

Perioperatives Management bei Gerinnungsstörungen in der Ophthalmochirurgie

Perioperative Management of Coagulation Disorders in Ophthalmic Surgery

Autorinnen/Autoren

Christoph Sucker¹, Oliver Zeitz², Nicolas Feltgen³

Institute

- 1 Gerinnungszentrum, COAGUMED, Berlin, Deutschland
- 2 Campus Benjamin Franklin, Charité Berlin, Deutschland
- 3 Augenklinik, Universitätsspital Basel, Schweiz

Schlüsselwörter

Blutgerinnung, intraoperative Blutung, Hämostase

Keywords

blood coagulation, intraoperative bleeding, haemostasis

eingereicht 10.3.2024

angenommen 23.4.2024

Bibliografie

Klin Monatsbl Augenheilkd 2024; 241: 944–951

DOI 10.1055/a-2315-2206

ISSN 0023-2165

© 2024, Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

PD Christoph Sucker

COAGUMED Gerinnungszentrum GmbH, Medizinisches Versorgungszentrum (MVZ)

Tauentzienstraße 7 b/c, 10789 Berlin, Deutschland

Tel.: + 49 (0) 30 21 28 08 80, Fax: + 49 (0) 3 02 12 80 88 20

cs@coagumed.de

ZUSAMMENFASSUNG

Störungen der Blutgerinnung können zu spontanen Blutungsmanifestationen und einem erhöhten Blutungsrisiko bei operativen Eingriffen und Interventionen führen. Pathophysiologisch lassen sich Defekte der primären Hämostase, die zu einer gestörten Thrombozytenadhäsion und Thrombozyten-

aggregation führen, sowie Störungen der sekundären (plasmatischen) Hämostase, die durch eine Beeinträchtigung der Fibrinbildung oder Fibrinstabilisierung charakterisiert sind, unterscheiden. Ätiologisch kann man seltene genetisch determinierte hereditäre Defekte und häufige erworbene Gerinnungsstörungen unterscheiden, denen unterschiedliche Pathomechanismen zugrunde liegen können. Mit dieser Übersicht soll Ophthalmochirurgen eine Grundlage zum perioperativen Management von Patienten mit genetisch determinierten Gerinnungsstörungen gegeben werden, die sich einem ophthalmochirurgischen Eingriff unterziehen müssen. Da diesbezüglich keine spezifischen Empfehlungen existieren, beruhen die Empfehlungen auf dem Vorgehen bei sonstigen operativen Eingriffen, wobei das spezifische Blutungsrisiko im Rahmen der Ophthalmochirurgie berücksichtigt wird.

ABSTRACT

Disorders of blood coagulation can lead to manifest spontaneous bleeding and an increased risk of bleeding during surgical procedures and interventions. Pathophysiologically, a distinction can be made between defects in primary haemostasis, which lead to impaired platelet adhesion and platelet aggregation, and disorders of secondary (plasmatic) haemostasis, which are characterised by impaired fibrin formation or fibrin stabilisation. Aetiologically, a distinction can be made between rare genetically-determined hereditary defects and common acquired coagulation disorders, which may be based on different pathomechanisms. This overview is intended to provide ophthalmic surgeons with a basis for the perioperative management of patients with genetically determined coagulation disorders undergoing ophthalmic surgery. As there are no specific recommendations in this regard, the recommendations are based on the procedure for other surgical interventions, taking into account the specific bleeding risk associated with ophthalmic surgery.

Einleitung

Störungen der Blutgerinnung können zu spontanen Blutungsmanifestationen und einem erhöhten Blutungsrisiko bei operativen Eingriffen und Interventionen führen. Pathophysiologisch las-

sen sich Defekte der primären Hämostase, die zu einer gestörten Thrombozytenadhäsion und Thrombozytenaggregation führen, sowie Störungen der sekundären (plasmatischen) Hämostase, die durch eine Beeinträchtigung der Fibrinbildung oder Fibrinstabilisierung charakterisiert sind, unterscheiden. Ätiologisch kann

man seltene genetisch determinierte hereditäre Defekte und häufige erworbene Gerinnungsstörungen unterscheiden, denen unterschiedliche Pathomechanismen zugrunde liegen können.

Mit dieser Übersicht soll Ophthalmochirurgen eine Grundlage zum perioperativen Management von Patienten mit genetisch determinierten Gerinnungsstörungen gegeben werden, die sich einem ophthalmochirurgischen Eingriff unterziehen müssen. Da diesbezüglich keine spezifischen Empfehlungen existieren, beruhen die Empfehlungen auf dem Vorgehen bei sonstigen operativen Eingriffen, wobei das spezifische Blutungsrisiko im Rahmen der Ophthalmochirurgie berücksichtigt wird.

Nicht eingegangen wird an dieser Stelle auf das perioperative Management der antithrombotischen Medikation; hier haben wir bereits Empfehlungen publiziert [1–5].

Grundlagen der Blutgerinnung

Die Blutgerinnung ist ein komplexer Prozess, der bei einer Gefäßverletzung zum Sistieren der Blutung führt und die Gefäßintegrität sicherstellt. Die Komplexität des Systems ergibt sich im Wesentlichen dadurch, dass der Gerinnungsprozess im „bewegten Medium Blut“ auf den Ort der Gefäßläsion begrenzt und nach effektiver Blutstillung inaktiviert werden muss. Eine Verminderung des Gerinnungsprozesses kann zu einer vermehrten Blutungsneigung führen, während eine überschießende Blutgerinnung thrombotische Komplikationen hervorrufen kann [6].

Um eine effektive Hämostase zu gewährleisten, ist ein präzises Zusammenspiel vieler Komponenten des Gerinnungssystems erforderlich, das durch enorme Komplexität und zahlreiche regulatorische Mechanismen gekennzeichnet ist. Neben den Prozessen der Blutstillung verfügt das Gerinnungssystem über antithrombotische Mechanismen, die den aktivierten Gerinnungsprozess stoppen und somit die aktivierte Gerinnung deaktivieren (Protein-C-/Protein-S-System), den Gerinnungsprozess auf den Ort der Gefäßläsion begrenzen (Antithrombin) oder das gebildete Gerinnsel auflösen können (Fibrinolyse).

Der Gerinnungsprozess lässt sich in eine primäre und sekundäre (plasmatische) Hämostase sowie antithrombotische Mechanismen untergliedern. Wichtig ist, dass diese aus didaktischen Gründen isoliert betrachteten Vorgänge komplex miteinander vernetzt sind und in vivo nahezu zeitgleich ablaufen.

Primäre Hämostase

Die primäre Hämostase bezeichnet den Prozess der Thrombozytenadhäsion und Thrombozytenaggregation. Auslöser ist die durch ein Gefäßtrauma hervorgerufene Endothelläsion. Ein zirkulierendes Adhäsivprotein, der Von-Willebrand-Faktor (VWF), bindet sich mit hoher Affinität an das exponierte subendotheliale Kollagen und erfährt hierdurch eine Konformationsänderung. Hierdurch können Thrombozyten über einen spezifischen Glykoprotein-Rezeptorkomplex (GP), GP Ib-V-IX an VWF binden, was zu einer initialen Thrombozytenadhäsion führt; die zunächst schwache Bindung wird durch Interaktion weiterer Plättchenrezeptoren, etwa der Kollagenrezeptoren GP VI und GP Ia-IIa, mit der subendothelialen Matrix gefestigt. Durch den Adhäsionsprozess kommt es zu einer vermehrten Aktivierung der Thrombozyten, auch zu vermehrter Expression, Zusammenlagerung (Clustering)

und Aktivierung des thrombozytären Aggregationsrezeptors GP IIb-IIIa; über diese Rezeptoren können Thrombozyten untereinander binden, was durch Fibrinogen oder VWF vermittelt wird [6].

Sekundäre (plasmatische) Hämostase

Der Begriff der sekundären (plasmatischen) Hämostase bezeichnet den Prozess der Fibrinbildung und Fibrinstabilisierung. Es handelt sich um einen komplexen Vorgang unter Beteiligung zahlreicher plasmatischer Gerinnungsfaktoren, der wiederum durch viele Inhibitoren und Regulatoren beeinflusst wird. Wie die primäre Hämostase wird auch die sekundäre Hämostase durch eine Endothelläsion ausgelöst; entscheidend ist hierbei die Exposition von subendotheliale „Tissue Factor“ (TF), früher als Gewebsthermoplastin bezeichnet, gegenüber dem zirkulierenden Blut. Der TF bindet an den zirkulierenden Gerinnungsfaktor VII, was zu einer Aktivierung von Faktor VII zu Faktor VIIa führt. Unter Beteiligung anderer Gerinnungsfaktoren und Kofaktoren kommt es zu einer Bildung von Thrombin aus der Vorstufe Prothrombin. Thrombin aktiviert die Thrombozyten, wodurch eine katalytische Thrombozytenoberfläche entsteht, auf der unter Beteiligung weiterer Gerinnungsfaktoren große Mengen Thrombin gebildet werden können („Thrombin Burst“). Thrombin katalysiert die Bildung von Fibrin aus der Vorstufe Fibrinogen sowie die Vernetzung von Fibrin durch den fibrinstabilisierenden Faktor, Faktor XIII [6, 7].

Antithrombotische Mechanismen dienen der zeitlichen und räumlichen Begrenzung des aktivierten Gerinnungsprozesses. Das Protein-C-/S-System inaktiviert den aktivierten Gerinnungsprozess, begrenzt also den Gerinnungsprozess zeitlich. Antithrombin lokalisiert im fließenden Blut den Gerinnungsprozess auf die Stelle der Gefäßläsion, indem es mit dem Blutstrom fortgespülte aktivierte Gerinnungsfaktoren inhibiert. Defekte des Protein-C-/S-Systems sowie von Antithrombin führen nicht zu einer vermehrten Blutungsneigung, sind allerdings von großer Bedeutung für die Thromboseneigung. Die endogene Fibrinolyse ermöglicht das Auflösen von Fibringerinnseln; eine überschießende Fibrinolyse (Hyperfibrinolyse) kann zu einer vermehrten Blutungsneigung führen [6]. Allerdings liegen der Hyperfibrinolyse zumeist erworbene Ursachen zugrunde, die in der Augenheilkunde nicht von Bedeutung sind; hierauf wird nachfolgend daher nicht weiter eingegangen.

Gerinnungsdefekte mit vermehrter Blutungsneigung

Störungen der primären Hämostase

Bei den Störungen der primären Hämostase können die Thrombozyten (Thrombozytopenie, Thrombozytenfunktionsstörung) sowie der Von-Willebrand-Faktor (Von-Willebrand-Syndrom) betroffen sein.

Thrombozytopenie

Die Thrombozytopenie ist durch eine Verminderung der Thrombozyten unter den Normbereich von 150 000–400 000/μl gekennzeichnet. Berücksichtigt werden muss, dass in ca. 0,1% der Blutproben eine sog. Pseudothrombozytopenie vorliegt; es handelt sich um ein klinisch irrelevantes Laborartefakt, bei dem das im

► **Tab. 1** Therapeutische Maßnahmen bei Thrombozytopenie in Abhängigkeit von Thrombozytenzahl und klinischer Situation (* reine Thrombozytopenie, keine zusätzliche Plättchenfunktionsstörung).

klinische Situation	Thrombozytenzahl*	Prophylaxe/Therapie von Blutungen
jede	> 100 000/ μ l	keine
operative Eingriffe, ausgenommen Hochrisikoeingriffe	> 50 000/ μ l	keine
	< 50 000/ μ l	Thrombozytenkonzentrat (Thrombozyten > 50 000/ μ l anstreben)
Hochrisikoeingriffe	> 100 000/ μ l	keine
	70 000–100 000/ μ l	Thrombozytenkonzentrat erwägen
	< 70 000/ μ l	Thrombozytenkonzentrat (Thrombozyten > 70 000–100 000/ μ l anstreben)
schwere Blutung	< 100 000/ μ l	Thrombozytenkonzentrat (Thrombozyten auf 50 000–100 000/ μ l anheben)

Blutbildröhrchen enthaltene Antikoagulans Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) zu einer Agglutination der Thrombozyten *in vitro* führt, was eine Thrombozytopenie vortäuscht. Eine Pseudothrombozytopenie lässt sich diagnostizieren, wenn die Thrombozyten im EDTA-Blut vermindert, aber in einem alternativen Entnahmemedium (Citratblut, Spezialröhrchen zur Plättchenbestimmung) unauffällig sind. Betroffene Individuen weisen keine vermehrte Blutungsneigung auf und bedürfen somit keiner Therapie oder medikamentösen Blutungsprophylaxe bei Eingriffen.

„Echte“ Thrombozytopenien sind fast ausnahmslos erworben, angeborene Formen stellen eine Rarität dar. Ätiologie und Pathogenese der Thrombozytopenien sind sehr komplex und vielschichtig. Der ätiologischen Klärung einer Thrombozytopenie kommt allerdings eine große Bedeutung zu, da sich therapeutische Ansätze in Abhängigkeit von der Ätiopathogenese unterscheiden; insbesondere ist hierbei von Bedeutung, ob die Thrombozytopenie durch eine verminderte Synthese oder einen vermehrten Verbrauch bzw. einen gesteigerten Abbau der Thrombozyten bedingt ist [8–10].

Die Differenzialdiagnosen bei einer Thrombozytopenie sind zahlreich: Häufigste Ursache im Erwachsenenalter ist die Immuthrombozytopenie (ITP), bei der es durch antithrombozytäre Antikörper zu einem Abbau der Thrombozyten bei gleichzeitig inadäquat gesteigerter Thrombozytopoese kommt. Weitere häufige Ursache der Thrombozytopenie sind hepatische Erkrankungen, insbesondere die Leberzirrhose; pathogenetisch sind eine gestörte Thrombozytopoese sowie eine vermehrte Speicherung von Thrombozyten („Pooling“) in der aufgrund einer portalen Hypertension vergrößerten Milz (Hypersplenismus) von Bedeutung. Ferner kann es durch eine Synthesestörung im Knochenmark zu einer Thrombozytopenie kommen, etwa bei hämatologischen Systemerkrankungen oder durch eine medikamentös-toxische Schädigung des Knochenmarks. Im Rahmen einer Schwangerschaft kommt es vornehmlich durch physiologische Zunahme des Plasmavolumens zu einer Thrombozytopenie (Gestationsthrombozytopenie), die jedoch i.d.R. nur mild ausgeprägt und klinisch meistens nicht relevant ist. Schließlich kann die Thrombozytenzahl im Rahmen von Akuterkrankungen, insbesondere bei Verbrauchskoagulopathie bzw. DIC („disseminierte intravasale Gerinnung“), vermindert sein; hierbei stellt die Therapie der zugrunde liegenden Erkrankung die entscheidende therapeutische

Maßnahme dar. Zusammenfassend sind Ätiologie und Pathogenese der Thrombozytopenien äußerst vielschichtig, sodass zur Klärung eine komplexe Abklärung erforderlich sein kann [8–10].

Bei Patienten mit Thrombozytopenie kann ein erhöhtes Blutungsrisiko im Rahmen operativer Eingriffe bestehen. Grundsätzlich ist zu berücksichtigen, ob eine isolierte Thrombozytopenie oder zusätzlich eine Störung der Thrombozytenfunktion vorliegt; hierdurch kann das Blutungsrisiko bei Thrombozytopenie erheblich gesteigert sein. Angemerkt sei an dieser Stelle, dass der Nachweis einer Thrombozytenfunktionsstörung bei gleichzeitiger Thrombozytopenie erschwert ist [8–10].

Grundsätzlich ist für chirurgische Eingriffe, insofern es sich nicht um Hochrisikoeingriffe handelt, eine Thrombozytenzahl von > 50 000/ μ l als ausreichend anzusehen, wenn die Plättchenfunktion ungestört ist und keine sonstige Gerinnungsstörung vorliegt. Eingriffe mit minimalem Blutungsrisiko können auch bei niedrigeren Plättchenzahlen zumeist problemlos durchgeführt werden. Für Hochrisikoeingriffe werden höhere Thrombozytenzahlen von 70 000–100 000/ μ l gefordert; hierzu zählen insbesondere neurochirurgische Eingriffe. Im Falle einer relevanten Blutung, insbesondere mit drohendem Visusverlust, sollte die Thrombozytenzahl durch eine Plättchentransfusion auf über 100 000/ μ l angehoben werden [11]. Die perioperative Transfusionsstrategie bei Thrombozytopenie ist nachfolgend tabellarisch dargestellt (► **Tab. 1**).

Auch manche Eingriffe am Auge können als Hochrisikoeingriffe gewertet werden, da persistierende Visusminderung oder Visusverlust möglich sind; in der von uns durchgeführten Umfrage wurden insbesondere orbitachirurgische Eingriffe und fistulierende Glaukomoperationen von den befragten Ophthalmochirurgen als Hochrisikoeingriffe angegeben [1].

Thrombozytenfunktionsstörungen

Thrombozytenfunktionsstörungen (Thrombozytopathien) sind heterogene Krankheitsbilder, die durch eine Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion gekennzeichnet sind. Angeborene bzw. hereditäre Thrombozytopathien sind ausgesprochen selten; es kann sich bspw. um einen Defekt thrombozytärer Rezeptoren (z.B. Glanzmann-Thrombasthenie) oder Defekte der thrombozytären Granula („Storage Pool Defects“ [SPD]) handeln [12]. Hingegen sind erworbene Thrombozytenfunktionsstörungen ausge-

► **Tab. 2** Therapeutische Optionen bei Thrombozytenfunktionsstörung (Thrombozytopathie).

Therapeutikum	Dosierung	Wirkungsmechanismus
Antifibrinolytikum	Tranexamsäure: 2–3 × 500–1000 mg/d	Hemmung der Fibrinolyse
Desmopressin (DDAVP)	0,3–0,4 µg/kgKG als Kurzinfusion über ca. 30 min (Cave: Tachyphylaxie bei wiederholter Applikation möglich)	Freisetzung des Von-Willebrand-Faktors und des Faktors VIII aus endogenen Speichern, pro-hämostatischer Effekt
rekombinanter aktivierter Faktor VII (rFVIIa)	100 µg/kgKG, ggf. wiederholte Gabe	prohämostatischer Effekt, massive Thrombin-generierung
Thrombozytenkonzentrat	variabel, initial 1–2 Thrombozytenkonzentrate à 24 × 10 ¹¹ Thrombozyten	Ersatz funktionsgestörter durch funktionsfähige Thrombozyten

sprochen häufig. Häufigste Ursache ist die Einnahme von Medikamenten, welche die Plättchenfunktion hemmen; es kann sich einerseits um den erwünschten Effekt von Plättchenfunktionshemmern wie Acetylsalicylsäure oder Thienopyridine (Clopidogrel, Prasugrel) handeln, andererseits kann es unter zahlreichen Pharmaka als Nebenwirkung zu einer Störung der Plättchenfunktion kommen. Dies ist häufig unter Einnahme von Analgetika, insbesondere ASS-haltigen Präparaten und nicht steroidalen Antirheumatika (NSAID), der Fall, tritt aber auch unter zahlreichen anderen Pharmaka (z. B. selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer [SSRI], Antibiotika) auf. Erworbene Störungen der Thrombozytenfunktion kommen auch bei der Leberzirrhose (hepatische Thrombozytopathie), bei terminaler Niereninsuffizienz (renale Thrombozytopathie) sowie im Rahmen hämatologischer Erkrankungen vor [13].

Während die Thrombozytopenie im Blutbild leicht erkennbar ist, wird eine Thrombozytenfunktionsstörung durch die Routine-diagnostik nicht erfasst. Wichtig ist, dass die Thrombozytenzahl keinerlei Rückschluss auf die Thrombozytenfunktion zulässt, zudem sind bei isolierter Thrombozytenfunktionsstörung sowohl Quick-Wert als auch aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) unauffällig. Für den Nachweis sind somit spezielle Verfahren erforderlich, wobei die Aggregometrie den „Goldstandard“ der Diagnostik darstellt [14].

Basismaßnahme bei Thrombozytenfunktionsstörungen ist die kritische Überprüfung von Pharmaka, welche die Plättchenfunktion beeinträchtigen; ggf. können diese Pharmaka perioperativ pausiert werden, wobei das Risiko thrombotischer schwerwiegender Komplikationen bei Aussetzen von Plättchenfunktionshemmern zu berücksichtigen ist. Die präoperative Aussetzung einer Plättchenfunktionshemmung bedarf i. d. R. einer interdisziplinären Rücksprache zwischen Ophthalmochirurgen und betreuenden Kardiologen/Angiologen.

Zur Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Thrombozytenfunktionsstörungen existieren in Abhängigkeit von der Pathogenese verschiedene Optionen. Im Falle einer urämischen Thrombozytopathie kann ggf. durch eine effektivere Dialyse die Plättchenfunktion passager gebessert und somit das perioperative Blutungsrisiko reduziert werden. Pharmakologisch werden bei milden Thrombozytenfunktionsstörungen Antifibrinolytika, insbesondere Tranexamsäure, sowie das Vasopressin-Analogon Desmopressin (DDAVP) eingesetzt. In manchen Fällen kommt auch re-

kombinanter aktivierter Faktor VIIa zum Einsatz. Gegebenenfalls kann auch eine Transfusion von Thrombozytenkonzentraten erforderlich werden (siehe ► **Tab. 2**) [12, 13].

Von-Willebrand-Syndrom

Das Von-Willebrand-Syndrom (VWS) stellt die häufigste angeborene bzw. genetisch determinierte Gerinnungsstörung, die mit einer Blutungsneigung einhergeht, dar; es wird von bis zu 600 000 Betroffenen in Deutschland ausgegangen, wobei eine hohe Dunkelziffer anzunehmen ist. Grund hierfür ist, dass nur ca. 30% der Betroffenen durch eine verlängerte aPTT auffallen, während die anderen Fälle nur durch Spezialanalytik, insbesondere Bestimmung von Aktivität und Konzentration des Von-Willebrand-Faktors (VWF) sowie der Faktor-VIII-Aktivität, diagnostiziert werden können. Spezialuntersuchungen wie die Multimeranalyse, dienen nicht der Diagnosestellung, sondern der Klassifikation dieser heterogenen Erkrankung.

Das autosomal vererbte angeborene VWS ist durch eine interindividuell sehr unterschiedlich ausgeprägte Verminderung (Typ 1), einen funktionellen Defekt (Typ 2) oder das Fehlen des VWF (Typ 3) gekennzeichnet [15–17]. Das erworbene Von-Willebrand-Syndrom macht etwa 10% aller Fälle aus und ist pathophysiologisch heterogen; hierauf wird im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter eingegangen und auf weiterführende Literatur verwiesen [18].

Die Festlegung der adäquaten Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Patienten mit VWS ist komplex und abhängig von Formen und Schweregrad. Bei milden ansprechenden Formen wird bevorzugt das Vasopressin-Analogon DDAVP, das VWF und Faktor VIII aus endogenen Speichern freisetzt; bei fehlendem Ansprechen auf DDAVP oder schweren Formen des VWS werden zur Substitution VWF-haltige Gerinnungsfaktorenkonzentrate eingesetzt. Additiv können auch Antifibrinolytika eingesetzt werden [15–17].

Die therapeutischen Optionen beim VWS sind nachfolgend weiter dargestellt (► **Tab. 3**).

Störungen der sekundären (plasmatischen) Hämostase

Plasmatische Gerinnungsstörungen sind durch Mangel, Dysfunktion oder Fehlen von Gerinnungsfaktoren gekennzeichnet und gehen mit einer verminderten Fibrinbildung oder Fibrinstabilisierung einher [19].

► **Tab. 3** Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Von-Willebrand-Syndrom.

Typ	Subtyp	Prophylaxe/Therapie von Blutungen
Typ 1	–	<ul style="list-style-type: none"> leichte Ausprägung: Desmopressin (DDAVP) schwere Ausprägung: VWF-haltiges Faktorenkonzentrat
Typ 2	2A	<ul style="list-style-type: none"> leichte Ausprägung: Desmopressin (DDAVP) bei ausreichendem Ansprechen, ansonsten VWF-haltiges Faktorenkonzentrat schwere Ausprägung: VWF-haltiges Faktorenkonzentrat
	2B	VWF-haltiges Faktorenkonzentrat
	2M	<ul style="list-style-type: none"> leichte Ausprägung: Desmopressin (DDAVP) bei ausreichendem Ansprechen, ansonsten VWF-haltiges Faktorenkonzentrat schwere Ausprägung: VWF-haltiges Faktorenkonzentrat
	2N	VWF-haltiges Faktorenkonzentrat
Typ 3	–	VWF-haltiges Faktorenkonzentrat

Alle hereditären plasmatischen Gerinnungsstörungen sind sehr selten. Am bekanntesten sind die Hämophilien, gekennzeichnet durch Verminderung der Faktor-VIII- (Hämophilie A) oder Faktor-IX-Aktivität (Hämophilie B); aufgrund des X-chromosomalen Erbgangs sind ganz überwiegend Männer betroffen, Frauen sind Überträgerinnen (Konduktorinnen) und können eine moderate Verminderung der Faktor-VIII- oder -IX-Aktivität aufweisen. Autosomal vererbt und somit geschlechtsunabhängig sind der Faktor-I- (A-, Dys- und Hypofibrinogenämie), Faktor-II-, Faktor-V-, Faktor-VII-, Faktor-XI- (früher als Hämophilie C bezeichnet) und Faktor-XIII-Mangel [19]. Hingegen gehen der häufige Faktor-XII-Mangel sowie der Präkallikrein- und HMWK-Mangel („High-Molecular-Weight Kininogen“) nicht mit einer Blutungsneigung einher und dürfen als klinisch irrelevant gelten.

Erworbene plasmatische Gerinnungsdefekte sind vergleichsweise häufig und treten etwa im Rahmen einer Leberzirrhose, bei Vitamin-K-Mangel und bei einer systemischen Amyloidose auf. Auch hoher Blutverlust (Verlustkoagulopathie), insbesondere bei inadäquater Volumensubstitution (Verdünnungskoagulopathie), und vermehrter Faktorenverbrauch (Verbrauchskoagulopathie) können zu einer komplexen plasmatischen Gerinnungsstörung führen [19].

Hinweise auf das Vorliegen einer plasmatischen Gerinnungsstörung erhält man über verlängerte Gerinnungszeiten bei der Bestimmung der Prothrombinzeit nach Quick (bzw. Verminderung des Quick-Wertes), der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) und/oder der Thrombinzeit. Auffällige Befunde dieser Gerinnungstests bedürfen zur Diagnosestellung einer weiterführenden Abklärung, insbesondere einer Bestimmung von Einzelfaktoraktivitäten [19].

Bei Faktorenmangelzuständen werden, falls verfügbar, Einzel-faktorenkonzentrate zur Substitution eingesetzt, um die Faktorenaktivität präoperativ auf das erforderliche Niveau anzuheben; dies ist abhängig von der Art des vorliegenden Gerinnungsdefektes und ggf. vom angenommenen Blutungsrisiko im Rahmen des jeweiligen Eingriffes. Die Dosierungsintervalle der Faktorenkonzentrate sind von der Halbwertszeit des jeweiligen Gerinnungsfaktors im Blut abhängig und unterscheiden sich ebenfalls bei verschiedenen Gerinnungsdefekten. Steht kein Einzelfaktorenkonzentrat zur Verfügung, können zur Substitution Vitamin-K-abhängig gebildeter Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX und X) Prothrombinkomplexpräparate (PPSB) eingesetzt werden. In seltenen Fällen werden gerinnungsaktive Frischplasmen (GFP) appliziert, die alle Gerinnungsfaktoren (und Inhibitoren) enthalten. Mit Desmopressin (DDAVP) kann Faktor VIII aus endogenen Speichern freigesetzt und somit die Faktor-VIII-Aktivität bei Patienten mit milder Hämophilie A passager angehoben werden [11, 19]. Therapeutische Optionen zur Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei verschiedenen plasmatischen Gerinnungsdefekten sind nachfolgend dargestellt (► **Tab. 4**).

Es muss betont werden, dass bei sehr seltenen Defekten der plasmatischen Gerinnung keine belastbaren Daten herangezogen werden können, um die adäquate Blutungsprophylaxe bei operativen Eingriffen definitiv festzulegen. In diesen seltenen Fällen wird zumeist eine Einzelfallentscheidung getroffen, die neben der Faktorenaktivität auch die individuelle Blutungsneigung des Patienten und das Blutungsrisiko im Rahmen des jeweiligen Eingriffes berücksichtigen muss. Daten für die Ophthalmochirurgie fehlen, sodass man sich an Empfehlungen für sonstige Eingriffe orientieren muss.

Ophthalmochirurgie: Empfehlungen zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Gerinnungsstörungen

Risikostratifikation

Wenngleich hierzu keine systematischen Daten vorliegen, ist davon auszugehen, dass das Vorliegen von genetisch determinierten bzw. angeborenen oder erworbenen Gerinnungsdefekten das perioperative Blutungsrisiko bei ophthalmochirurgischen Eingriffen erhöht. Allerdings existieren aufgrund der Seltenheit dieser Defekte keinerlei belastbare Daten für die Ophthalmochirurgie. Zu berücksichtigen ist hierbei, dass schwere Blutungen in der Ophthalmochirurgie insbesondere durch einen persistierenden partiellen oder totalen Visusverlust gekennzeichnet sind. Eine Einteilung wichtiger ophthalmochirurgischer Eingriffe im Hinblick auf das Blutungsrisiko ist nachfolgend tabellarisch dargestellt (► **Tab. 5**).

Die Autoren sind der Auffassung, dass für Eingriffe mit niedrigem Blutungsrisiko keine präoperative Routinediagnostik vor ophthalmochirurgischen Eingriffen erforderlich ist.

Bei bekanntem Gerinnungsdefekt sollte ein aktueller Status vor Eingriffen mit intermediärem und hohem Blutungsrisiko oder bei individuell stark ausgeprägter Blutungsneigung eingeholt werden; hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Gerinnungsbefunde

► **Tab. 4** Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei plasmatischen Gerinnungsstörungen.

Gerinnungsdefekt	minimale Restaktivität vor Eingriffen	Prophylaxe/Therapie von Blutungen
Faktor-I-Mangel (A-, Hypo- und Dysfibrinogenämie)	> 100 mg/dl	Fibrinogenkonzentrat
Faktor-II-Mangel	?*	PPSB
Faktor-V-Mangel	5 %	GFP (15–20 ml/kgKG, um Spiegel von 15–20% zu erzielen)
Faktor-VII-Mangel	kleine Eingriffe 30–50%, größere Eingriffe > 50 %	Faktor-VII-Konzentrat
Faktor-VIII-Mangel (Hämophilie A)	kleine Eingriffe 25–40%, große Eingriffe 50–80 %	DDAVP (Subhämophilie A, milde Hämophilie A), Faktor-VIII-Konzentrat
Faktor-IX-Mangel (Hämophilie B)		Faktor-IX-Konzentrat
Faktor-X-Mangel	?*	Faktor-X-Konzentrat, falls verfügbar, ansonsten PPSB
Faktor-XI-Mangel	5 %	Faktor-XI-Konzentrat, falls verfügbar, ansonsten DDAVP und Antifibrinolytika, bei unzureichendem Effekt GFP (20 ml/kgKG, um Spiegel von 20% zu erzielen)
Faktor-XII-Mangel	–	keine vermehrte Blutungsneigung
Faktor-XIII-Mangel	> 50 %	Faktor-XIII-Konzentrat
HMWK-Mangel	–	keine vermehrte Blutungsneigung
Präkallikreinmangel	–	keine vermehrte Blutungsneigung

PPSB: Prothrombinkomplexpräparat; GFP: gerinnungsaktives Frischplasma; rFVIIa: rekombinanter aktivierter Faktor VII; DDAVP: Desmopressin; * kaum Daten, Einzelfallentscheidung

► **Tab. 5** Blutungsrisiko bei häufigen ophthalmochirurgischen Eingriffen [1, 2].

niedriges Blutungsrisiko	intermediäres Blutungsrisiko	hohes Blutungsrisiko
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kataraktoperationen ▪ intravitreale Injektionen (inkl. Implantationen) ▪ laserchirurgische Eingriffe ▪ kleine lidchirurgische Eingriffe ▪ einfache Muskeloperationen ▪ Hornhautchirurgie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eindellende Netzhautoperationen ▪ Vitrektomie ▪ Stentimplantate bei Glaukom 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ausgedehnte Lidoperationen ▪ ausgedehnte orbitachirurgische Eingriffe ▪ größere Muskeloperationen ▪ Ventilimplantate bei Glaukom ▪ intraokuläre Tumorchirurgie

teilweise erheblichen intraindividuellen Schwankungen unterliegen, sodass eine Orientierung an Altbefunden häufig problematisch ist. Insbesondere bedürfen folgende Konstellationen einer vermehrten Aufmerksamkeit:

- Thrombozytopenie mit einer vorbekannten Thrombozytenzahl < 50 000/ μ l
- schwerwiegende Thrombozytopathie (z. B. Glanzmann-Thrombasthenie)
- Von-Willebrand-Syndrom mit einer Von-Willebrand-Faktor-Aktivität < 50 %
- Hämophilie A oder Hämophilie B
- Faktor-VII- oder Faktor-XIII-Mangel mit einer Restaktivität < 50 %
- Faktor-V- oder Faktor-XI-Mangel mit einer Restaktivität < 5 %
- Hypo- oder Dysfibrinogenämie mit Fibrinogen < 100 mg/dl

Insgesamt handelt es sich um sehr seltene Konstellationen, sodass die Zahl der erforderlichen präoperativen Analysen bei vor-

bekanntem Gerinnungsdefekten in Grenzen halten sollte. In diesen seltenen Fällen empfiehlt sich dann eine Kooperation mit einem Hämostaseologen, um das adäquate perioperative Management festzulegen. Wie bereits betont, wird man hier häufig eine Einzelfallentscheidung treffen müssen, da keine belastbare Datenlage für die Ophthalmochirurgie existiert.

Bei Patienten ohne vorbekannte Gerinnungsstörung dient in erster Linie die Blutungsanamnese der präoperativen Einschätzung, ob ein Gerinnungsdefekt bzw. ein erhöhtes Blutungsrisiko vorliegt. Diese fragt, ggf. unter Verwendung eines (auch kommerziell verfügbaren) standardisierten Fragebogens, Blutungsereignisse in Eigen- und Familienanamnese ab. Inzwischen ist gut gesichert, dass eine negative Blutungsanamnese einen hohen negativen prädiktiven Wert hat, während 30–50% der Patienten mit auffälliger Blutungsanamnese einen Gerinnungsdefekt aufweisen; in der von uns durchgeführten Überprüfung war allerdings auch eine auffällige standardisierte Blutungsanamnese nicht sicher mit

► **Tab. 6** Blutungsprophylaxe bei ophthalmochirurgischen Eingriffen in Abhängigkeit vom perioperativen Blutungsrisiko und Schwere eines genetisch determinierten Gerinnungsdefektes.

	niedriges Blutungsrisiko	intermediäres Blutungsrisiko	hohes Blutungsrisiko
milder Gerinnungsdefekt	keine Blutungsprophylaxe	Niedrigrisikoprophylaxe	Hochrisikoprophylaxe
intermediärer Gerinnungsdefekt	Niedrigrisikoprophylaxe	Niedrigrisikoprophylaxe	Hochrisikoprophylaxe
schwerer Gerinnungsdefekt	Niedrigrisikoprophylaxe	Niedrigrisikoprophylaxe	Hochrisikoprophylaxe

einem erhöhten Blutungsrisiko im Rahmen der Ophthalmochirurgie assoziiert.

Im Vergleich zur Blutungsanamnese kommt der präoperativen Gerinnungsdiagnostik nur eine untergeordnete Relevanz zur Identifikation von Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko zu. Der geringe prädiktive Wert dieser Routinediagnostik in Hinblick auf das perioperative Blutungsrisiko beruht u. a. darauf, dass die häufigsten Gerinnungsdefekte (Von-Willebrand-Syndrom, Thrombozytenfunktionsstörungen) nicht oder nur eingeschränkt erkannt werden. Auf die routinemäßige Bestimmung von Blutbild, Quick-Wert und aPTT darf daher bei fehlenden anamnestischen Hinweisen auf eine vermehrte Blutungsneigung verzichtet werden.

Ist jedoch die Blutungsanamnese auffällig und handelt es sich um einen ophthalmochirurgischen Eingriff mit intermediärem oder hohem Blutungsrisiko, so sollte ggf. eine spezielle präoperative hämostaseologische Diagnostik erfolgen, um das optimale perioperative Management festzulegen. Diesbezüglich sollte eine Kooperation zwischen Ophthalmochirurgie und Hämostaseologie etabliert werden.

Perioperatives Management

Spezielle Empfehlungen zum Management betroffener Patienten im Rahmen ophthalmochirurgischer Eingriffe existieren bisher nicht. Es wird daher erforderlich, auf Erfahrungswerte aus anderen chirurgischen Fachdisziplinen zurückzugreifen, die auch Eingang in aktuelle Leitlinien gefunden haben [11]. Hierbei entscheiden grundsätzlich Art und Schwere der vorliegenden Gerinnungsstörung einerseits und Blutungsgefährdung im Rahmen des jeweiligen operativen Eingriffes über das perioperative Gerinnungsmanagement.

Grundsätzlich wird man sich erst Gedanken um eine pro-hämostatische Medikation bei augenärztlichen Eingriffen machen müssen, wenn die für operative Eingriffe erforderlichen Grenzwerte unterschritten werden; bei milden Gerinnungsdefekten, bei denen diese Grenzwerte nicht unterschritten werden, wird man somit keine medikamentöse Blutungsprophylaxe durchführen müssen.

Während bei explizit niedrigem Blutungsrisiko bei milden bis mittelschweren genetisch determinierten Gerinnungsdefekten auf eine spezifische medikamentöse Blutungsprophylaxe i. d. R. verzichtet werden kann, wird bei schwerwiegenden Gerinnungsstörungen und/oder mittlerem bis hohem Blutungsrisiko eine entsprechende Prophylaxe erforderlich. Bezüglich des Therapiezieles wird man sich bei niedrigem/mittlerem Blutungsrisiko an Empfehlungen für allgemein chirurgische Eingriffe orientieren können, bei Eingriffen am Augenhintergrund bzw. Eingriffen mit relevantem

Risiko für eine persistierende Visusminderung an Eingriffen für neurochirurgische Eingriffe. Das grundsätzliche Vorgehen, von dem im Individualfall natürlich abzuweichen ist, ist nachfolgend dargestellt (► **Tab. 6**).

Interessenkonflikt

Prof. Dr. Zeitz: Beratungs- und Vortragshonorare von AbbVie, Alexion, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Novartis, Roche; Beratungshonorare von Immunocore, Omeicos, Oxular, SamChungDang, ViGeneron; Forschungsgelder von Bayer, Boehringer-Ingelheim, Novartis.

Literatur

- [1] Feltgen N, Mele B, Dietlein T et al. Umgang mit gerinnungshemmenden Substanzen in der Ophthalmochirurgie – eine Umfrage unter Ophthalmochirurgen in Deutschland. *Ophthalmologie* 2018; 115: 585–591
- [2] Sucker C, Hager A, Koscielny J et al. Orale Antikoagulation: Aktuelle Übersicht und perioperatives Management in der Ophthalmochirurgie. *Ophthalmologie* 2019; 116: 144–151
- [3] Zeitz O, Wernecke L, Feltgen N et al. Antikoagulation und Thrombozytenfunktionshemmung: Was in der augenärztlichen Praxis zu beachten ist. *Ophthalmologie* 2021; 118: 1287–1300
- [4] Lauermaun P, Klingelhöfer A, Mielke D et al. Risk Factors for Severe Bleeding Complications in Vitreoretinal Surgery and the Role of Antiplatelet or Anticoagulant Agents. *Ophthalmol Retina* 2021; 5: e23–e29
- [5] Lauermaun P, Klingelhöfer A, Mielke D et al. Risk Factors for Severe Bleeding Complications in Glaucoma Surgery and the Role of Antiplatelet or Anticoagulant Agents. *Clin Ophthalmol* 2022; 16: 1245–1254
- [6] Sucker C. Grundlagen der Blutgerinnung. In: Sucker C, Pfizmann R, Hrsg. *Klinische Hämostaseologie in der Chirurgie*. Berlin, Boston: De Gruyter; 2017
- [7] Monroe DM, Hoffman M. What does it take to make the perfect clot? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 41–48
- [8] Alberio L. My patient is thrombocytopenic! Is (s)he? Why? And what shall I do? A practical approach to thrombocytopenia. *Hamostaseologie* 2013; 33: 83–94
- [9] Swain F, Bird R. How I approach new onset thrombocytopenia. *Platelets* 2020; 31: 285–290
- [10] Mittelul A, Onisâi MC, Roşca A et al. Current Understanding of Immune Thrombocytopenia: A Review of Pathogenesis and Treatment Options. *Int J Mol Sci* 2024; 25: 2163
- [11] Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Gesamtnovelle 2020. Im Internet (Stand: 03.06.2024): https://www.bundesaeztekammer.de/fileadmin/user_upload/_old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf

- [12] Pecci A, Balduini CL. Inherited thrombocytopenias: an updated guide for clinicians. *Blood Rev* 2021; 48: 100784
- [13] Scharf RE. Erworbene Plättchenfunktionsstörungen: Pathogenese, Klassifikation, Häufigkeit, Diagnostik und Behandlung. *Hamostaseologie* 2008; 28: 299–311
- [14] Gresele P, Bury L, Mezzasoma AM et al. Platelet function assays in diagnosis: an update. *Expert Rev Hematol* 2019; 12: 29–46
- [15] Sharma R, Flood VH. Advances in the diagnosis and treatment of Von Willebrand disease. *Blood* 2017; 130: 2386–2391
- [16] Weyand AC, Flood VH. Von Willebrand Disease: Current Status of Diagnosis and Management. *Hematol Oncol Clin North Am* 2021; 35: 1085–1101
- [17] Castaman G. How I treat von Willebrand disease. *Thromb Res* 2020; 196: 618–625
- [18] Sucker C, Michiels JJ, Zotz RB. Causes, etiology and diagnosis of acquired von Willebrand disease: a prospective diagnostic workup to establish the most effective therapeutic strategies. *Acta Haematol* 2009; 121: 177–182
- [19] Sucker C. Angeborene und erworbene Gerinnungsdefekte. In: Sucker C, Pfitzmann R, Hrsg. *Klinische Hämostaseologie in der Chirurgie*. Berlin, Boston: De Gruyter; 2017