eine adäquate Antikoagulation. Standardisierte Heparinisierungsprotokolle werden für die Mehrheit der behandelten Patienten erfolgreich angewendet. Eine definierte Wirkung und Dosisbestimmung ist allerdings aufgrund des biologischen Ursprungs des Heparins erschwert. Gerade in jüngerer Zeit lässt sich eine adäquate Antikoagulation mit wie in der Literatur angegebenen Zielwerten > 450 s nicht mehr durchgängig erreichen. Diese stellten sich durch zu niedrige ACT-Werte während bzw. nicht erreichte Ziel-ACT-Werte vor dem CPB dar. Im klinischen Alltag konnten wir vereinzelt Fibrinbildungen an Blut-Luft-Grenzflächen des Kardiotomiereservoirs, im Oxygenator und (falls verwendet) im Pumpkopf beobachten. In diesen Fällen trat ein hoher Druckgradient ( $\Delta P$ ) auf. Dieser beziffert die Druckdifferenz vor und nach dem Oxygenator. Die Ereignisse boten sich dar, obwohl ausreichende ACT-Werte von > 450 s gemessen wurden (laut Herstellervorgabe [1]). In einigen Fällen und in zum Teil serienhaften Häufungen sind unerklärbar niedrige ACT-Werte (< 420 s) aufgetreten. Es wurden hier hohe Repetitionsdosen von bis zu 30.000 I.E. Heparin verabreicht, um Normalwerte zu erreichen. Konträr gab es bei Patienten in unserer Klinik vorübergehend mehrfach ACT-Messwerte oberhalb des messbaren Bereichs (out of range high). Eine zeitnah folgende Messung

ergab dann aber einen Wert von ca. 400 s. Hier konstatierten wir eine erhebliche Variabilität bei der ACT-Messung aufgrund der Leistungsmerkmale unserer verwendeten Geräte bzw. aufgrund zahlreicher weiterer Faktoren, die bekanntermaßen neben Heparin die ACT beeinflussen können [2].

Im Oktober 2009 wurden die Vorgaben der United States Pharmacopeia (USP) für unfraktioniertes Heparin geändert, um diese mit den internationalen Standards der World Health Organization (WHO) zu harmonisieren. Diese Veränderung führte zu einer Reduktion der Wirksamkeit von ca. 10 Prozent. Hierzu gibt es eine Sicherheitsmeldung der Food and Drug Administration (FDA) aus dem Jahr 2011 [3].

Viele Hersteller von Komponenten des CPB geben keinen konkreten ACT-Wert an, es wird auf eine adäquate Heparinisierung gemäß klinikinterner Protokolle bzw. korrekte Antikoagulans-Dosierung im System verwiesen [4, 5]. Somit liegt die Kontrolle und ggf. Validierung einer adäquaten Gerinnungstherapie beim Anwender.

Die in der Literatur mit Abstand am häufigsten benannten Zwischenfälle während oder nach der Herz-Lungen-Maschine (HLM) sind durch die notwendige Antikoagulation und Wechselwirkung zwischen Gerinnungssystem und Fremdoberflächen bedingt.

Perfusionsvorfälle [6]:

- Koagulationsprobleme 1 : 771
- Protaminreaktionen 1 : 783
- Wärmetauscher ausfall 1 : 1809
- Funktionsstörung des Oxygenators 1 : 2459
- Notfall-Oxygenator-Tausch 1 : 4661
- Patientenschädigung/Tod im Zusammenhang mit CPB 1 : 1453

Eine aktuelle Meldung des Wissenschaftlichen Arbeitskreises Kardioanästhesie beschreibt ein akutes Problem bei der Anwendung von Heparin bei Eingriffen mit der HLM [7]. Durch eine derzeit vermutete unvollständige Antikoagulation kam es in mehreren Fällen zu einem höheren  $\Delta P$  am Oxygenator und in einigen Fällen zur Bildung von Thromben im Oxygenator. Dieses erforderte einen notfallmäßigen Wechsel des Oxygenators bzw. der ganzen HLM während der laufenden EKZ.

Um eine Evaluation unseres Gerinnungsmanagements zu erreichen, wurde parallel zu unserer Standard-ACT-Messung eine Heparinspiegel-Messung eingeführt. Mit dem Hämostasemanagement System (HMS) Hepcon HMS Plus der Firma Medtronic konnten wir Heparinkonzentrationen bestimmen sowie notwendige

Heparin- und Protamindosen berechnen. Die Inaktivierung des Heparins mittels Protamin nach CPB und dessen Applikationsform wurden in diesem Zusammenhang mitüberprüft. Grund hierfür waren seltene, jedoch unerwünschte Erscheinungen nach Ende des CPB. In diesen Fällen wurde nach Gabe von 1/3 Protamin und damit verbundenem Stopp aller HLM-zuführenden Sauger an den Grenzflächen des Kardiotomie-reservoirs (Abb. 1), im Oxygenator und im Pumpenkopf (falls verwendet) (Abb. 2) Thromben nachgewiesen.

Neben den benannten übergreifenden

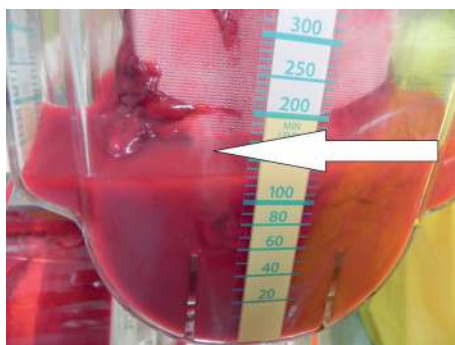


Abb. 1: Thrombus in einem Reservoir



Abb. 2: Thrombus im Pumpenkopf

Problemen haben folgende klinikinterne Ereignisse eine Validierung unseres bestehenden Gerinnungsmanagements erfordert:

1. Probleme bei der Initial-Heparinisierung
  - Trotz mehrfacher Nachgaben von Heparin wurde die Ziel-ACT von 450 s vor Beginn des CPB nicht erreicht.
  - mehrfache ACT-Messung mit dem Ergebnis „out of range high“; anschließender Messwert ca. 400 s – trotz validiertem Messsystem
  - vereinzelt beobachteter Blutdruckabfall nach Heparin-Initialdosis
2. Verdacht auf unerwünschte Arzneimittelwirkung von Heparin
  - Nicht-Erreichen der Ziel-ACT ( $\geq 450$  s) während des CPB trotz mehrfacher Re-

petitionsdosen durch potenziell geringere Wirkstoffkonzentration

- Mehrfache Überprüfung der Heparinchargen herstellerseits (ratiopharm), mit Verdacht auf unerwünschte Arzneimittelwirkung, Nachuntersuchungen von Heparinchargen ergaben keine Auffälligkeiten hinsichtlich der Heparinkonzentration in den Reklamationsmustern.
  - 3. Test eines Heparinspräparates eines anderen Herstellers
    - seit 3/2015 Nutzung eines Alternativpräparates (Heparin, Hersteller Firma B. Braun)
    - Verwendung bei auffälligen ACT-Werten trotz mehrfacher Repetition unseres Standard Heparins
  - 4. Überprüfung der aktuellen klinikinternen VA bzw. SOP mit der temporären Installation eines Hämostasemanagementsystems Hepcon HMS Plus der Firma Medtronic
    - Auszug aus der aktuellen SOP (bis 10/2015):
      - fixierte Initialdosis durch Anästhesie 400 I.E./kg Körpergewicht (KG) Heparin und Kardiotechnik 5000 I.E. Heparin im HLM-Priming
      - reine ACT-Messung intraoperativ mit Ziel-ACT vor Bypassbeginn und während Bypass  $> 450$  s
      - Protaminisierung mittels Protamingabe 4 mg/kg KG über Tropfinfusion
    - Das „Hepcon HMS Plus“ führt eine In-vitro-Analyse der Heparinempfindlichkeit, Heparintests und die Bestimmung der ACT durch. Es berechnet unter Angabe von Patientendaten und Parametern des CPB Daten wie:
      - Angaben zur Reaktion auf Heparin (heparin dose response, HDR)
      - Berechnung der Heparindosis
      - Bestimmung der Heparinmenge und -konzentration (Heparintest, HPT) und ACT
      - Berechnung der erforderlichen Heparinmenge
      - Berechnung der erforderlichen Protamindosis zur Antagonisierung des Heparins
- Das Hepcon HMS Plus ist ein In-Vitro-Analysegerät zur Bestimmung der Gerinnungszeit und der patientenindividuellen Heparinempfindlichkeit [8].
- Erste Ergebnisse führten zu folgenden Erkenntnissen: Wir gaben zu wenig Heparin (im Mittel 15.000 I.E.) und im Verhältnis dazu verabreichten wir zu viel Protamin. Diese Erkenntnisse führten zu einer Umstellung der Verfahrensanweisungen der Kardioanästhesie und der Kardiotechnik im April 2016.



5. Anschließend wurde die bisherige Protamin-dosierung und -gabe kritisch betrachtet und ein Fehlerpotenzial hinsichtlich der Anwendung erkannt. Die bisherige Gabe von Protamin mittels Tropfinfusion und einer Markierung (schwarzer Strich, siehe Abb. 3) zur Kennzeichnung von 1/3 der Zielmenge stellte sich als ungenau bzw. anwendbar variabel heraus. Beispielsweise hat eine Schräglage der Infusionsflasche eine Fehldeutung der Markierung mit falscher Infusionsmenge und der daraus resultieren-



Abb. 3: Tropfinfusion Protamin



Abb. 4: Fehlerhafte Tropfinfusion Protamin

den Gefahr einer Fehldosierung von Protamin zur Folge (Abb. 4). Es erfolgte eine Umstellung der Protamingabe von Tropfinfusion auf eine Infusion mittels Perfusor (Abb. 5). Hier wird die zu verabreichende Protaminmenge immer auf 45 ml aufgezo-



Abb. 5: Protamingabe mittels Perfusor

geschwindigkeit (180 ml/h) verabreicht. Nach dem Erreichen des eingestellten Zielvolumens von 15 ml (1/3 der Protamin-Gesamtdosis) bleibt der Perfusor stehen und gibt ein akustisches Signal. Erst nachdem alle Sauger abgestellt sind und der Chirurg die erneute Gabe von Protamin anordnet, wird die restliche Dosis appliziert.

## GRUNDLAGEN

Heparin dient zur Vorbeugung thromboembolischer Erkrankungen und wird zu deren Behandlung angewandt. Es wird ebenso zur Gerinnungshemmung bei der Nierenerersatztherapie oder bei Operationen mit der HLM bzw. einem extrakorporalen System eingesetzt. Die Hersteller von Heparin weisen bei der individuellen Dosierung des Heparins auf eine nicht weiter beschriebene Abhängigkeit vom Typ der HLM und der Dauer der Operation. Trotz Heparin-gabe kommt es zu einer Aktivierung des hämostatischen Systems mit Verbrauch von Gerinnungsfaktoren.

Unfraktionierte Heparine (UFH) [9]: Hierbei handelt es sich um Monosaccharid-Einheiten mit einem Molekulargewicht zwischen 5000 und 30.000 Dalton (Mittel 15.000 Dalton). Sie werden in der Leber u. a. durch Hydrolyse metabolisiert und endothelial, hepatisch und renal eliminiert. Die Halbwertszeit beträgt 1,5–2 h.

Wirkmechanismus [10]: Der antikoagulatorische Effekt basiert auf einer Steigerung der Antithrombinaktivität. Mittels der Inaktivierung der Gerinnungsenzyme Faktor X a (Zusammenschluss des in- und extrinsischen Systems) und Faktor II a (Fibrinbildung, Förderung der Thrombozytenaggregation) wird der Gerinnungsablauf unterbrochen. Die Reaktion von Antithrombin mit den Gerinnungsfaktoren wird durch Heparin um mehr als das 1000-fache beschleunigt.

Klinisch sind Nebenwirkungen bei hoher Dosierung bis zu einem Heparinspiegel von 450 I.E. Heparin/kg Körpergewicht (KG) nicht bekannt, jedoch ist eine zu ge-

ringe Dosierung immer mit der Gefahr einer Thrombenbildung verbunden. Protamin ist ein spezifischer Hemmstoff des Heparins. Er wird zur Antagonisierung der Heparinwirkung nach Operationen an der HLM angewandt. Zur Kontrolle kann die ACT (s. o.) eingesetzt werden. Bei Überdosierung hat das Protamin selbst einen gerinnungshemmenden Effekt. Die Infusion von Protamin kann zu einem Anstieg des Pulmonalarteriendrucks, des myocardialen Sauerstoffverbrauchs, der Herzfrequenz und des systemischen Gefäßwiderstandes führen. Das Medikament wird im Allgemeinen als Kurzinfusion verabreicht. Protamin bildet mit Heparin ein antikoagulatorisch unwirksames Salz. Eine Heparinaktivität kann nach dem Abbau von Protamin wieder auftreten, was eine erneute Neutralisation erforderlich macht [11, 13].

Protamin [10, 11]: Es handelt sich um ein Polypeptid, das zu 67 % aus Arginin besteht und hochalkalisch ist. Protamin wird im Plasma enzymatisch inaktiviert, wobei die Plasmaenzyme teilweise auch den Protamin-Heparin-Komplex spalten und so Heparin wieder freisetzen. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal, nur ein geringer Anteil wird über Leber und Galle ausgeschieden. Nach intravenöser Gabe beträgt die Halbwertszeit des Protamin-Heparin-Komplexes ca. 24 Minuten.

Wirkmechanismus [10, 11, 12]: Die Aufhebung der Wirkung von UFH erfolgt durch eine Heparin-Protamin-Interaktion. Dabei erfolgt die Neutralisierung des stark negativ geladenen Heparins durch Ausbildung eines Komplexes mit dem positiv geladenen Protamin. Bei dieser Reaktion verliert das gebundene Heparin die gerinnungshemmende Wirkung. 1 ml Protamin ME (Eigennamen des Herstellers der Firma MEDA) neutralisiert 1000 I.E. Heparin in vitro. In vivo werden geringere Mengen benötigt, da der Organismus selbst Heparin inaktiviert. Nach intravenöser Gabe von Protamin tritt die heparinantagonisierende Wirkung innerhalb von Minuten ein. In Abwesenheit von Heparin wirkt Protamin selbst antikoagulatorisch. Protamin antagonisiert nur zum Teil die Wirkung von fraktionierten und niedermolekularen Heparinpräparaten.

## DURCHFÜHRUNG DES CPB

Der CPB wird unter Verwendung einer HLM C5 (LivaNova) mit einer arteriellen Rollenpumpe und standardisierten Perfusionsystemen durchgeführt. Es werden ein Schlauchset der Firma LivaNova mit Phisio-Beschichtung und Oxygenatoren von Terumo (FX25, Xcoating, beschich-

tet) sowie Medtronic (Fusion, Balance, beschichtet) verwendet.

Die Systeme wurden laut Standard mit 1000 ml Jonosteril, 250 ml Manitol und 5000 bzw. 10.000 I.E. Heparin befüllt. Als kardioplegische Lösung zum Erzeugen des Herzstillstands kam ausschließlich Kardioplegie nach Calafiore (Perfusorspritze mit 40 ml KCL 14,9 % und 5 ml Mg 5-Sulfat) zum Einsatz. Die Körpertemperatur unterschritt nie 36 °C.

ACT-Messungen wurden mit dem Messgerät Hemochron Jr. Signature plus der Firma Keller durchgeführt. Die Heparinpiegelmessung erfolgte mittels Hepcon HMS Plus der Firma Medtronic.

## MATERIAL UND METHODE

Aus den Jahren 2015 und 2016 wurden insgesamt 34 Patienten nach elektiv isolierter Bypassoperation ausgewertet. Die Patienten wurden in der Gruppe 1 retrospektiv ausgewählt und in der Gruppe 2 + 3 nacheinander nach Umstellung des Gerinnungsmanagements.

1. Auszug alte SOP (gültig bis 3/2016):
  - 400 I.E./kg KG Heparin initial durch Anästhesie

	Wert	Einheit	Messwert
intraop.	Bypässe	n	2 – 4
	Bypasszeit	Minuten	120 – 150
präop.	Hämatokrit	%	> 36 – < 50
	Thrombozyten	10 <sup>8</sup> Pt (Partikel)/l	> 200 – < 400
	Quick	%	>70 – < 120
	PTT	s	26–36
	AT III	g/l (%)	0,15–0,39 (75–125)

Tab. 1: Werte der in die Studie eingeschlossenen Patienten

- 5.000 I.E. Heparin im HLM-Priming
  - Ziel-ACT vor Bypassbeginn und während Bypass > 450 s
  - Protamingabe 4 mg/kg KG über Tropfinfusion (Abb. 3 und Abb. 4)
  2. Auszug neue SOP (gültig ab 4/2016):
    - 500 I.E./kg KG Heparin initial durch Anästhesie
    - 10.000 I.E. Heparin im HLM-Priming
    - Ziel-ACT vor Bypassbeginn und während Bypass > 480 s
    - Protamingabe 4 mg/kg KG über Perfusor (Abb. 5)
- Beschreibung der Patientenkollektive:
- Gruppe 1 (n = 14): Patienten vor 10/ 2015 nach alter SOP
  - Gruppe 2 (n = 10): Patienten nach neuer SOP; Heparinspiegel von 400 I.E./kg KG mittels Hepcon HMS Plus

- Gruppe 3 (n = 10): Patienten nach neuer SOP und mit kontinuierlicher Heparin-gabe (100 I.E./kg KG/h); Heparinspiegel von 400 I.E./kg KG mittels Hepcon HMS Plus

## ERGEBNISSE

Die demografischen Daten wie Alter, BMI (Body Mass Index), Geschlecht sowie die operationsspezifischen Daten wie Art des Eingriffs und EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) der Patientengruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Aus Messreihen der Patientengruppen wurden Lösungsansätze für die beschriebenen Fragestellungen erarbeitet. Die Abbildung 6 stellt den Heparinzusatz nach Initialdosis der Anästhesie und Kardiotechnik sowie den Drainageverlust dar. Die Patientengruppe 1 ist im Mittel mit ca. 7000 I.E. Heparin zusätzlich behandelt worden.

Bei der Gruppe 2 kamen im Mittel mit ca. 11.000 I.E. Heparin und in der Gruppe 3 im Mittel ca. 17.000 I.E. Heparin mehr zur Anwendung. Die Gruppen 2 und 3 zeigten keine erhöhten Drainageverluste gegenüber der Gruppe 1 innerhalb der ersten

24 h. Abbildung 7 beschreibt den Thrombozytenverlust. Der Vergleich der Thrombozytenzahlen vom präoperativen Wert zum ersten postoperativen Wert zeigt in der Gruppe 2 und 3 einen geringeren Abfall als in der Gruppe 1. Auch der Vergleich der Hämatokritwerte (Abb. 8) vom präoperativen Wert zum ersten postoperativen Wert zeigt in der Gruppe 2 und 3 einen geringeren Abfall als in der Gruppe 1. Die Abbildung 9 zeigt den unterschiedlichen ACT-Verlauf in den Patientengruppen. Die Gruppe 1 hat 5 Minuten nach Initialheparinisierung (vor CPB) eine deutlich niedrigere ACT. Die Anfangs-ACTs der Gruppen 2 und 3 liegen deutlich höher. Im weiteren Verlauf kann nur die Gruppe 3 einen annähernd konstanten ACT-Verlauf aufweisen. Die Gruppe 1 kommt mit Repetitionsgaben

auf einen Wert von 400 bis 500 s. Die Gruppe 2 ist trotz HMS-geführtem Heparin-Management auf unter 500 s abgefallen. Die Gruppe 3 mit kontinuierlicher Gabe von 100 I.E./kg KG/h Heparin wies einen stabilen Verlauf auf.

## DISKUSSION

1. Es wurden trotz mehrfacher Nachgaben von Heparin auffällige ACT-Werte von < 420 s bei Patienten beobachtet, die nach der alten SOP behandelt wurden. Es wurde konsekutiv eine Dokumentation der Verdachtsfälle mit einer unerwünschten Arzneimittelwirkung hinsichtlich einer zu schwachen Antikoagulation durch Heparin-Natrium-25.000-ratiopharm angeordnet.

2. Es bestand der Verdacht auf Minderwertigkeit der verwendeten Heparinchargen. Eine Auswertung der Aufzeichnung von Chargen und ein Chargenwechsel ergaben keine verwertbaren Erkenntnisse. Trotz Chargenwechsel sind teilweise die Zielwerte (ACT > 450 s) nicht erreicht worden. Die Herstelleranalysen von zwei auffälligen Heparinchargen hinsichtlich ihres Heparin-Gehalts ergaben eine Spezifikation von 94,8 und 102 %.

3. Alternativ wurde ein Heparinpräparat eines anderen Herstellers getestet. Der Einsatz eines alternativen Heparinpräparates (Hersteller: B. Braun) ergab jedoch keine wesentliche Veränderung der Problematik, so dass die Ursache für die in einigen Fällen starken Schwankungen der Wirksamkeit und der unerwünschten Kreislaufreaktionen (Blutdruckabfall, siehe klinikinterne Ereignisse 1.) im Unklaren bleibt.

4. Eine Überprüfung der aktuellen klinikinternen Verfahrensweisung bezüglich des Heparin- und Protamin-Regimes erschien sinnvoll. Diese erfolgte mittels der temporären Installation des Hämostase-Managementsystems Hepcon HMS Plus der Firma Medtronic. Die erfassten Daten führten zu einer Umstellung unseres Gerinnungsmanagements. Es erfolgte eine Anpassung der Heparininitialdosierungen der Anästhesie von 400 I.E./kg KG auf 500 I.E./kg KG. In der Kardiotechnik wurde dem Priming 10.000 I.E. statt 5000 I.E. Heparin zugefügt und die Ziel-ACT von 450 s auf > 480 s erhöht. Diese Änderungen wurden in den Verfahrensweisungen bzw. SOPs der betreffenden Abteilungen fixiert. Nachdem diese Maßnahmen und eine liberalere Gabe von Heparin umgesetzt worden sind, konnten keine Auffälligkeiten bezüglich Thrombenbildung sowie Anstieg vom ΔP am Oxygenator mehr verzeichnet werden. Un-

erklärlich niedrige ACT-Werte traten nach der Umstellung deutlich seltener auf.

5. Beim Protamin ist durch die Vernachlässigung der Metabolisierung des Heparins in der ersten Patientengruppe von einer potenziellen Überdosierung auszugehen. Die Umstellung auf eine Verabreichung mittels Perfusor führte zu einer deutlich stabileren Kreislaufsituation der Patienten, ohne die in der Vergangenheit häufiger beobachtete Kreislaufdepression unter unkontrollierter Infusion von Protamin. Der konsequente Saugerwechsel (vom HLM-Sauger auf den Verlustsauger) beim Erreichen von 1/3 der Gesamtdosis führte zur Vermeidung von Thromben bzw. Fibrinbildung im HLM-System wie in der Einleitung beschrieben (Abb. 1 und Abb. 2).

Die initial beschriebene Problematik von heparingesteuertem Gerinnungsmanagement während CPB und anschließender Protamingabe veranlassten uns, nach Lösungen zu suchen. Dabei steht die Patientensicherheit an erster Stelle. Unsere Beobachtungen zeigen, dass die initial höhere Heparinisierung mit weniger koagulatorischen Problemen einhergeht. Insbesondere Thrombosierungen im HLM-System, steigende Druckgradienten über dem Oxygenator und auffällig niedrige ACT-Werte sind nach Umstellung nicht mehr aufgetreten. Dabei scheint die initial erhöhte Gabe mit anschließender kontinuierlicher Heparin-gabe der nur initial erhöhten Gabe überlegen zu sein. Die höhere Initialdosis zeigte generell keine negativen Auswirkungen. Auch die größeren Heparinmengen unter CPB bei gleichbleibenden Protaminmengen nach CPB zeigten keine Auswirkungen auf die Drainageverluste oder auf die postoperativen ACT-Messwerte (Abb. 6) [12].

Hinreichende Erfahrungen bezüglich einer kontinuierlichen Gabe von Heparin gibt es im Bereich der Nierenersatzverfahren. Hier werden Initialdosen von 5000–10.000 I.E. Heparin gegeben und anschließend kommt eine kontinuierliche Gabe von 10–20 I.E. Heparin/kg KG/h zur Anwendung [14]. Der Zielwert der PTT und ACT liegt hier bei einer Erhöhung der Ausgangswerte um das 1,5- bis 2-fache. Das entspricht einer ACT von 180–250 s. Nimmt man diese Werte als Grundlage für den CPB und die damit verbundenen Zielwerte von mind. 480 s, ist eine kontinuierliche Gabe von 80–100 I.E. Heparin/kg KG/h anzustreben. Weitere Forschungsarbeiten in unserer Klinik sollen dazu beitragen, diesbezüglich gesicherte Erkenntnisse zu generieren.

Eine Fehleinschätzung der Heparinkonzentration kann zu einer unzureichen-

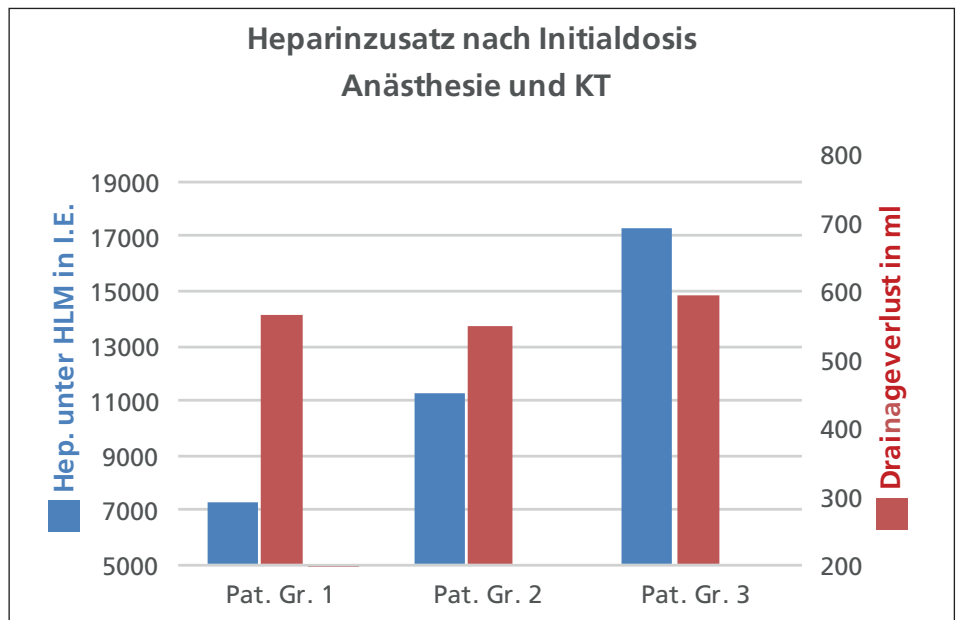


Abb. 6: Heparinzusatz und Drainageverluste

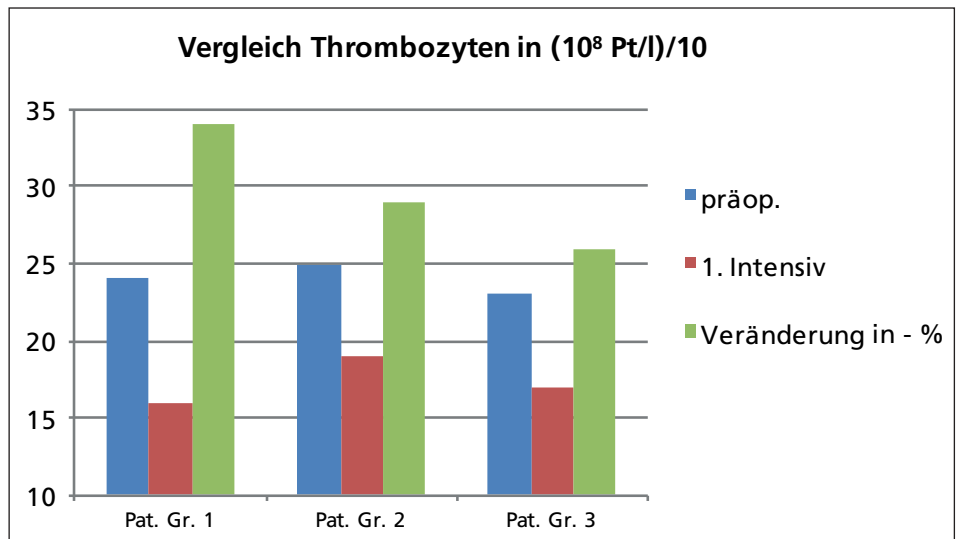


Abb. 7: Thrombozytenverluste

den intraoperativen Antikoagulation durch Heparin und einer zu hohen postoperativen Protamin-Gabe führen [15]. Protamin selbst hemmt die Fibrinpolymerisation und kann daher im Überschuss die Gerinnungszeit in der aPTT verlängern und somit einen anhaltenden Heparineffekt vortäuschen [9].

Geht man davon aus, dass eine Thrombenbildung mit einem Thrombozytenverbrauch einhergeht, zeigt sich, dass ein höherer und kontinuierlich gehaltener Heparinspiegel mit einem adäquateren Thrombozytenschutz verbunden ist [16]. So ist jeder sichtbare Thrombus unter CPB eine Patientengefährdung hinsichtlich des Verbrauchs von Gerinnungsfaktoren und hinsichtlich potenzieller embolischer Komplikationen. Die Abbildung 7 stellt dar, dass der Abfall der Thrombozytenzahl nach CPB unter optimierten Bedingungen ge-

ringer ausfällt. Dies korreliert mit unseren Beobachtungen von der Abwesenheit von Thromben unter CPB und keinen auffällig erhöhten Druckgradienten am Oxygenator. Der geringere Thrombozytenabfall unter CPB könnte ein zusätzlicher Faktor für eine bessere Gerinnungssituation postoperativ sein und damit einen Faktor zur optimierten Patientensicherheit darstellen. Ein ähnliches Verhalten zeigt der Hämatokrit postoperativ.

Die Ergebnisse dieser ersten Anwendungsbeobachtung zeigen verschiedene Teilproblematiken, die sicher in weiteren detaillierten Studien zu untersuchen sind. Eine kontrollierte kontinuierliche Gabe von Heparin unter CPB wird in weiteren Untersuchungen geprüft.

#### FAZIT

Anhand unserer Anwendungsbeobachtung konnten wir unser Gerinnungsmanagement



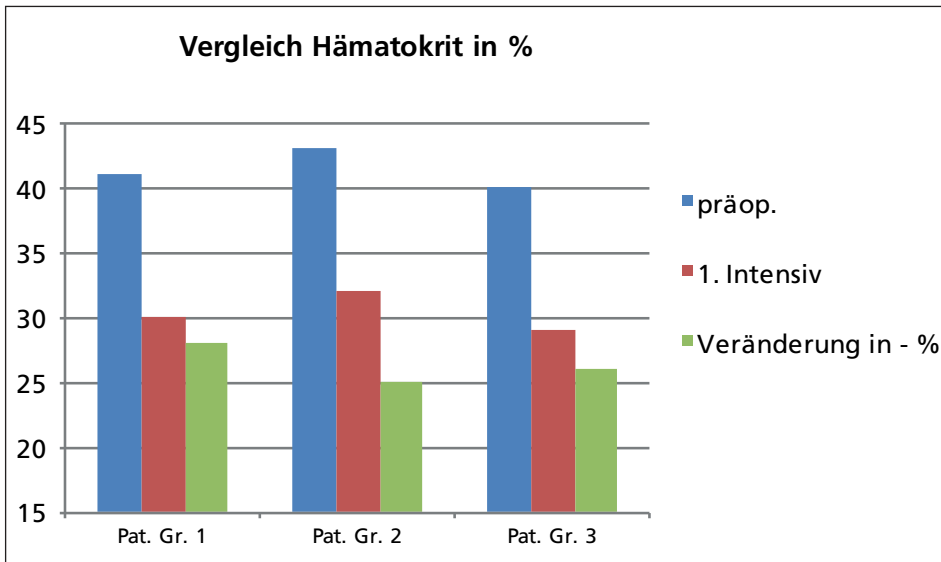


Abb. 8: Hämatokritwerte

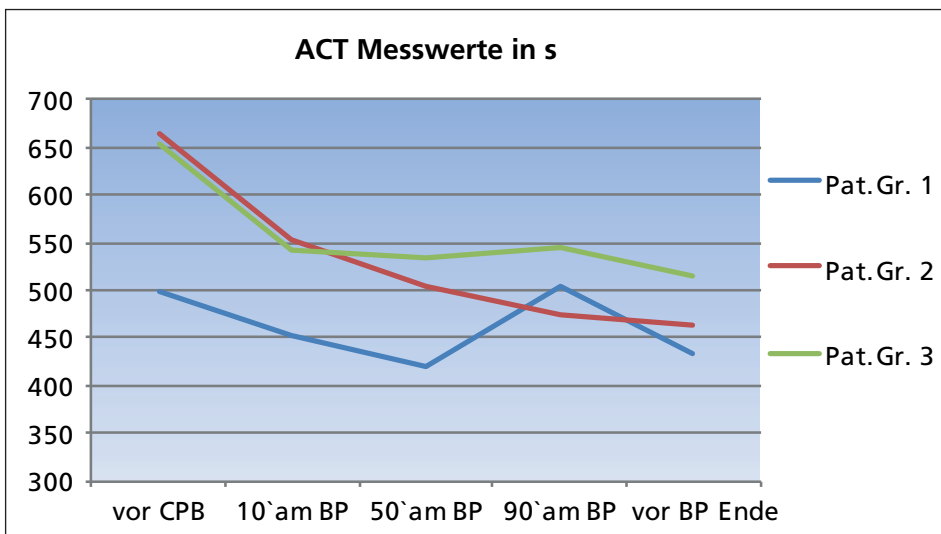


Abb. 9: ACT Messwerte

erfolgreich anpassen. Nach unserer SOP-Umstellung konnten wir keine Thrombenbildung im CPB-System mehr feststellen. Klinikintern relevante Fragen konnten beantwortet und die Sicherheit unserer Patienten erhöht werden.

#### LITERATUR

- [1] LivaNova: Instructions for Use Inspire 8 M. © LivaNova 2016: 26  
 [2] Koster A, Fischer T: Management of heparin resistance during cardiopulmonary by-

pass: The effect of five different anticoagulation strategies on hemostatic activation. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2003; 17: 171–175

[3] FDA: Drug Safety Communication: Change in Heparin USP Monograph (4/7/2010), unter: [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm184502.html](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm184502.html) (27.03.2017)

[4] Terumo: Instructions for Use Capiox® FX 25, CX FX25RE. © TERUMO CORPORATION 2013-07: 26

[5] Medtronic: Instructions for Use, Affinity Fusion®, CB841, © 2012 Medtronic 2014: 51

[6] Mejak et al: A retrospective study on perfusion incidents and safety devices. *Perfusion* 2000; 15: 51–61

[7] Arbeitskreis Kardioanästhesie: Rundmail ID 216, März 2017, unter: <http://doc.bda-mail.de> (27.03.2017)

[8] Medtronic: HMS Plus Version 4.0 Gerät zur Hämostasebehandlung Benutzerhandbuch. © 2005 Medtronic: 1–2

[9] Barthels M: Gerinnungskompodium. Thieme 2013: 899–911

[10] Holger Thiel, Norbert Roewer: Anästhesiologische Pharmakotherapie. Thieme 2014: 405–412

[11] Larsen R: Anästhesie und Intensivmedizin in: Herz-Thorax- und Gefäßchirurgie. Springer 2005: 80–81

[12] MEDA: Gebrauchsinformation Protamin ME 1000 I.E./ml. MEDA Pharma GmbH & Co. KG 06-2013

[13] Mochizuki T, Olson PJ, Szlam F, Ramsay JG, Levy JH.: Protamine reversal of heparin affects platelet aggregation and activated clotting time after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1998, 87: 781–785

[14] Fries et al.: Gerinnungsmanagement in der Intensivstation, Antikoagulation beim Einsatz extrakorporaler Verfahren. Springer Verlag 2014: S.114

[15] Raymond PD, Ray MJ, Callen SN, Marsh NA: Heparin monitoring during cardiac surgery. Part 2: Calculating the overestimation of heparin by the activated clotting time. *Perfusion* 2003, 18: 277–281

[16] Federici P, Analisa F: Anticoagulation management in patients undergoing open heart surgery by activated clotting time and whole blood heparin concentration. *Perfusion* 2006, 21: 285–290

#### INTERESSENKONFLIKT

Die Autoren haben keine finanziellen Interessen oder Beziehungen, die möglicherweise zu irgendwelchen Interessenkonflikten führen können.

Torsten Müller  
 Immanuel Klinikum Bernau, Herzzentrum  
 Brandenburg Abteilung für Herzchirurgie/  
 Kardiotechnik,  
 Ladeburger Straße 17, 16321 Bernau,  
 Deutschland  
 T.Mueller@immanuel.de