

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

Tumorpatienten haben ein großes Risiko, Thromboembolien zu erleiden. Bei Autopsien onkologischer Patienten finden sich in etwa 50 % der Fälle zumeist unentdeckte Thromboembolien als unmittelbare Todesursache. Das Problem wird in dieser Ausgabe beschrieben. Lesen Sie über die entsprechende Thromboseprophylaxe und -therapie bei diesen Hochrisikopatienten.

Malignome können aber auch mit einer erhöhten Blutungsgefahr assoziiert sein. Diese Komplikation finden Sie im „aktuellen Fall“. Die möglichen Ursachen der Blutung bei Prostata-Carcinom – vor allem die speziell durch ein Prostata-Ca ausgelöst – werden unter „Zum aktuellen Fall“ dargestellt.

Das Einschwemmsyndrom durch Spülung bei transurethraler Prostataresektion ist selten geworden, und zwar durch den Einsatz von Detektorsubstanzen in der Spülflüssigkeit. Aber wenn es auftritt, hat es Folgen. Sie werden im „Expertenforum“ aufgezeigt – so auch Gerinnungsstörungen.

In Kürze stehen Ihnen auch die Inhalte dieser Ausgabe als CME-Modul unter www.gerinnungsforum.net für den CME-Punkte-Erwerb zur Verfügung.

Dr. med. Peter Kohler
Facharzt für Anästhesiologie



Inhalt

Der aktuelle Fall

Blutung bei Prostata-Carcinom 1–3

Zum aktuellen Fall

Malignome und Gerinnung 3–6

Expertenforum

Das TUR-Einschwemmsyndrom 7–8

Der aktuelle Fall

Blutung bei Prostata-Carcinom

Ein 77-jähriger Patient stellte sich Mitte Juni 2006 beim Urologen wegen einer Makrohämaturie vor. Der Tastbefund der Prostata ergab eine deutliche Vergrößerung. Die Nierenwerte waren normal. In der Ultraschalluntersuchung fand sich keine eindeutige Ursache für die Hämaturie. Das PSA war im Normbereich.

Diagnostik

Als weiterführende Diagnostik wurde eine Computertomografie des Abdomens durchgeführt. Hier zeigte sich

- › eine deutlich vergrößerte Prostata mit Vorwölbung des Prostatagewebes in das Blasenlumen.
- › Die dorsobasale Blasenwand war stenotisch mit konsekutiver Stauungsniere rechts.
- › Der rechte Ureter war bis prävesikal stenotisch.
- › Lymphknotenvergrößerungen zeigte das CT nicht.
- › Stanzbiopsien ergaben die Infiltration der Prostata mit einem soliden Carcinom.
- › Die Immunhistochemie zeigte dann, **passend zum negativen PSA-Wert, ein neuroendokrines Carcinom** der Prostata.

Wesentliche frühere Erkrankungen bestanden nicht, insbesondere gab es keine Hinweise auf eine spontane Blutungsneigung. Auch frühere Operationen an der Schulter und Arthroskopien seien komplikationslos gewesen.

Während der diagnostischen Abklärung entwickelte sich eine Anurie, es erfolgte eine stationäre Einweisung zur weiteren Therapie.

Stationäre Aufnahme

Bei der Aufnahme am 18.7.2006 zeigte sich bei liegendem Dauerkatheter eine Anurie.

- › Das Kreatinin lag bei 14 mg/dl,
- › das Kalium bei 6,5 mmol/l,
- › der Hämoglobinwert bei 8,7 g/dl.

Ursache für das akute Nierenversagen war ein **tumorbedingter Harnstau**. Es wurden beidseitige

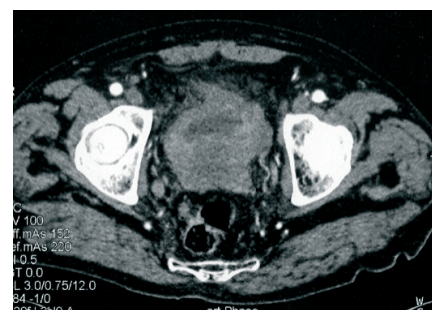


Abb. 1: Prostata-Carcinom

Nierenfisteln angelegt. Bei der Fistelanlage fiel **keine vermehrte Blutungsneigung** auf. In den nächsten Tagen sanken die Retentionsparameter rasch. Der Patient kam in die polyurische Phase des Nierenversagens. Am 21.7. betrug das Kreatinin bereits wieder 1,3 mg/dl.

Während des stationären Aufenthalts erfolgten erneut CT-Staginguntersuchungen. Diese zeigten jetzt **zwei Rundherde** in der **Leber**, weiterhin **Lymphknotenvergrößerungen** im Bereich der **Beckenstrombahn** sowie das deutlich lokal fortgeschrittene Prostata-Carcinom (Abbildungen 1 und 2). Dieses infiltrierte sowohl die Blase als auch die Harnleiterostien und das Rektum. Das PSA war weiterhin negativ, während die Tumormarker, die auf ein neuroendokrines Carcinom hinweisen (NSE = Neuronenspezifische Enolase, Pro-GRP = Pro-Gastrin-Releasing Peptide), deutlich erhöht waren.

Am 25.7. kam es zu einer Episode von Dyspnoe. Da der Patient ein hohes Risiko für eine Thromboembolie aufwies, wurde eine weitere Diagnostik veranlasst. Das D-Dimer war erhöht. Es wurde eine CT-Untersuchung der Lunge zum Ausschluss einer Lungenembolie sowie eine Sonografie der tiefen Beinvenen zum Ausschluss einer Thrombose durchgeführt. Beide Untersuchungen waren unauffällig.

Konsil

Bei fortgeschrittenem neuroendokrinen Prostata-Carcinom wurde ein **interdisziplinäres Tumorkonsil** durchgeführt. Als Empfehlung ergab sich eine Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid, analog der

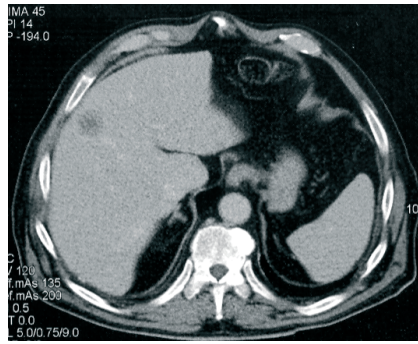


Abb. 2: Rundherd in der Leber

Therapie eines kleinzelligen Bronchial-Carcinoms. Am 31.7. wurde der Patient in die Innere Medizin zur Durchführung der Chemotherapie verlegt.

Blutung: keine Chemotherapie!

In den folgenden sechs Tagen wurde die Chemotherapie nicht begonnen, da der Patient eine **intermittierende Blutung aus der Blase** aufwies. Diese war so ausgeprägt, dass die Urologen wiederum hinzugezogen werden mussten. Bei liegenden Nierenfisteln und dennoch steigenden Retentionsparametern (Kreatinin nun 2,7 mg/dl) wurde nach erneuter Rücksprache mit den Urologen die Indikation zu einer **paliativen Prostataresektion** gestellt. Präoperativ zeigten sich im Blutbild

- ein Hämoglobin von 11,4 g/dl,
- eine Thrombozytenzahl von 188.000 / μ l,
- ein Quick von 75 % und
- eine PTT von 33 Sekunden.

TUR – transurethrale Resektion

Nach ausführlicher Aufklärung des Patienten erfolgte am 10.8. die **transurethrale Resektion der Prostata** mit gleichzeitigem Einlegen von Double-J-Harnleiterkathetern. Präoperativ ergab sich weiterhin kein Hinweis für eine

Blutungsneigung. Der Eingriff dauerte von 12.30 bis 17.00 Uhr. **Intraoperativ** kam es zu **größeren Blutverlusten**. Der Hämoglobinwert betrug postoperativ 8,2 g/dl, wobei intraoperativ bereits zwei Erythrozytenkonzentrate gegeben worden waren.

Verlegung auf die Allgemeinstation

Nach Verlegung auf die Allgemeinstation zeigte sich bei liegendem Spülkatheter **eine fortgesetzte Blutung** aus der Blase. Diese war von wechselnder Intensität und führte allerdings rezidivierend zu einer **Blasentamponade**. Diese trat am 12.8., am 14.8., am 17.8. und am 18.8. auf. Zwischen den Tamponaden kam es immer wieder zu klarer, dann aber auch wieder blutiger Urinausscheidung bei laufender Blasenspülung.

Acht Erythrozytenkonzentrate in einer Woche

Insgesamt mussten in dieser Woche acht Erythrozytenkonzentrate verabreicht werden. Schließlich wurde am 18.8.2006 erneut eine transurethrale Koagulation der Prostataloge sowie der Blase durchgeführt. Unter zusätzlichen Hämalanspülungen (3 Liter/Tag) **sistierte die Makrohämaturie schließlich**. Der Blasen-katheter konnte am 21.8. entfernt werden.

Nun Chemotherapie

Die Nierenfunktion war weiterhin eingeschränkt, so dass die geplante Chemotherapie mit Cisplatin nicht durchgeführt werden konnte. Es wurde eine alternative Chemotherapie mit Topotecan gewählt. Diese Chemotherapie ist nicht nephrotoxisch, allerdings kann es zu einer ausgeprägten Suppression

des Knochenmarks kommen. Dies war auch in diesem Fall so: Es trat eine ausgeprägte Granulozytopenie ein, die mit Wachstumsfaktor (G-CSF) behandelt wurde.

Fazit

Bei dem Patienten stand eine Blutungskomplikation im Vordergrund. Diese könnte durch eine lokale Aktivierung der Fibrinolyse bedingt gewesen sein. Auch die massive perioperative Blutung nach Revision der Prostata könnte durch Plasminogenaktivatoren, die aus der Prostata ausgeschwemmt wurden, verursacht worden sein. Leider wurde an diese Möglichkeit während der

Behandlung des Patienten nicht gedacht. Eine Bestimmung des Fibrinogens wurde nie durchgeführt. Die Globalparameter der Gerinnung (PTT, Quick) waren unauffällig. Man kann zumindest bei der perioperativen Blutung davon ausgehen, dass große Mengen an Urokinase auch systemisch eingeschwemmt worden sein könnten. Dies wäre durch einen Abfall des Fibrinogens nachweisbar gewesen. Eine gezielte Gerinnungstherapie mit FFP oder auch Fibrinogen bis hin zum Einsatz von Faktor VIIa hätte diskutiert werden können.

Eine Verdünnungskoagulopathie durch ein Einschwemmsyndrom

erschien nach dem klinischen Bild und der Laborchemie unwahrscheinlich. Es wurde jedoch nicht durch Messung mit Detektorsubstanzen überwacht (s. Expertenforum).

Der klinisch geäußerte Verdacht auf eine Lungenembolie konnte nicht bestätigt werden. Allerdings muss der Patient als ein Hochrisikokandidat für eine venöse Thromboembolie angesehen werden (siehe Beitrag „Zum aktuellen Fall“).

Prof. Dr. med. Helmut Ostermann, München

Die Literaturliste finden Sie auf unserer Webseite unter: www.gerinnungsforum.net, Button Literatur

Zum aktuellen Fall

Malignome und Gerinnung

Wie bei den meisten unserer Ausgaben erinnert auch dieses Thema an die Fahrt zwischen „Scylla und Charybdis“. Die Gratwanderung findet wieder einmal zwischen Thrombose einerseits und Blutung andererseits statt. Welchen Einfluss haben Malignome? Unterscheidet sich das Prostata-Ca in spezieller Weise? Und was wird zur Therapie der Gerinnungsstörungen, die mit Krebserkrankungen verbunden sind, empfohlen?

Zunächst betrachten wir im Folgenden das grundsätzliche Risiko einer **Thrombose** und seine Ursachen – assoziiert mit Malignomen, wie auch dem Prostata-Ca. In der Kasuistik bestand bei dem Hochrisikopatienten hinsichtlich Thromboembolie im Verlauf kurzfristig der klinische Verdacht auf Lungen-

embolie, der sich jedoch diagnostisch nicht sicher bestätigen ließ.

Thrombose

Bei Autopsien onkologischer Patienten finden sich in etwa 50 % der Fälle zumeist unentdeckte Thromboembolien als unmittelbare Todesursache^{1,2}. Die Thrombosegefahr ist bei Krebspatienten um etwa das Fünffache gegenüber der Normalbevölkerung erhöht. Venöse Thromboembolien sind die zweithäufigste Todesursache bei Tumorpatienten³.

Thromboembolien können als so genanntes „paraneoplastisches Syndrom“ der Diagnose eines Tumors vorausgehen. So können ungeklärte Lungenembolien oder idiopathische Venenthrombosen als **früher Marker** für eine Tumor-

erkrankung betrachtet werden. Es wird diskutiert, ob bei Patienten mit spontan auftretenden venösen Thromboembolien ein Tumorscreening durchgeführt werden sollte. Eine Studie⁴ zeigt: Bei einem Tumorscreening nach spontaner Thromboembolie und entsprechender antitumoraler Therapie bei positiven Screening-Befunden findet sich ein – allerdings nicht signifikanter – Trend in Richtung einer Reduzierung der Mortalität von 3,9 % auf 2 % innerhalb von zwei Jahren. Das Screening scheint im individuellen Fall zwar sinnvoll zu sein, eine entsprechende Empfehlung ist jedoch nicht hinreichend belegt.

Ursachen für Thromboembolien

Die Ursachen für eine Hyperkoagulabilität bei malignen Tumorerkrankungen – gleich welcher Art – sind vielfältig. Sie werden im Folgenden exemplarisch zusammengefasst. Tumorzellen produzieren und setzen gerinnungsaktive Substanzen frei, z. B.:

- › prokoagulatorischen Tissue Factor (TF),
- › Faktor X-aktivierende Cysteinprotease (Cancer Procoagulant, CP)³.

Es gibt einen Zusammenhang zwischen TF und Metastaserisiko: Je höher die TF-Expression, desto wahrscheinlicher ist ein fortgeschrittenes Stadium der Tumorerkrankung¹. Weitere Ursachen für die Hyperkoagulabilität können hinzukommen^{5,6}:

- › Die fibrinolytische Aktivität kann vom Tumor unterdrückt werden (hohe Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-, d. h. PAI-Spiegel).
- › Es kann zu einer Gerinnungsaktivierung im Sinne einer Akute-Phase-Reaktion kommen. Dadurch kann die Blutviskosität verändert werden (hohe Fibrinogen- und F VIII-Spiegel).
- › Das antikoagulatorisch wirkende Protein C-System kann durch Verminderung des freien Protein S herabreguliert werden.
- › Auch die Verminderung von Thrombomodulin auf der Endotheloberfläche kann zu einer geringeren Protein C-Aktivierbarkeit führen.
- › Endothelzellen können geschädigt und durch IL-1 und TNF-alpha aktiviert werden (das führt zur Freisetzung von TF, Adhäsionsmolekülen und PAI).
- › Thrombozyten können z. B. durch Thrombin aktiviert werden.
- › Bei speziellen Tumoren kann eine Thrombozytose und sekundäre Polyzythämie eintreten (z. B. bei Mesotheliom, Bronchial-Ca, M. Hodgkin, Nieren- und Nebennieren-Ca).

- › Die Struktur der Gefäßwand kann z. B. durch Einbruch eines Tumors in das Gefäßsystem deformiert werden. Dies führt zu veränderten Fließeigenschaften des Blutes und somit zur Hyperkoagulabilität. Auch die Kompression großer venöser Gefäße durch Tumoren (z. B. im kleinen Becken wie beim fortgeschrittenen Prostata-Ca) begünstigt lokal die Entstehung von Thrombosen.
- › Das Legen dauerhafter vasculärer Zugänge (z. B. Portsysteme) trägt zum Thromboserisiko bei.
- › Chemo-, Hormon- und Strahlentherapie sind ebenfalls als Risiko von Bedeutung.

Oft notwendige **chirurgische Interventionen** und die perioperative **Immobilisation** stellen per se ein erhöhtes Thromboserisiko dar. Krebspatienten entwickeln nach einer Analyse des American College of Chest Physicians⁷ ohne Thromboseprophylaxe in 40 % bis 80 % der Fälle eine Thrombose der Unterschenkelvenen und in 10 % bis 20 % eine proximale Venenthrombose. Tödliche Lungenembolien werden mit 1 % bis 5 % angegeben.

- › Dies und die Fülle der genannten potenziellen Ursachen für Thromboembolien bei Malignomen unterstreicht die **Notwendigkeit**, eine peri- und postoperative **Thromboseprophylaxe vorzuschreiben** (s. u. Therapie).

Besonders hohe Thromboembolieraten haben:

- › Hirntumore, Ovarial- und Bronchial-Carcinome, muzinproduzierende Adeno-Carcinome des

Gastrointestinaltraktes und Pankreas-Carcinome⁸.

Das Stadium der Erkrankung und das **begleitende Therapieverfahren** sind für das Risiko von entscheidender Bedeutung.

- › So weist das **Prostata-Ca** besonders unter **Hormon- oder Chemotherapie** ein erhöhtes Thromboserisiko auf. Dies ist u. a. erklärt durch Zerstörung der Tumorzellen bzw. Schädigung der Endothelzellen.

Malignompatienten mit Thrombose haben eine signifikant schlechtere Prognose als Tumorpatienten ohne thromboembolisches Ereignis⁹. Zudem verlaufen Thrombosen und Embolien bei Krebspatienten schwerer als bei Nicht-Krebspatienten – ein Grund mehr für eine **adäquate Thromboseprophylaxe und -therapie**.

Thromboseprophylaxe und -therapie

Die oben beschriebenen Mechanismen zeigen die Bedeutung einer **Thromboseprophylaxe** bei malignen Tumoren.

Eine verlängerte **perioperative Thromboseprophylaxe** mit niedermolekularem Heparin (NMH) kann nach Tumoroperationen das Thromboserisiko drastisch reduzieren.

- › Für Tumorpatienten ist eine Dosierung, die für Nicht-Tumorpatienten ausreicht (2.500 IE), nicht suffizient. Eine erhöhte Dosierung (5.000 IE) geht nicht mit erhöhtem Blutungsrisiko einher. Diese Patienten sollten zu Hochrisikopatienten gezählt werden⁵.

› Bezüglich der **Dauer** zeigen neuere Studien den Vorteil einer drei- bis vierwöchigen Behandlung^{5,5a}.

Operative Eingriffe sind bei Tumorpatienten eine klare Indikation zur Thromboseprophylaxe. Weniger eindeutig ist die Indikation bei Chemo- oder Hormon-/ Antihormontherapie⁵. Dennoch sollten Tumorpatienten immer als Patienten mit einem höheren Thromboserisiko angesehen werden und daher bei Immobilisation, ungünstiger Tumorphistologie oder raschem Tumorstadium mit einer Prophylaxe behandelt werden.

Niedermolekulares Heparin sollte heute die **Standardprophylaxe** darstellen. Es ist wirksamer in der Verhinderung von Rethrombosen als eine orale Antikoagulation mit Cumarinderivaten. Es konnte sogar ein Überlebensvorteil der mit NMH behandelten Patienten gezeigt werden, wenn sie bei Therapiebeginn noch keine Metastasen hatten.

In der CLOT-Studie¹⁰ – die sich auf die **Therapie von Thrombosen** und ihr Rezidivrisiko bezieht – wird zwischen sechsmonatiger oraler Antikoagulation und gleich langer Therapie mit einem NMH (Dalteparin) verglichen: Mit NMH konnte die Thromboserezidivrate um etwa die Hälfte gesenkt werden. Auch für den positiven Effekt von NMH wie Nadroparin und Tinzaparin liegen Studien vor^{11,12,13,14,15}.

Weitere Vorteile der NMH sind⁵:

› überlegene und voraussagbare Bioverfügbarkeit von 90 %,

› längere Halbwertszeit gegenüber unfraktioniertem Heparin (einmalige subcutane Injektion täglich genügt),

› geringeres Risiko für Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT II).

Wegen der Unterschiedlichkeit der Tumoren, der Stadien, der Metastisierungsmuster und der Therapie kann es keine allgemeingültigen Empfehlungen zur **antithrombotischen Therapie** geben.

In der Regel, und so auch beim Prostata-Ca und venöser Thromboembolie, wird die **Standardtherapie** empfohlen: z. B. initial NMH in therapeutischer Dosis, gefolgt von einer oralen Antikoagulation⁵. Allerdings weisen, wie oben erwähnt, u. a. die Daten der CLOT-Studie darauf hin, dass Tumorpatienten von einer Weiterführung der Heparintherapie gegenüber oralen Antikoagulanzen profitieren. Die verfügbaren Präparate zeigt die Tabelle 1.

Die Heparintherapie dauert etwa 5 bis 7 Tage, denn schon am 1. oder 2. Tag nach Diagnosestellung beginnt standardmäßig die orale Antikoagulationstherapie (z. B. Phenprocoumon). Sobald eine INR zwischen 2,0 und 3,0 erreicht ist (ca. Tag 3 bis 5), kann das Heparin abgesetzt werden.

Ob diese standardmäßig empfohlene Langzeitantikoagulation mit Cumarinderivaten nach tiefen Venenthrombosen gerade bei Tumorpatienten optimal ist, kann allerdings nach den genannten Ergebnissen der CLOT-Studie und den anderer Studien mit NMH bezweifelt werden. Hier sollte individuell abgewogen werden, ob die Langzeitantikoagu-

lation nicht besser mit NMH erfolgen sollte – zumindest bei Tumorpatienten ohne nachweisbare Metastasen, die in den Studien besonders profitierten.

Doch imponierte beim Patienten in der Kasuistik als Komplikation eine ausgeprägte **Blutung**. Was könnten grundsätzlich die Ursachen gewesen sein?

Blutung beim Prostata-Ca

Bei Patienten mit einem Prostata-Ca besteht neben einer Hyperkoagulabilität auch eine Blutungsdiathese¹⁶.

Ein Überblick über Fälle zwischen den Jahren 1976 bis 2000 zeigt sogar, dass die Blutungskomplikation beim Prostata-Ca im Gegensatz zu anderen Tumoren häufiger ist als thromboembolische Ereignisse¹⁷. Dennoch gelten auch beim Prostata-Ca grundsätzlich die oben genannten Mechanismen und Gefahren einer Hyperkoagulabilität.

Tinzaparin

(innohep® 20.000 Anti-Xa I. E./ml)
1 x 175 Anti-Xa I. E./kg täglich s.c.

Enoxaparin

(Clexane®) 2 x 1 mg/kg täglich s.c.

Nadroparin

(Fraxiparin®) 2 x 87,5 I. E./kg täglich s.c.
(Fraxodi®) 1 x 175 I. E./kg täglich s.c.

Certoparin

(Mono-Embolex® 8.000 I. E. Therapie)
2 x 8.000 I. E. täglich s.c.

Dalteparin

(Fragmin®) 1 x 200 I. E./kg täglich s.c.
(Diese Indikation ist in Deutschland nicht, jedoch in Österreich und der Schweiz zugelassen.)

Tab. 1 [mod. nach 5]: Niedermolekulare Heparine (NMH) zur Therapie von venösen Thromboembolien

Erklärungen für die Blutungsneigung finden sich auf verschiedenen Ebenen:

Disseminierte intravasale Gerinnung

Meistens liegt den geschilderten Fällen eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) zugrunde. Bei Operationen der Prostata – besonders bei der transurethralen Resektion – werden viele Gefäße des venösen Geflechts im umgebenden Gewebe arrodirt. Die kontinuierliche Spülung für ein gut sichtbares Operationsgebiet unterhält Blutungen aus solchen verletzten Venen, die nicht zu unterschätzen sind. Hinzu kommt das Risiko eines Einschwemmsyndroms (vgl. Expertenforum). Auch postoperativ sistiert die Blutung oftmals nicht, sondern bleibt in vielen Fällen – scheinbar wenig spektakulär – bestehen. Unbehandelt kann der Prostata-Patient dann „schleichend“ die unterschiedlichen Phasen der DIC durchmachen.

Gerade **Operationen an der Prostata** sind bekannt als Ursache für die Einschwemmung Tissue-Factor (TF)-reichen Materials. Das Gerinnungssystem wird zunächst in dieser „**ersten Phase**“ der DIC stimuliert, wenn Blut mit verletzten Endothelien oder extravasculärem Gewebematerial (TF) in Kontakt kommt (s. u. „Disseminierte intravasale Gerinnung unterschiedlicher Genese“, GerinnungsForum 2/2002, www.gerinnungsforum.net). Dabei spielen zusätzlich der Faktor VIIa-TF-Komplex und das Thrombin als maßgebliche Initiatoren eine zentrale Rolle.

In der „**zweiten Phase**“ der DIC kommt es u. a. zum **Verbrauch** von plasmatischen Gerinnungsfaktoren,

von Fibrinogen und Thrombozyten. Eine verminderte Konzentration an Inhibitoren des plasmatischen Gerinnungssystems (AT, Protein C und S) ist zu beobachten. Im Vordergrund steht die Mikroembolisation im Kapillarbett der Organe. Die Folge ist eine Minderperfusion der Organe mit gestörtem Gas- und Substrataustausch. Die Gewebhypoxie löst wiederum die Stimulation unterschiedlicher Mediatorebenen aus.

Der Prozess geht weiter und entwickelt sich in Richtung Blutung. Denn die „**dritte Phase**“ der DIC, die der reaktiven Hyperfibrinolyse, ist nun durch die **Blutungsneigung** gekennzeichnet.

In den minderperfundierten Organen werden Plasminogen-Aktivatoren freigesetzt und Plasmin in die Gefäße ausgeschwemmt, mit dem Ziel, die Mikrothromben aufzulösen. Aber meist geht das bis hin zur unphysiologischen Hyperfibrinolyse, die durch die Verbrauchskoagulopathie und die Umwandlung von Fibrinogen und Gerinnungsfaktoren noch verstärkt wird. Gerinnungsfaktoren sind kaum mehr nachweisbar, die Konzentration der Fibrin- und Fibrinolyseprodukte ist erhöht.

Doch neben den oben geschilderten gibt es **spezifische Gründe**, die Blutungen bei Prostata-Ca erklären.

Blutungen, speziell durch Prostata-Ca ausgelöst

Beim Prostata-Carcinom ist lange bekannt: Es kann mit einer primären Hyperfibrinolyse vergesellschaftet sein¹⁸. Die Ursache hierfür ist am ehesten die Expression des Plasminaktivators **Urokinase** durch

die Carcinomzellen¹⁹. Durch Freisetzung von Urokinase kommt es zu einer unphysiologischen Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin, das wiederum Fibrinogen zu Fibrin spaltet. Dadurch können zwei Formen einer Blutung ausgelöst werden: einmal eine lokale Blutung in den Urogenitaltrakt durch lokale Freisetzung von Urokinase und – daraus folgend – eine persistierende Blutung aus kleinsten Defekten. Diese bluten durch die **lokale Hyperfibrinolyse** weiter.

Darüber hinaus kann durch die Urokinase eine **systemische Hyperfibrinolyse** ausgelöst werden. Im Gegensatz zu einer sekundären Hyperfibrinolyse bei der DIC geht hier keine Gerinnungsaktivierung voran. Die unphysiologisch hohen Urokinasespiegel führen zur **Hypofibrinogenämie**. Dadurch geht hämostaseologisches Potenzial verloren. Ist dieser Prozess ausgeprägt, kann es zu spontanen Blutungen kommen. Klinisch sind diese Prozesse von Bedeutung: So kann durch eine Chemotherapie eine bestehende Blutungsneigung beim Prostata-Carcinom gemildert werden²⁰.

Die in der Kasuistik vermutete Hyperfibrinolyse wurde therapeutisch nicht weiter verfolgt, nachdem die Blutung durch die genannten Maßnahmen zum Stehen kam.

Ein Einschwemmsyndrom als Ursache einer Verdünnungskoagulation (siehe Expertenforum) wurde nicht durch Messung ausgeschlossen, erscheint aber eher unwahrscheinlich.

Dr. med. Peter Kohler, Koblenz

Die Literaturliste finden Sie auf unserer Webseite unter: www.gerinnungsforum.net, Button Literatur

Das TUR-Einschwemmsyndrom

Seit Ende der 1940er Jahre wird im Rahmen der transurethralen Prostatektomie (TURP) mit Elektroschlinge über akut und verzögernd einsetzende schwerwiegende Komplikationen berichtet. Mit Beginn des Einsatzes dieser Technik werden hypoosmolare Spüllösungen verwendet, die zu einem Einschwemmsyndrom führen können.

Bei einer TURP wird mit Hilfe des Elektrokauters geschnitten und koaguliert. Für gute Sichtverhältnisse im OP-Situs sorgt die Spüllüssigkeit – eine mit Glycin versetzte hypoosmolare Lösung. Andere Flüssigkeiten, wie z. B. Kochsalzlösung, würden den elektrischen Strom des Elektrokauters leiten und den Patienten gefährden. Wegen des erhöhten hydrostatischen Drucks der Spüllüssigkeit (die Höhe der Aufhängung des Beutels spielt dabei die entscheidende Rolle) sowie wegen der Hypoosmolarität können die unten aufgeführten spezifischen Risiken entstehen.

Einschwemmproblematik

Während des Schneidens und des Koagulationsvorgangs werden ständig kleinere und größere Blutgefäße im Bereich des stark vaskularisierten Prostatagewebes eröffnet. Da der hydrostatische Druck der Spüllüssigkeit in der Regel über dem Venendruck dieser eröffneten Gefäße liegt, kommt es bei nicht erkannter Eröffnung größerer Venen oder der technischen Unmöglichkeit einer gleichzeitigen Koagulation dieser Gefäße zu – u. U. sehr raschen – Einschwemmungen der Spüllüssig-

keit in das Gefäßsystem. Die Menge hängt auch vom Venentonus und der Größe der eröffneten Gefäßfläche ab. Zusätzlich spielt die OP-Dauer eine wesentliche Rolle.

- › Milde und leichte Formen dieses Einschwemmsyndroms treten in etwa 1 bis 8 % aller TURP auf. Dabei besteht eine hohe Variabilität zwischen der Flüssigkeitsabsorption und den Patientenkomplikationen. Zu Inzidenz und Schweregrad liegen keine überzeugenden Studien vor.
- › In 5 bis 20 % der TURP kommt es zu einer Einschwemmung von über 1 l, die dann auch in der Regel statistisch erfassbare Symptome hervorruft. Schwerste Komplikationen treten bei einer Einschwemmung von über 3 l auf, da dann in der Regel alle der folgenden Symptome beim Patienten auftreten.

Symptomatik des Einschwemmsyndroms

Grob lassen sich folgende Symptomenkomplexe unterteilen:

- › Zirkulatorische Symptome sind beim wachen Patienten z. B. Brustschmerzen, Bradykardie, Hypotensionen, abnehmende Urinausscheidung als Maß für ein Absinken des Herzzeitvolumens.
- › Die neurologische Symptomatik beim wachen Patienten in Regionalanästhesie umfasst Verwirrheitszustände, Schwindel, Erbrechen, Bewusstlosigkeit, Kopfschmerz.

Gründe für diese Symptome sind unter Umständen in Sekunden-schnelle auftretende intravasale Überfüllungszustände, die in Abhängigkeit von der Herzleistung und des präoperativen kardialen Zustands des Patienten alle Symptomenbereiche einer massiven **Rechts- und Linksherzinsuffizienz** erreichen können. Die neurologische Symptomatik ist erklärt durch eine veränderte kardiale Auswurfleistung, durch akut auftretende arterielle Druckschwankungen sowie Rhythmusstörungen. Aber auch die Hypoosmolarität der Einschwemmlösung ist von Bedeutung. Kurzfristig überwiegen die zirkulatorischen Effekte, mittel- und langfristig sind die Komplikationen bestimmt durch die Hypoosmolarität der Spüllösung mit Elektrolytimbalancen, vor allem Hyponatriämie.

- › Außerdem kommt es durch die Einschwemmung der Spüllösung ins Blut zu Verdünnungseffekten mit einer Abnahme der Serumproteinkonzentration einschließlich aller **Gerinnungsfaktoren**.
- › Aufgrund des Osmolaritätsverlusts im Blut entwickelt sich kontinuierlich eine **Hämolyse** mit allen Folgezuständen. Ein Zellödem ist zuständig für schwerwiegende neurologische Symptome (**Hirn-ödem**). Es können aber allein durch die Spülmittelzusätze, wie Glycin, komatöse Zustände ohne cerebrales Ödem eintreten.
- › **Glycin** ist der am längsten verwendete Spülmittelzusatz, da er das **geringste Risiko allergischer Reaktionen** bietet.
- › Da eine kontinuierliche **Spülung** während des Kautervorgangs **unabdingbar ist**, muss also frühzeitig ein Einschwemmsyndrom **diagnostiziert** werden.

Es gilt vor allem, die Menge der Einschwemmflüssigkeit **so niedrig wie möglich** zu halten.

Monitoring und Verhinderungsstrategien

Über viele Jahre wurden verschiedenste Möglichkeiten erprobt, um rasch und frühzeitig Einschwemmvorgänge **vor** den Komplikationen zu erkennen. Hier eignet sich die Messung der intravasalen **Natriumkonzentration** für ein Frühwarnmonitoring **nicht**. Primär wurden deshalb grobe hämodynamische Parameter als Monitoring verwendet, vor allem die kontinuierliche Messung des zentral-venösen Druckes (ZVD). Nach den Ergebnissen vieler Studien eignet sich allerdings dieser Parameter für die Erkennung einer kontinuierlichen Einschwemmsymptomatik ebenfalls wenig. Akute und dramatische Änderungen dokumentieren allenfalls den bereits stattgefundenen Einschwemmvorgang.

Sehr früh wurde daher mit dem Zusatz von **Detektorsubstanzen** in der Spülflüssigkeit experimentiert, deren Konzentration im Patienten kontinuierlich gemessen werden können. Hierbei hat sich vor allem **Ethanol** bewährt. Mit einem 1- bis 2%igen Zusatz von Ethanol zur Spüllösung konnte nachgewiesen werden, dass die **Nachweisgrenze bei etwa 75 ml Einschwemmung pro 10 Minuten Operationszeit liegt**. Somit können schon geringe eingeschwemmte Flüssigkeitsmengen durch den Nachweis von Ethanol in der Ausatemluft des Patienten erfasst werden. Diese Methode kann bei Regionalanästhesie, bei Vollnarkosen und bei Patienten mit schlechter Lungenfunktion angewendet werden. Sie ist inzwischen weltweit gut evaluiert. Gleich-

zeitig können so extravasale Flüssigkeitseinlagerungen nachgewiesen werden, da auch diese mit geringer Verzögerung zu einem Anstieg der Ausatemkonzentration führen.

Gleichzeitig haben sich **Vermeidungsstrategien** etabliert: kürzere Operationszeiten sowie Senkung des hydrostatischen Drucks der Spülflüssigkeit bis hin zur absoluten Niedrigdruckspülung. Diskutiert wird auch die Injektion von Vasokonstriktoren in das Operationsgebiet (z. B. Vasopressin), um die Möglichkeit der Gefäßeröffnung zu reduzieren. In den letzten Jahren hat sich durch diese Strategien und vor allem durch einen verbesserten Ausbildungsstand der Urologen die Häufigkeit von großen Einschwemmsyndromen dramatisch reduziert.

In vielen Großkliniken ist bei Hochrisikopatienten (kardiale Vorbelastung, Lungenerkrankungen, große Prostatagewichte) die kontinuierliche **Ethanolmessung in der Ausatemluft** etabliert, um die Einschwemmsymptome rechtzeitig zu erkennen und zu vermeiden. In Zentren, die sich auf die TURP spezialisiert haben, ist eine schwere Einschwemmsymptomatik ein **absolut seltenes Ereignis geworden**.

Blutungskomplikationen

Seltenen **Blutungskomplikationen** liegt oft eine „Verdünnungs-koagulopathie“ bei großen Einschwemmungen zugrunde. Eine Fibrinolyse durch die Einschwemmung von Tumor- und Prostatamaterial in die Blutbahn tritt ebenfalls bei den oben angegebenen Vorsichtsmaßnahmen extrem **selten** auf. Bei entsprechender Gerinnungssymptomatik sind kurzfristig eine Gerinnungsanalyse und die entsprechende

Therapie einzuleiten. Die Einschwemmung von thromboplastinreichem Material kann zur DIC ausufern, was aber in der Praxis bei TURP kaum zu beobachten ist.

Fazit

Der Fall zeigt deutlich das potenzielle Nebeneinander von Thromboembolie (klinischer V. a. Lungenembolie) und Blutungskomplikation. Die möglichen Ursachen wurden dargestellt (siehe „Zum aktuellen Fall“) und müssen in solchen Situationen diagnostisch und therapeutisch streng bedacht werden. Eine Verdünnungs-koagulopathie durch ein Einschwemmsyndrom wurde nicht durch ein entsprechendes Monitoring definitiv ausgeschlossen, erscheint aber hier eher unwahrscheinlich.

In Zukunft werden die weitere Vervollkommnung von bipolaren Kauterverfahren und damit die Möglichkeit des Einsatzes von isosmolaren Kochsalzlösungen als Spülflüssigkeit einen Teil der direkten Risiken gänzlich ausschalten.

Prof. Dr. med. D. Michael Albrecht, Dresden

Weiterführende Literatur finden Sie unter: www.gerinnungsforum.net, Button Literatur

Impressum

Schriftleitung: Prof. Dr. med. D. Michael Albrecht (alb), Prof. Dr. med. Helmut Ostermann (ost)

Herausgeber und verantwortlicher Redakteur: Dr. med. Peter Kohler (pk)

Verlag: MEDI DIDAC GmbH, Friedrich-Wilhelm-Str. 160, 56077 Koblenz
Tel. (0261) 9730700, Fax (0261) 9730702, Mail ask@medi-didac.de

Redaktion: Rotraut Flörkemeier, Dr. med. S. Rödel, Dr. med. M. Rode, Dr. phil. nat. K. Bonik, Dr. rer. nat. L. Rodewald

Ein Projekt der CSL Behring GmbH
CME: www.gerinnungsforum.net

Gestaltung: Q. Wiesbaden **Druck:** Görres Druckerei, Koblenz
ISSN 1619-747X

Herausgeber, Autoren und Verlag können keine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben zu Medikation und den Dosierungen übernehmen. Der Leser muss sich in eigener Verantwortung, z. B. an Hand von Beipackzetteln und Herstellerunterlagen, kritisch informieren.