

Kasuistiken

Anaesthesist 2011 · 60:451–456
 DOI 10.1007/s00101-010-1819-2
 Eingegangen: 12. März 2010
 Überarbeitet: 15. Oktober 2010
 Angenommen: 16. Oktober 2010
 Online publiziert: 25. Dezember 2010
 © Springer-Verlag 2010

T. Schmidt¹ · D.A. Tsakiris² · M. Grapow³ · M. Siegemund¹

¹ Departement Anästhesie und Intensivmedizin, Universitätsspital Basel

² Departement Innere Medizin, Abteilung für Hämatologie, Universitätsspital Basel

³ Departement Chirurgie, Abteilung für Herzchirurgie, Universitätsspital Basel

Thrombotische Mikroangiopathien nach extrakorporaler Zirkulation

Wichtige Differenzialdiagnose

Die thrombotische thrombozytopenische Purpura (TTP) und das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) werden als Hauptentitäten unter dem Begriff der thrombotischen Mikroangiopathien zusammengefasst. Hierbei handelt es sich um eine Gruppe von Erkrankungen, die durch das Auftreten mikrovaskulärer Okklusionen gekennzeichnet ist [13, 21]. In der Literatur existieren einzelne Fallbeschreibungen über postoperativ aufgetretene TTP nach kardiovaskulären Eingriffen. Die extrakorporale Zirkulation als Auslöser für thrombotische Mikroangiopathien nach kardiochirurgischen Eingriffen wurde bislang nicht diskutiert.

Fallberichte

Patient 1

Die 80-jährige Patientin wurde mit einer Aortendissektion Typ A ins Spital eingewiesen. Neben einer unbehandelten arteriellen Hypertonie und einer substituierten Hypothyreose waren keine wesentlich relevanten Nebendiagnosen bekannt (transitorische ischämische Attacke vor Jahren, Status nach Spondylodese, bekannte Hiatushernie). Zur Behandlung der Schilddrüsenunterfunktion nahm die Patientin Levothyroxin ein. Auf der Notfallstation des zuweisenden Spitals waren der Patientin zusätzlich 500 mg Acetylsa-

licylsäure und Opiate verabreicht worden; Heparin und Clopidogrel erhielt sie nicht.

Im hypothermen Kreislaufstillstand mit einer minimalen Temperatur von 20,8°C für eine Dauer von 28 min wurde die Patientin während eines dreistündigen operativen Eingriffs mit einem suprakoronaren Aszendensersatz und Resuspension der Aortenklappe versorgt. Die Perfusionsdauer betrug dabei insgesamt 103 min; die zerebrale Perfusion erfolgte retrograd über die rechte Femoralarterie. Zur Verminderung des zerebralen Sauerstoffbedarfs wurde nebst topischer Kühlung einmalig ein Barbiturat verabreicht (1 g Thiopenthal). Nach Anästhesieeinleitung erhielt die Patientin zur Reduktion des Blutverlusts 7,5 g Tranexamsäure (Cyklokapon®; MEDA Pharmaceuticals Switzerland). Eine zweite Dosis Tranexamsäure (1,5 g entsprechend 30 mg/kgKG) wurde direkt nach Gabe von Heparin vor Start der Herz-Lungen-Maschine verabreicht. Um nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine stabile Werte des mittleren arteriellen Blutdrucks („mean arterial pressure“, MAP) um 65–70 mmHg zu erzielen, war eine Kreislaufunterstützung mit maximal je 8 µg/min Adrenalin und Noradrenalin notwendig, die nach Ausgleich des Volumenedefizits langsam reduziert und auf der Intensivstation nach wenigen Stunden ganz gestoppt werden konnte. Bei einem Blutverlust von insgesamt 2200 ml wurden der Patientin intraoperativ 3 Erythrozytenkonzentra-

te verabreicht. Nach „Activated-clotting-time“- (ACT-)gesteuerter Aufhebung der Heparinwirkung mit Protamin (Protamin®; MEDA Pharmaceuticals Switzerland) erfolgte mithilfe der Thrombelastographie (Rotem®; TEM international GmbH, München, Deutschland) gesteuerte Gerinnungsoptimierung durch Gabe von 4 g Fibrinogen (Haemocomplettan®; CSL Behring, Marburg, Deutschland) und Transfusion von insgesamt 3 Einheiten (E) „fresh frozen plasma“.

Während der nachfolgenden intensivmedizinischen Betreuung fiel zunächst auf, dass die Patientin nach Beendigung der kontinuierlichen Analgosedation wenige Stunden postoperativ, persistierend neurologisch nahezu keine Reaktion zeigte. Die Augen wurden auf Schmerzreiz nicht geöffnet; es zeigte sich keine Bewegung der Extremitäten. Lediglich bei der Mundpflege biss die Patientin auf den Tubus. Die Pupillenreaktion war bei isokoren, mittelweiten Pupillen verzögert. Eine relevante intrakranielle Blutung oder Ischämie konnte im Schädel-CT nicht nachgewiesen werden. Es fanden sich jedoch alte, diffuse intrazerebrale lakunäre Läsionen. Auch ein Revertierungsversuch der verabreichten Opiate erbrachte keine Verbesserung des neurologischen Zustands.

Ab dem zweiten postoperativen Tag entwickelte die Patientin ein akutes, anurisches Nierenversagen. Nach Ausgleich des Volumenedefizits erbrachten auch hochdosierte Schleifendiuretika keine Steige-



Abb. 1 ◀ Petechien (links) und rasch progrediente Nekrosen der Akren (rechts)

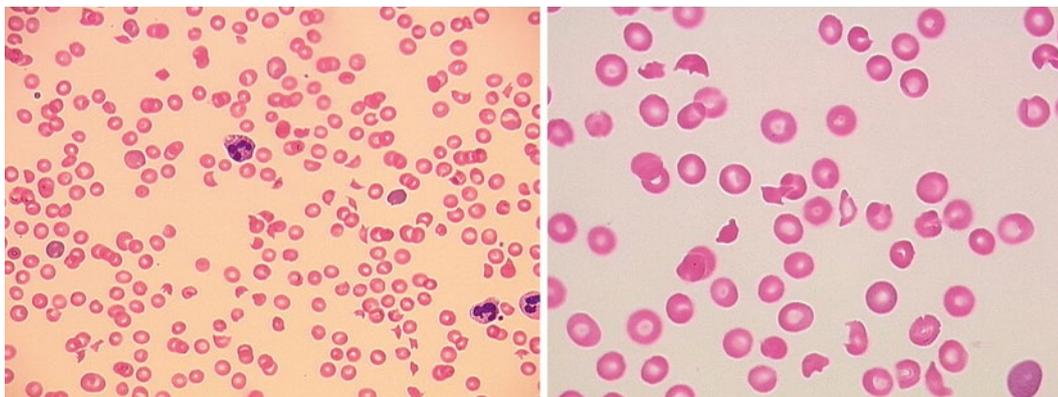


Abb. 2 ◀ Fragmentozyten im Blutausstrich der Patientin. links Vergr. 100:1, rechts Vergr. 500:1

nung der Urinmenge. Neben diffusen petechialen Blutungen war ab dem dritten postoperativen Tag eine rasch progrediente Akrozyanose mit zunehmender Nekrotisierung zu beobachten (■ **Abb. 1**). Hinzu kamen ab dem vierten postoperativen Tag persistierend erhöhte Temperaturen um 39°C.

Laborchemisch bestand unmittelbar postoperativ eine Thrombozytopenie bei im Normbereich befindlicher International Normalized Ratio (INR) und deutlich verlängerten Werten in der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) unter einer prophylaktischen Therapie mit 10.000 I.E. unfraktioniertem Heparin/24 h, die 6 h nach der Operation begonnen wurde. Das Heparin wurde bei Erreichen des therapeutischen Dosisbereichs am ersten postoperativen Tag wieder gestoppt und auf einen Wiederbeginn aufgrund der Thrombozytopenie verzichtet. Bei einer präoperativ normwertigen Thrombozytenzahl lag diese unmittelbar postoperativ bei $53 \cdot 10^9/l$; 2 h später fielen die Werte auf $37 \cdot 10^9/l$ ab (■ **Tab. 1**). Antiheparin- / „platelet-factor“-4-Antikörper als Hinweis auf eine heparinassoziierte Thrombozytopenie konnten mithilfe des „enzyme linked immunosorbent as-

say“ (ELISA) nicht nachgewiesen werden. Bei fehlenden Hinweisen auf eine Blutung wurden keine Thrombozytenkonzentrate verabreicht. Zudem fanden sich Zeichen einer intravasalen Hämolyse [Hämoglobin- (Hb-)Wertabfall, Anstieg der Laktatdehydrogenase (LDH)] mit Nachweis von zahlreichen Fragmentozyten im Blutausstrich (■ **Abb. 2**).

Zusammenfassend können die Thrombozytopenie, die progrediente Niereninsuffizienz, der persistierende verminderte Glasgow Coma Scale (GCS), die hämolytische Anämie und die rasch progrediente Nekrotisierung der Akren als fulminanter Verlauf einer thrombotischen Mikroangiopathie interpretiert werden. Auf eine therapeutische Plasmapherese wurde aufgrund der relativ weit fortgeschrittenen Erkrankung mit unklarer zerebraler Prognose und des hohen Alters der Patientin verzichtet. Die Patientin entwickelte am sechsten postoperativen Tag eine akute Kreislaufinstabilität und verstarb innerhalb weniger Minuten.

Patient 2

Der 57-jährige männliche Patient unterzog sich einer Mitralklappenrekonstruk-

tion bei schwerer Klappeninsuffizienz. Zur Behandlung einer arteriellen Hypertonie nahm er einen Angiotensinkonversionsenzymhemmer (Lisinopril) ein, zudem Augentropfen zur Glaukombehandlung. Ferner war eine leichte Hämatomneigung bei einem isolierten, hereditären Faktor-VII-Mangel bei dem Patienten (Ausgangswert präoperativ 27% der Norm) bekannt. Gemäß der hämatologischen Empfehlung wurden dem Patienten präoperativ nach Anästhesieeinleitung 1800 E Faktorenkonzentrat (Prothromplex®; Baxter AG, Wien, Österreich) verabreicht, um den fehlenden Faktor VII zu supplementieren. Bei einer intraoperativ gemessenen Faktor-VII-Aktivität von 37% und fehlenden Hinweisen auf eine vermehrte Blutung wurde auf eine repetitive Faktorenkonzentratgabe verzichtet. Zur Reduktion des perioperativen Blutverlusts erfolgte die Verabreichung von 2 g Tranexamsäure (30 mg/kgKG) zeitgleich zur Heparin-gabe vor Start der Herz-Lungen-Maschine. Nach insgesamt 130-minütiger Perfusionsdauer wurde die Gerinnung Rotem®-basiert durch Verabreichung von 4 g Fibrinogen optimiert. Der Blutverlust während des zweistündigen operativen Eingriffs betrug 700 ml, wäh-

rend des Maschinenabgangs wurden maximal 4 µg/min Adrenalin eingesetzt; die Gabe konnte infolge stabiler Kreislaufverhältnisse nach wenigen Minuten wieder gestoppt werden.

Wenige Stunden nach Übergabe auf die Intensivstation konnte der Patient extubiert werden und zeigte bis auf eine initial vorhandene, leichte zeitliche und örtliche Desorientiertheit keinerlei Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung. Aufgrund einer vermehrten Blutung aus den Thoraxdrainagen unter prophylaktischer, unfraktionierter Heparin-gabe (10.000 I.E./24 h i.v.) wurde die Gerinnung durch Substitution von 2 E Fresh frozen plasma optimiert und Heparin für wenige Stunden pausiert. Darunter sistierte die Blutungsmenge aus den Drainagen; eine therapeutische, unfraktionierte Heparin-gabe konnte ab dem zweiten postoperativen Tag etabliert werden.

Bereits 6–7 h postoperativ fiel trotz des ausreichenden Flüssigkeitsstatus eine verminderte Diurese auf (Urinstundenportionen von 10–30 ml). Das Serumkreatinin, das präoperativ normwertig war, verdoppelte sich bis zum ersten und vervierfachte sich bis zum zweiten postoperativen Tag (■ **Tab. 2**). Das Urinsediment zeigte eine nichtglomeruläre Mikrohämaturie ohne Hinweise auf eine akute Tubulusnekrose. Laborchemisch fanden sich zeitgleich eine progrediente Thrombozytopenie, Zeichen einer intravasalen Hämolyse (Hb-Wertabfall, LDH-Anstieg) sowie Nachweis zahlreicher Fragmentozyten im Blutausschrieb. Antiheparin-/Platelet-factor-4-Antikörper konnten mithilfe des ELISA unter therapeutischer Liquefizierung nicht nachgewiesen werden. (Bis zum Eintreffen des Resultats wurde passager Lepirudin zur therapeutischen Antikoagulation eingesetzt.)

Zusammenfassend wurden auch in diesem Fall die Befunde im Rahmen einer thrombotischen Mikroangiopathie gesehen. Therapeutisch wurden ab dem dritten postoperativen Tag eine tägliche Plasmapherese und Dialyse durchgeführt. Zudem erhielt der Patient zur Immunsuppression 5 Tage lang Methylprednisolon (125 mg/Tag) substituiert. Die Plasmapherese tolerierte er klinisch gut; lediglich eine leichte Temperaturerhöhung konnte dokumentiert werden. Die gemessene Aktivi-

Zusammenfassung · Abstract

Anaesthesist 2011 · 60:451–456 DOI 10.1007/s00101-010-1819-2
© Springer-Verlag 2010

T. Schmidt · D.A. Tsakiris · M. Grapow · M. Siegemund

Thrombotische Mikroangiopathien nach extrakorporaler Zirkulation. Wichtige Differenzialdiagnose

Zusammenfassung

Thrombotische Mikroangiopathien sind durch Thrombozytenaktivierung, Endothelzellschädigung, Hämolyse und mikrovaskuläre Okklusionen gekennzeichnet. Es handelt sich hierbei um eine Gruppe von Erkrankungen, deren Hauptvertreter die thrombotische thrombozytopenische Purpura (TTP) und das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) sind. Klinisch bestehen bei den Patienten eine mikroangiopathische hämolytische Anämie mit Thrombozytopenie und okklusionsbedingte Organischämien in variabler Ausprägung. Die Symptomatik der einzelnen Krankheitsbilder überschneidet sich häufig, sodass eine eindeutige Zuordnung anhand klinischer Kriterien oft schwierig ist. Aufgrund einer hohen Mortalität, insbesondere der TTP, sind eine

schnelle Diagnostik und Therapie erforderlich. Es wird über 2 Patienten mit thrombotischen Mikroangiopathien nach kardiochirurgischen Eingriffen berichtet. Da TTP, HUS und eine medikamentöse Ätiologie weitgehend ausgeschlossen wurden, wurde ein Zusammenhang zwischen der extrakorporalen Zirkulation während dem herzchirurgischen Eingriff und der thrombotischen Mikroangiopathie vermutet.

Schlüsselwörter

Thrombotische Mikroangiopathie · Purpura, thrombotisch thrombozytopenisch · Extrakorporale Zirkulation · ADAMTS-13-Protein, human · Kardiovaskuläre Eingriffe

Thrombotic microangiopathy after extracorporeal circulation. Important differential diagnosis

Abstract

Thrombotic microangiopathies are characterized by platelet activation, endothelial damage, hemolysis and microvascular occlusion. This group of diseases is primarily represented by thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and hemolytic uremic syndrome (HUS). Patients present with microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia as well as occlusion-related organ ischemia to a variable degree. A deficiency of the metalloprotease ADAMTS-13 is a major risk for acute disease manifestation as this is a regulator of unusually large von Willebrand factor (vWF) multimers, which are extremely adhesive and secreted by endothelial cells. In classical TTP an ADAMTS-13 activity below 5% is specific, whereas in other forms of thrombotic microangiopathies activity of ADAMTS-13 ranges from very low to normal. Symptoms of different forms of thrombotic microangiopathy

are frequently overlapping and a clear classification according to clinical criteria is often difficult. Due to a high mortality, particularly of TTP, immediate diagnosis and therapy are essential. In this article two cases of thrombotic microangiopathy after cardiac surgery are reported. After exclusion of TTP and HUS as well as other etiologies of thrombotic microangiopathy a relationship between the use of extracorporeal circulation and the pathogenesis of thrombotic microangiopathy is assumed.

Keywords

Thrombotic microangiopathies · Purpura, thrombotic thrombocytopenic · Extracorporeal circulation · ADAMTS-13 protein, human · Cardiovascular surgical procedures

Tab. 1 Postoperativer Verlauf der Laborwerte der Patientin 1

Parameter	Zeitpunkte							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Hämoglobin (g/l)	114	71	86	112	95	90	92	81
Thrombozytenzahl ($\cdot 10^9/l$)	251	53	37	32	42	33	29	38
International Normalized Ratio	1,0	1,3	1,5	1,4	1,2	1,1	1,0	1,1
Aktivierete partielle Thromboplastinzeit ^a (s)	–	54	62	85	44	39	35	34
Fibrinogen (g/l)		1,9	1,5	1,9	3,8	3,9	3,2	2,1
Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	52	–	–	93	136	199	239	319
Laktatdehydrogenase (U/l)	228	–	–	345	630	674	663	869

Zeitpunkte:

1: präoperativ, 2: unmittelbar postoperativ, 3: 2 h postoperativ, 4: erster postoperativer Tag, 5: zweiter postoperativer Tag, 6: dritter postoperativer Tag, 7: vierter postoperativer Tag, 8: fünfter postoperativer Tag. ^aAktivierete partielle Thromboplastinzeit unter prophylaktischer Heparinisierung verlängert.

Tab. 2 Verlauf der Laborwerte des Patienten 2

Zeit	Zeitpunkte							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Hämoglobin (g/l)	144	89	80	73	83	76	68	70
Thrombozytenzahl ($\cdot 10^9/l$)	216	113	58	29	25	29	29	34
International Normalized Ratio	1,3	1,1	1,3	1,3	1,4	1,3	1,4	1,3
Aktivierete partielle Thromboplastinzeit ^a (s)	30	40	61	43	47	68	54	47
Fibrinogen (g/l)	2,8	2,3	1,6	2,2	2,3	2,0	2,1	2,4
Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	98	–	165	378	535	477	474	439
Laktatdehydrogenase (U/l)	168	–	432	1278	2262	1175	714	498

Zeitpunkte:

1: präoperativ, 2: unmittelbar postoperativ, 3: 2 h postoperativ, 4: erster postoperativer Tag, 5: zweiter postoperativer Tag, 6: dritter postoperativer Tag, 7: vierter postoperativer Tag, 8: fünfter postoperativer Tag.

^aAktivierete partielle Thromboplastinzeit unter prophylaktischer Heparinisierung verlängert.

tät der „a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains 13“ (ADAMTS-13) lag vor Therapiebeginn mit 55% knapp innerhalb der Norm. Insgesamt erhielt der Patient eine tägliche Plasmapherese über die Dauer von 6 Tagen; hierunter stiegen die Thrombozyten auf stabile Werte über $100 \cdot 10^9/l$ an, und die LDH-Werte waren rückläufig. Eine Normalisierung der Nierenfunktion konnte durch passagere Hämodialyse erzielt werden. Der Patient wurde 22 Tage nach dem kardiochirurgischen Eingriff in eine Rehabilitationsklinik entlassen. In der nephrologischen Kontrolluntersuchung 2 Monate postoperativ wies er unverändert zum präoperativen Befund eine Serumkreatininkonzentration von $108 \mu\text{mol/l}$ auf. Auch fanden sich stabile, normwertige Thrombozytenzahlen um $250 \cdot 10^9/l$. Auf eine orale Antikoagulation wurde aufgrund des bekannten Faktor-VII-Mangels bewusst verzichtet; der Patient erhielt eine therapeutische Antikoagulation mit einem niedermolekularen Heparin für die Dauer von 3 Monaten.

Diskussion

Die TTP und das HUS werden als Hauptentitäten unter dem Begriff der thrombotischen Mikroangiopathien zusammengefasst. Hierbei handelt es sich um eine Gruppe von Erkrankungen, die durch das Auftreten mikrovaskulärer Okklusionen gekennzeichnet ist [13, 21]. Bedingt durch eine mikrovaskuläre Thrombozytenaggregation und Gerinnungsaktivierung bestehen bei dem Erkrankungsbild eine teils ausgeprägte Thrombozytopenie und eine mikroangiopathische hämolytische Anämie mit Nachweis von Fragmentozyten im Blutausschlag als Ausdruck einer mechanischen Schädigung der Erythrozyten in der veränderten Mikrozirkulation.

Die TTP ist eine seltene Erkrankung. Gemäß dem Oklahoma TTP-Hemolytic Uremic Syndrom (HUS) Register von 1996 bis 2004 wird die jährliche Inzidenz mit 11 Fällen/1. Mio. Menschen angegeben [7]. Man postuliert ursächlich das Fehlen einer Von-Willebrand-Faktor- (VWF-) spaltenden Depolymerase [10, 17, 22]. Es

handelt sich hierbei um eine Metalloprotease, die die VWF-Multimere bei Wirkung von Scherkräften an einer spezifischen Peptidbindung in einzelne Fragmente spaltet: ADAMTS-13. Als spezifischer Befund einer TTP gilt eine schwere ADAMTS-13-Defizienz (unter 5% der Norm; [13, 21]). Es resultiert eine Anhäufung von VWF-Multimeren, die bevorzugt an Thrombozyten binden und die Entstehung von Thrombozytenaggregaten zur Folge hat.

Neben den Hauptvertretern TTP und HUS können thrombotische Mikroangiopathien auch mit der Einnahme verschiedener Medikamente und Erkrankungen assoziiert sein. Für das Zytostatikum Mitomycin C und auch für das Immunsuppressivum Ciclosporin A wird eine dosisabhängige Toxizität mit direkter Schädigung des renalen Endothels postuliert [16]. Mitomycin C scheint zudem durch Reduktion der Prostazyklinsynthese die Thrombozytenaggregation zu beeinflussen [18]. Auch die Einnahme der plättchenhemmenden Medikamente Ticlopidin [3, 16] und viel seltener Clopidogrel [2] ist mit der Entwicklung einer thrombotischen Mikroangiopathie assoziiert; hierbei wurde die Einnahme von beiden Medikamenten mit Fällen einer schweren autoantikörperinduzierten ADAMTS-13-Defizienz assoziiert [23]. Daneben ist das Auftreten einer thrombotischen Mikroangiopathie nach einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation [11], im Zusammenhang mit Schwangerschaft [13] oder disseminiertem Tumorleiden [13] bekannt.

In der Literatur existieren einzelne Fallbeschreibungen über postoperativ aufgetretene TTP nach kardiovaskulären Eingriffen [5, 19]. In keiner der Arbeiten wurde jedoch die Aktivität von ADAMTS-13 bestimmt, sodass formal besser der Begriff thrombotische Mikroangiopathie verwendet werden sollte. Chang et al. [5] diskutierten 1996 als Erste das Krankheitsbild im Zusammenhang mit kardiovaskulären Eingriffen. Sie berichteten in ihrer Arbeit über insgesamt 8 kardiovaskuläre Fälle, wovon 3 Fälle nach koronarvasculärem Bypass, 2 Fälle nach koronarvasculärem Bypass plus Klappenersatz bzw. -rekonstruktion, 1 Fall nach myokardialer Sarkomentfernung und 2 Fälle nach pe-

riperen Gefäßeingriffen auftraten. Alle Patienten wiesen eine Thrombozytopenie, eine mikroangiopathische hämolytische Anämie mit Fragmentozyten im Blutaussstrich, eine eingeschränkte Nierenfunktion, Fieber und eine beeinträchtigte neurologische Funktion auf. Chang et al. [5] postulierten einen Kausalzusammenhang zwischen dem operativen Eingriff und der thrombotischen Mikroangiopathie. In ihrer Arbeit diskutierten sie ursächlich eine inadäquate Protein-C-Wirkung, bedingt durch eine verminderte Thrombomodulinsynthese bei verletztem Endothel. Zudem vermuteten sie eine verstärkte Wirkung des extrinsischen Gerinnungssystems und eine gesteigerte Produktion von VWF-Multimeren, hervorgerufen durch die Endothelzellschädigung. Ein Jahr später berichteten Pavlovsky u. Weinstein [19] über 4 TTP-Fälle nach koronarer Bypassoperation. Sie diskutierten in ihrer Arbeit, ob die Verwendung des Proteaseinhibitors Aprotinin möglicherweise einen protektiven Effekt in der Entstehung der TTP ausübt und postulierten einen immunologischen Mechanismus hinsichtlich der TTP-Pathogenese. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Auftreten einer TTP nach kardiochirurgischen Eingriffen eine seltene, aber potenziell letale Komplikation darstellt, wobei der Auslöser unklar ist.

Unbehandelt weisen die thrombotischen Mikroangiopathien eine hohe Sterblichkeit auf. Vor Einführung der Plasmapheresetherapie betrug die Mortalität der TTP bis 90% [1]. Eine Therapie sollte deshalb bei Vorliegen einer Thrombozytopenie und hämolytischen Anämie ohne anderweitige Erklärung eingeleitet werden. Die TTP wird mithilfe der Plasmapherese behandelt. Dadurch kann eine komplette Remission erzielt werden [14, 20]. Durch Plasmaaustausch werden die zirkulierenden IgG-Antikörper entfernt und zusätzlich ADAMTS-13 zugeführt. Ferner werden häufig Kortikosteroide und andere Immunsuppressiva eingesetzt (Rituximab; [21]). Bei Formen ohne Mangel an ADAMTS-13 wie nach einer Stammzelltransplantation oder bei einem Tumorleiden ist die Plasmapheresetherapie dagegen nutzlos [11]. Dennoch zeigt die zweite Fallbeschreibung, dass eine Plasmapherese mit Plasma-

substitution durchaus hilfreich und lebensrettend sein kann, auch wenn die ADAMTS-13-Aktivität nur geringfügig reduziert ist.

Die Enzymaktivität von ADAMTS-13 war bei der Patientin der ersten Fallbeschreibung nicht bestimmt worden. Eine Autopsie wurde abgelehnt, jedoch waren der fulminante klinische Verlauf mit rasch progredienten mikrovaskulären Thrombosen der Akren, der Nachweis von Fragmentozyten im Blutaussstrich bei hämolytischer Anämie, die schwere Niereninsuffizienz, Thrombozytopenie, Fieber und Koma hinweisend auf das Vorliegen einer thrombotischen Mikroangiopathie. Bei dem im Fall 2 beschriebenen Patienten betrug die ADAMTS-13-Aktivität 55% vor Beginn der Plasmapherese, was gegen die Diagnose einer klassischen TTP spricht. Bei Vorliegen einer schweren Niereninsuffizienz mit hämolytischer Anämie, Fragmentozytennachweis und Thrombozytopenie ist differenzialdiagnostisch an ein atypisches HUS mit Komplementfaktorpolymorphismen zu denken, was aufgrund seines raschen Therapieansprechens jedoch eher unwahrscheinlich ist. Die atypische Form des HUS weist in der Regel trotz Therapie eine schlechte Prognose auf; bei dem Patienten hatte sich die Nierenfunktion nach einer dreimaligen Dialyse bereits stabilisiert und die Eigen diurese eingesetzt. Beide Patienten standen nicht unter einer plättchenhemmenden Medikation mit Clopidogrel oder Ticlopidin. Ebenfalls nahmen sie keine Immunsuppressiva oder Zytostatika ein, sodass eine medikamentöse Ursache weitgehend ausgeschlossen ist. Auch andere Differenzialdiagnosen wie eine autoimmunhämolytische Anämie waren bei jeweils negativen Antikörpersuchtests unwahrscheinlich. Ebenso konnten bei beiden Patienten keine Antiheparin-/Platelet-factor-4-Antikörper mithilfe des ELISA nachgewiesen werden, sodass nicht von einer heparinassoziierten Thrombozytopenie auszugehen ist. Auch eine disseminierte intravasale Gerinnung war bei postoperativ stets im Normbereich befindlichen Fibrinogenwerten eher unwahrscheinlich.

Die extrakorporale Zirkulation als Auslöser für thrombotische Mikroangiopathien nach kardiochirurgischen Ein-

griffen wurde bislang nicht diskutiert. Zwar beschrieben Mannucci et al. [15] in der Bypasschirurgie beim Vergleich der „Off-pump“-Technik und der konventionellen Methode einen signifikanten Abfall der ADAMTS-13-Aktivität ohne Unterschied in beiden Gruppen. Sie machten jedoch keine Angaben dazu, ob die Patienten eine beeinflussende, plättchenhemmende Medikation einnahmen, was anzunehmen ist. Trotz Beschichtung der künstlichen Oberflächen der Herz-Lungen-Maschine greift diese erheblich in die Gerinnungsprozesse des Organismus ein. Mit der Dauer des extrakorporalen Kreislaufs ist die Thrombozytenfunktion reduziert [8]. Zudem kommt es zu einer inflammatorischen Antwort mit Beeinträchtigung der phagozytären und chemotaktischen Potenz der Immunzellen [4]. Nicht zu vernachlässigen ist zudem die Strömungsdynamik des extrakorporalen Kreislaufsystems mit prokoagulatorischem Einfluss. Letztendlich führen diese Faktoren zu einer gesteigerten Produktion von Thrombin. Eine erhöhte Thrombinkonzentration könnte möglicherweise die Tatsache erklären, dass im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe eine signifikant verminderte ADAMTS-13-Aktivität gemessen wird [9]. Crawley et al. [6] untersuchten 2005 in vivo mögliche Faktoren, die einen regulatorischen Einfluss auf die ADAMTS-13-Aktivität ausüben. Bisher ist unklar, wie und wodurch die Aktivität der Metalloprotease ADAMTS-13 im vaskulären System reguliert wird, die Aktivitätsregulierung in Form einer Proteolyse ist jedoch wahrscheinlich. In vivo zeigte sich eine proteolytische Inaktivierung der Metalloprotease ADAMTS-13 durch Thrombin, Plasmin und Faktor Xa [6]. Dies legt die Vermutung nahe, dass im Rahmen einer Gerinnungsaktivierung mit vermehrter Thrombinbildung die Aktivität von ADAMTS-13 vermindert sein könnte. Dadurch kommt es zu einer Häufung von VWF-Multimeren im Blut, die aufgrund einer erhöhten Plättchenaffinität zur Thrombenbildung führen. Erweiterte Untersuchungen [12] konnten mehrere Bindungsstellen am ADAMTS-13-Enzym identifizieren, über die Thrombin eine Proteolyse auslöst. Erstaunlicherweise zeigte endogenes ADAMTS-13 nach Gerinnungsaktivierung im normalen Plas-

ma jedoch keine proteolytische Inaktivierung. Unklar bleibt, ob unter pathologischer Gerinnungssituation mit stark erhöhter Thrombingenerierung die Metalloprotease proteolytisch inaktiviert wird und somit zu einem vermehrten Auftreten von VWF-Multimeren beiträgt. Sollte die extrakorporale Zirkulation eine signifikante Rolle bei der Entstehung thrombotischer Mikroangiopathien nach kardiochirurgischen Eingriffen spielen, so gilt es zu untersuchen, ob unter Anwendung minimalinvasiver Perfusionstechniken („minimal extracorporeal circulation circuit“, MECC) mit drastisch reduzierter Fremdoberfläche, schonenden Komponenten sowie kompletter Heparinbeschichtung die ADAMTS-13-Aktivität weniger negativ beeinflusst wird.

Fazit für die Praxis

Im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe liegt eine verminderte Aktivität des Enzyms ADAMTS-13 vor. Ob die extrakorporale Zirkulation einen Einfluss auf die ADAMTS-13-Aktivität ausübt, wurde bisher nicht untersucht, ist jedoch aufgrund einer gesteigerten Thrombingenerierung denkbar. Unklar ist auch, warum Patienten mit einer nur mäßig erniedrigten ADAMTS-13-Aktivität nach kardiochirurgischen Eingriffen eine thrombotische Mikroangiopathie entwickeln können, die sich in ihrer klinischen Symptomatik nicht von der TTP unterscheidet. Eine thrombotische Mikroangiopathie ist somit eine wichtige Differenzialdiagnose bei Vorliegen einer Thrombozytopenie und progredienter Niereninsuffizienz nach einer Operation mit extrakorporaler Zirkulation. Findet sich zudem eine hämolytische Anämie mit Nachweis von Fragmentozyten im Blutausstrich, sollte eine therapeutische Plasmapherese eingeleitet werden, da diese auch bei Patienten ohne schwere ADAMTS-13-Defizienz wirksam sein könnte. Da es keine eindeutigen klinischen Symptome für das Auftreten einer thrombotischen Mikroangiopathie gibt, bleiben die Kenntnis des Krankheitsbilds und eine erhöhte Vigilanz die einzige Möglichkeit, rechtzeitig eine lebens- und organerhaltende Therapie einzuleiten.

Korrespondenzadresse

Dr. T. Schmidt

Departement Anästhesie und Intensivmedizin,
Universitätsspital Basel
Spitalstrasse 21, 4031 Basel
Schweiz
schmidtT@uhbs.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht..

Literatur

- Amorosi E, Ullmann JE (1966) Thrombotic thrombocytopenic purpura. Report of 16 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 45:139–159
- Bennett CL, Connors JM, Carwile JM et al (2000) Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 342:1773–1777
- Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K et al (1998) Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. A review of 60 cases. *Ann Intern Med* 128:541–544
- Bubenik O, Meakins JL (1976) Neutrophil chemotaxis in surgical patients: effect of cardiopulmonary bypass. *Surg Forum* 27:267–269
- Chang JC, Shipstone A, Llenado-Lee MA (1996) Postoperative thrombotic thrombocytopenic purpura following cardiovascular surgeries. *Am J Hematol* 53:11–17
- Crawley JT, Lam JK, Rance JB et al (2005) Proteolytic inactivation of ADAMTS13 by thrombin and plasmin. *Blood* 105:1085–1093
- Crowther MA, George JN (2008) Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2008 update. *Cleve Clin J Med* 75:369–375
- Edmunds LH Jr, Ellison N, Colman RW et al (1982) Platelet function during cardiac operation: comparison of membrane and bubble oxygenators. *J Thorac Cardiovasc Surg* 83:805–812
- Feys HB, Canciani MT, Peyvandi F et al (2007) ADAMTS13 activity to antigen ratio in physiological and pathological conditions associated with an increased risk of thrombosis. *Br J Haematol* 138:534–540
- Furlan M, Robles R, Lammle B (1996) Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood* 87:4223–4234
- Kojouri K, George JN (2007) Thrombotic microangiopathy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Oncol* 19:148–154
- Lam JK, Chion CK, Zanardelli S et al (2007) Further characterization of ADAMTS-13 inactivation by thrombin. *J Thromb Haemost* 5:1010–1018
- Lammle B, Kremer Hovinga JA, Alberio L (2005) Thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 3:1663–1675
- Lind SE (1987) Thrombocytopenic purpura and platelet transfusion. *Ann Intern Med* 106:478
- Mannucci PM, Parolari A, Canciani MT et al (2005) Opposite changes of ADAMTS-13 and von Willebrand factor after cardiac surgery. *J Thromb Haemost* 3:397–399
- Medina PJ, Sipols JM, George JN (2001) Drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol* 8:286–293
- Moake JL, Rudy CK, Troll JH et al (1982) Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 307:1432–1435
- Murgo AJ (1987) Thrombotic microangiopathy in the cancer patient including those induced by chemotherapeutic agents. *Semin Hematol* 24:161–177
- Pavlovsky M, Weinstein R (1997) Thrombotic thrombocytopenic purpura following coronary artery bypass graft surgery: prospective observations of an emerging syndrome. *J Clin Apher* 12:159–164
- Rock GA, Shumak KH, Buskard NA et al (1991) Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 325:393–397
- Studt JD (2008) Thrombotic microangiopathies. *Hamostaseologie* 28:358–364
- Tsai HM (1996) Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood* 87:4235–4244
- Zheng XL, Sadler JE (2008) Pathogenesis of thrombotic microangiopathies. *Annu Rev Pathol* 3:249–277