

U. von Lüpke¹ · A. Marx¹ · R. Teßmann¹ · E. Lindhoff-Last²

¹ Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik, Frankfurt a. M.

² Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt, Medizinische Klinik II, Schwerpunkt Angiologie

Danaparoid (Orgaran) zur Antikoagulation bei der maschinellen Autotransfusion mit Cell Saver 5 (Haemonetics)

Zusammenfassung

Ziel der Untersuchung war die Ermittlung einer sicheren und effektiven Dosis von Danaparoid (Orgaran) als Antikoagulans bei der maschinellen Autotransfusion (MAT) mit dem Cell Saver 5 (CS 5). Hierzu wurden frische Vollblutkonserven nach Versetzen mit Antikoagulanslösung (9, 4,5 oder 3 E Danaparoid/ml) im Verhältnis 5:1 im Reservoir des CS einem Verarbeitungszyklus unterzogen und die Abreicherung mittels der im Retransfusionsbeutel nachweisbaren aXA-Aktivität abgeschätzt. Antikoagulanslösung mit 3 E Danaparoid/ml wurde bei 4 Patienten mit HIT II zur MAT eingesetzt. Niedrigere Konzentrationen in der Antikoagulanslösung bzw. im Reservoir führten zu niedrigeren Konzentrationen im Retransfusionsbeutel. Antikoagulanslösung mit 3 E Danaparoid/ml führte im Laborversuch und bei der Anwendung am Patienten zu vergleichbaren aXA-Aktivitäten im Retransfusionsblut. Als effektive und sichere Dosis werden 4,5 oder (v.a. bei untergewichtigen oder niereninsuffizienten Patienten) 3 E Danaparoid/ml Antikoagulanslösung empfohlen. Eine sachgemäße Handhabung des CS 5 macht eine Koagelbildung auch bei 3 E/ml unwahrscheinlich.

Schlüsselwörter

Antikoagulation · Danaparoid · Heparininduzierte Thrombozytopenie · Autotransfusion · Cell Saver

Bezüglich Einsatz und Dosierung von unfraktioniertem Heparin zur Antikoagulation des aufgefangenen Patientenbluts bei maschineller Autotransfusion (MAT) mit dem Cell Saver 5 (CS 5) liegen Angaben des Herstellers vor [2]. Aus früheren Publikationen [4, 6, 9], die sich noch nicht auf den CS 5 bezogen, geht hervor, dass im Retransfusionsblut mit minimalen Mengen von unfraktioniertem Heparin gerechnet werden muss, welche aber nicht dazu ausreichen, die Gerinnung des Patienten zu beeinträchtigen.

Vorweg et al. konnten 1998 in einer Untersuchung am CS 5 zeigen, dass sich mit steigender Pumpgeschwindigkeit und sinkendem Waschvolumen die Abreicherung des Heparin im aufbereiteten Erythrozytenkonzentrat bis auf möglicherweise gerinnungsrelevante Werte verschlechterte [10].

Da es sich bei der seit einigen Jahren als seltene, aber potentiell lebensbedrohliche Komplikation einer Heparintherapie bekannten heparininduzierten Thrombozytopenie Typ II (HIT II) um eine immunologisch vermittelte und daher möglicherweise dosisunabhängig, bereits bei Kontakt mit kleinsten Mengen Heparin auslösbare Erkrankung handelt, könnten selbst minimale, im aufbereiteten Erythrozytenkonzentrat noch vorhandene Mengen eine Gefahr für die betroffenen Patienten darstellen.

Als Ersatzpräparat zum Einsatz am Patienten bei nachgewiesener oder vermuteter HIT II steht neben den Hirudinen seit längerer Zeit das Danaparoid

(Orgaran) zur Verfügung [5, 7]. Für beide Substanzgruppen liegen bisher noch keine Angaben über den Einsatz bei der MAT vor.

Für den Einsatz bei MAT mittels Cell Saver müsste für diese alternativen Antikoagulanzen der Nachweis der Wirksamkeit und der Sicherheit erbracht werden. Wirksamkeit bedeutet, dass durch Zusatz des Antikoagulans eine nennenswerte Koagelbildung im aufgefangenen Patientenblut vermieden wird; Sicherheit bedeutet, dass im retransfundierten, aufbereiteten Erythrozytenkonzentrat Antikoagulans nicht mehr bzw. nur noch in Mengen vorhanden sein darf, welche die Gerinnung des Patienten auch bei großen Volumina retransfundierten Bluts nicht beeinträchtigen können.

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung einer wirksamen und sicheren Dosis von Danaparoid (Orgaran) zur Antikoagulation des aufgefangenen Bluts bei der MAT mit dem Cell Saver 5 (CS 5) der Fa. Haemonetics.

Material und Methode

Cell Saver 5

Gerät zur sofortigen Verarbeitung intra- oder postoperativ abgesaugten Wundbluts zu autologen, in NaCl 0,9% gewa-

Dr. U. von Lüpke

Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik, Friedberger Landstraße 430, 60389 Frankfurt a. M.

U. von Lüpke · A. Marx · R. Teßmann
E. Lindhoff-Last

Danaparoid (Orgaran) as anticoagulant for autotransfusion with Cell Saver 5 (Haemonetics)

Abstract

We investigated Danaparoid Sodium (Orgaran) as anticoagulant using three different concentrations (9, 4,5 or 3 U/ml anticoagulant solution) for the use in the autotransfusion device Cell Saver 5 (Haemonetics). Fresh units of whole blood packs were mixed in the reservoir in a proportion of 5:1 with the anticoagulant solution. Having started the Cell Saver 5 in the automatic mode, the amount of Danaparoid in the retransfusion blood was determined (chromogenic Anti-factor-Xa test). The lowest concentration of the anticoagulant was applied in 4 patients with Heparin-Induced Thrombocytopenia Type II undergoing total hip arthroplasty. There was a correlation between the concentration in the reservoir and in the retransfusion blood. None of the patients showed a disturbance of his coagulation system. One of them had slight clotting in the reservoir. We recommend the use of the lower concentrations tested: 4,5 U/ml or, particularly for patients with renal insufficiency or low body weight or expected high retransfusion volumes, 3 U/ml as anticoagulant concentrations. If the autotransfusion device is used according to the manufacturer's instructions there may be virtually no risk of clotting in the Cell Saver or of inhibition of the coagulation system in the patient.

Keywords

Anticoagulation · Danaparoid ·
Heparin-induced thrombocytopenia ·
Autotransfusion · Cell Saver

schenen und suspendierten Erythrozytenkonzentraten mit einem Hämatokrit von ca 55% (Herstellerangabe) [2].

Antikoagulanslösung

Analog den Herstellerangaben zur Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin wurde Danaparoid (Orgaran) einer 0,9% NaCl-Lösung zugesetzt, und zwar in 3 verschiedenen Konzentrationen: 9000 E/1000 ml = 9 E/ml = Gruppe 1 in Tabelle 1; 4500 E/1000 ml = 4,5 E/ml = Gruppe 2 in Tabelle 2 und 3000 E/1000 ml = 3 E/ml = Gruppe 3 in Tabelle 3. Da im Reservoir die so hergestellte Antikoagulanslösung dem Blut stets (analog den Herstellerangaben für unfraktioniertes Heparin) im Verhältnis 1:5 zugesetzt und damit auf ein Sechstel verdünnt wurde, betragen die für das Reservoir leicht zu berechnenden Danaparoidkonzentrationen: 1,5 E/ml (Gruppe 1), 0,75 E/ml (Gruppe 2), 0,5 E/ml (Gruppe 3).

Waschlösung

Waschlösung zum Waschen der in der Glocke befindlichen Erythrozyten: Gemäß den Angaben des Herstellers wurde ausschließlich 0,9% NaCl mit einem Mindestwaschvolumen von 1000 ml verwendet.

Methoden

Danaparoidbestimmung

Da eine Methode zur direkten Danaparoidbestimmung derzeit noch nicht zur Verfügung steht, wurde die Danaparoidkonzentration indirekt mittels der Anti-Faktor-Xa-Aktivität (aXa-Aktivität) abgeschätzt, wobei die Hydrolyse eines chromogenen Substrats in Gegenwart von AT III als Maß für die aXa-Aktivität genommen wird. Die chromogenen Nachweismethoden sind den Clottingtests vorzuziehen [3]. Die Blutprobe aus dem Retransfusionsbeutel wurde mit 20% Humanalbumin dergestalt versetzt, dass die resultierende Humanalbuminkonzentration im Abnehmeröhrchen 5% betrug. (Reagenzien: Hämochrom Diagnostics, Essen; Kalibration: mit Orgaran).

Laborversuch

Antikoagulanslösung, welche Danaparoid (Orgaran) in einer der 3 oben beschriebenen Konzentrationen enthielt, wurde im Verhältnis 1:5 einer frischen (<6 h alten), überfüllten (d. h. zur Weiterverarbeitung zu Erythrozytenkonzentraten nicht geeigneten), in CPD stabilisierten Vollblutkonserve im Reservoir eines CS 5 zugesetzt. Anschließend wurde

Tabelle 1

Danaparoidnachweis im Retransfusionsblut bei der Gruppe 1. Ergebnisse und statistische Auswertung des Laborversuchs

Gruppe 1

Danaparoidkonzentration in der Antikoagulanslösung: 9 aXa-E/ml

Danaparoidkonzentration im Reservoir: 1,5 aXa-E/ml

Versuch Nr.	Danaparoidkonzentration im Retransfusionsblut (aXa-E/ml)	Abreicherung (%) (Konzentration im Reservoir = 100%)	Medianwert
1	0,43	71	
2	0,32	79	
3	0,24	84	
4	0,24	84	
5	0,21	86	0,2
6	0,19	87	
7	0,17	89	
8	0,07	95	
9	0,07	95	
10	0,05	97	

Streuungsmaßzahlen: w=0,38, Min=0,05, Qu=0,07, Max=0,43, Qo=0,26

Tabelle 2

Danaparoidnachweis im Retransfusionsblut bei der Gruppe 2. Ergebnisse und statistische Auswertung des Laborversuchs**Gruppe 2**

Danaparoidkonzentration in der Antikoagulanslösung: 4,5 aXa-E/ml

Danaparoidkonzentration im Reservoir: 0,75 aXa-E/ml

Versuch Nr.	Danaparoidkonzentration im Retransfusionsblut (aXa-E/ml)	Abreicherung (%) (Konzentration im Reservoir = 100%)	Medianwert
11	0,21	72	
12	0,20	73	
13	0,17	77	
14	0,15	80	
15	0,09	88	
16	0,08	89	
17	0,08	89	0,08
18	0,07	91	
19	0,03	96	
20	0,03	96	
21	0,00	>100	
22	0,00	>100	
23	0,00	>100	

Streuungsmaßzahlen: $w=0,21$, $\text{Min}=0,00$, $\text{Qu}=0,015$, $\text{Max}=0,21$, $\text{Qo}=0,16$

der CS 5 gestartet, die Vollblutkonserve (ausschließlich im Automatikbetrieb!) einem kompletten Verarbeitungszyklus unterzogen und am Ende die aXa-Aktivität aus dem Erythrozytenkonzentrat im Retransfusionsbeutel bestimmt. Das vorprogrammierte Mindestwaschvolumen betrug 1000 ml (s. Abschn. Waschlösung). In der Gruppe 1 wurden 10 Zyklen getestet (d. h. der Laborversuch wurde 10-mal durchgeführt), in den Gruppen 2 und 3 je 13 Zyklen.

Waschvolumen

Für die Gruppe 2 (4,5 E/ml in der Antikoagulanslösung) bestimmten wir 3-mal zusätzlich die aXa-Aktivität aus dem Erythrozytenkonzentrat im Retransfusionsbeutel nach Waschen mit 2000 ml statt nur mit 1000 ml (Ergebnisse nicht in der Tabelle 2 aufgeführt).

Anwendung am Patienten

Anwendung an 4 Patienten mit vermuteter oder nachgewiesener HIT II, bei denen eine Hüfttotalendoprothese (THEP) implantiert und eine MAT mit dem CS 5 durchgeführt wurde: Die verwendete Antikoagulanslösung enthielt 3 E Danaparoid (Orgaran)/ ml (analog Gruppe 3 des Laborversuchs). Das intraoperativ aufgefangene Patientenblut wurde im Reservoir des CS 5 im Mischungsverhältnis 5:1 mit der Antikoagulanslösung versetzt. Anschließend wurde beobachtet, ob eine Koagelbildung auftrat, und am Ende der MAT, bevor der Cell Saver abgebaut wurde, eine aXa-Bestimmung aus dem Erythrozytenkonzentrat im Retransfusionsbeutel durchgeführt. Wenn möglich, wurde auch aus einer dem Patienten selbst entnommenen Blutprobe noch eine aXa-Bestimmung durchgeführt.

Die Patienten erhielten am OP-Tag Danaparoid (Orgaran) in prophylaktischer Dosierung: 1500 E/24 h, und zwar wegen der perioperativ als unsicher eingeschätzten Resorptionsbedingungen kontinuierlich über eine Infusionsspritzenpumpe.

Statistische Methoden

Der interessierende Parameter war die im aufbereiteten Erythrozytenkonzentrat noch nachweisbare aXa-Aktivität als Maß für die Danaparoidkonzentration in Abhängigkeit von der Danaparoidkonzentration in der Antikoagulanslösung bzw. im Reservoir. Es wurde eine

Regressionsgerade berechnet. Mittels des Kruskal-Wallis-Tests wurde geprüft, ob die Medianwerte der im Erythrozytenkonzentrat bestimmten aXa-Aktivitäten der 3 Gruppen signifikant unterschiedlich waren. Als signifikanter Unterschied ist $p \leq 0,05$ definiert. Zu weiteren Einzelheiten: s. Tabellen 1, 2, 3.

Ergebnisse**Laborversuch**

Die Ergebnisse des Laborversuchs gehen aus der Abb. 1 und den Tabellen 1, 2, 3 hervor.

Die für jede Gruppe ermittelten Medianwerte der aXa-Aktivitäten im aufbereiteten Erythrozytenkonzentrat lagen um so tiefer, je geringer die Danaparoidkonzentration in der Antikoagulanslösung war: Sie ergaben trotz einer gewissen Streuung der Messwerte eine Regressionsgerade mit einer deutlichen Steigung (s. Abb. 1). Das heißt, die im Endprodukt, dem aufbereiteten Erythrozytenkonzentrat, erreichbare Danaparoidabreicherung war abhängig von der Danaparoidkonzentration im Reservoir bzw. in der Antikoagulanslösung.

Sowohl in der Gruppe 2 als auch in der Gruppe 3 konnte in je 3 Fällen keine Restaktivität im aufbereiteten Erythrozytenkonzentrat mehr nachgewiesen werden, während in der Gruppe 1 nie eine Nullaktivität erreicht wurde.

Kruskal-Wallis-Test auf signifikante Unterschiede zwischen den Medianwerten der 3 Gruppen

- ▶ Medianwert der Gruppe 1 vs. Medianwert der Gruppe 3: $p=0,002$ = signifikant.
- ▶ Medianwert der Gruppe 1 vs. Medianwert der Gruppe 2: $p=0,041$ = signifikant.
- ▶ Medianwert der Gruppe 2 vs. Medianwert der Gruppe 3: $p=0,24$ = nicht signifikant.

Waschvolumen

Waschvolumen von 2000 ml bei der Gruppe 2: Mit 0,027 E/ml, 0,067 E/ml und 0,08 E/ml im aufbereiteten Erythrozytenkonzentrat wurde zwar nie eine Nullaktivität gemessen, der höchste Wert lag jedoch im Bereich des Medians für die mit 1000 ml bestimmte Abreiche-

Tabelle 3

Danaparoidnachweis im Retransfusionsblut bei der Gruppe 3. Ergebnisse und statistische Auswertung des Laborversuchs

Gruppe 3

Danaparoidkonzentration in der Antikoagulanslösung: 3 aXa-E/ml

Danaparoidkonzentration im Reservoir: 0,5 aXa-E/ml

Versuch Nr.	Danaparoidkonzentration im Retransfusionsblut (aXa-E/ml)	Abreicherung (%) (Konzentration im Reservoir = 100%)	Medianwert
24	0,16	68	
25	0,11	78	
26	0,07	86	
27	0,05	90	
28	0,05	90	
29	0,05	90	
30	0,05	90	
31	0,05	90	0,05
32	0,04	92	
33	0,01	98	
34	0,00	>100	
35	0,00	>100	
36	0,00	>100	

Streuungsmaßzahlen: $w=0,16$, $Min=0,00$, $Qu=0,005$, $Max=0,16$, $Qo=0,060$

Bedeutung der hier verwendeten statistischen Begriffe:

Median: Unter- bzw. oberhalb des Medians liegen je 50% der gemessenen, nach ihrer Größe geordneten Werte.

Max = Maximum: höchster bestimmter Wert

Min = Minimum: tiefster bestimmter Wert

w = Spannweite: Max – Min

Qu = unteres Quartil: unterhalb Qu liegen 25% der bestimmten Werte

Qo = oberes Quartil: unterhalb Qo liegen 75% der bestimmten Werte

rung, die beiden anderen Werte lagen darunter. Daraus könnte man eine Tendenz zu weiterer Abreicherung durch Erhöhung des Waschvolumens ableiten, die Zahl von 3 Versuchen reicht jedoch nicht für eine statistisch verwertbare Aussage.

Anwendung am Patienten

aXa-Aktivität im aufbereiteten Erythrozytenkonzentrat (Retransfusionsbeutel):

- ▶ Patient Nr 1: 0,03 E/ml
- ▶ Patient Nr.2: keine aXa-Aktivität mehr nachgewiesen
- ▶ Patient Nr. 3: 0,01 E/ml
- ▶ Patient Nr. 4: 0,05 E/ml.

aXa-Aktivität im Blut der Patienten (nur bestimmt bei Patient Nr. 4 und Patient Nr.1):

- ▶ Patient Nr. 1: 0,05 E/ml ca 20 h nach Op-Ende.

- ▶ Patient Nr. 4: 0,16 E/ml ca 20 h nach Op-Ende.

Angestrebte Plasmaspiegel liegen bei prophylaktischer Dosierung nach 1 Tag bei 0,2 aXa-E/ml (8), beide Patienten waren also noch unterdosiert.

Koagelbildung im Reservoir

Bei Patient Nr. 3 waren im Reservoir einige kleine Koagel beobachtet worden, ohne jedoch die Qualität des Retransfusionsbluts zu beeinträchtigen. Hier war initial zu wenig Antikoagulanslösung im Reservoir, und es wurde gleich zu Beginn viel Blut aus dem Operationsgebiet abgesaugt, so dass das Volumenverhältnis Blut:Antikoagulanslösung im Reservoir niedriger als 5:1 gewesen sein dürfte.

Bei den anderen Patienten war keine Koagelbildung aufgetreten. Bei Patientin Nr. 2 dürfte dieser Befund eine eingeschränkte Bedeutung haben, da sie mit Clopidogrel, ASS und Revasc

2×15 mg s.c. vorbehandelt war (letzte Gabe am Abend vor Op.).

Diskussion

Vergleich der im Laborversuch gewonnenen Ergebnisse mit den bei 4 Patienten gewonnenen Ergebnissen

Wurde Antikoagulanslösung mit einer Danaparoidkonzentration von 3 E/ml dem Reservoir des CS 5 zugesetzt, so führte die Verarbeitung im CS 5 im Laborversuch und bei der Anwendung am Patienten zu einer vergleichbaren Abreicherung im aufbereiteten Erythrozytenkonzentrat.

Es erscheint daher gerechtfertigt, die im Laborversuch bezüglich der Abreicherung von Danaparoid (Orgaran) gewonnenen Erkenntnisse auf die klinische Situation zu übertragen.

Übertragung auf die klinische Situation am Beispiel einer THEP-Implantation mit durchschnittlichem Blutverlust

Im Automatikbetrieb der MAT mittels CS 5 entsteht am Ende eines Verarbeitungszyklus ein aufbereitetes Erythrozytenkonzentrat mit einem Volumen von im Mittel 225 ml mit einem Hämatokrit von 55% (Herstellerangabe), woraus sich pro Erythrozytenkonzentrat ein Überstand von 101 ml errechnet. Bei durchschnittlichem Blutverlust im Rahmen einer THEP-Implantation werden unseren Patienten intra- und postoperativ etwa 2- maximal 4-mal aufbereitete Erythrozytenkonzentrate retransfundiert, was bedeutet, dass maximal 400 ml Überstand zu erwarten sind. Es wird davon ausgegangen, dass Reste von Antikoagulans, falls überhaupt, im Überstand zu erwarten sind. Von Danaparoid (Orgaran) ist bisher keine Bindung an Thrombozyten bekannt [11].

Setzt man die in jeder Gruppe gefundenen höchsten Danaparoidkonzentrationen im aufbereiteten Erythrozytenkonzentrat voraus, so bedeutet eine Übertragung unserer Ergebnisse auf die klinische Situation einer THEP-Implantation mit durchschnittlichem Blutverlust:

Die Patienten erhielten bei einer Antikoagulation des aufgefangenen Bluts gemäß Gruppe 1 maximal $400 \times 0,43 = 172$ E Danaparoid (Orgaran) mittels Cell Saver, Patienten mit einer

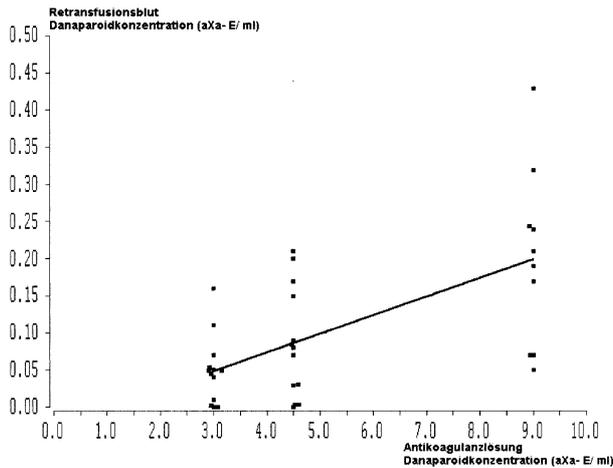


Abb.1 ▲ Auftrag der Danaparoidkonzentrationen (Angabe in aXa-Einheiten/ml) in der Antikoagulanzlösung der Gruppen 1, 2 und 3 (x-Achse) gegen die Danaparoidkonzentrationen (Angabe in aXa-Einheiten/ml) im Retransfusionsblut (y-Achse). Regression Y auf X: Regressionskoeffizient $b=0,0250$, Konstanter Achsenabschnitt $c=-0,0264$, Überschreitungswahrscheinlichkeit $p=0,000069$, Regressionsgerade: $Y=0,025 \cdot X - 0,0264$

Antikoagulation gemäß Gruppe 2 analog $400 \times 0,21 = 84$ E und Patienten mit einer Antikoagulation gemäß Gruppe 3 analog $400 \times 0,16 = 64$ E.

Selbst die in der Gruppe 1 nach dieser Rechnung zu erwartenden transfundierten Danaparoidmengen liegen noch deutlich unter der für die s.c.-Thromboseprophylaxe empfohlenen Einzeldosis von 750 E, so dass selbst eine Antikoagulation mit 9 E/ml in der Antikoagulanzlösung ungefährlich erscheint. Da die Bioverfügbarkeit von Danaparoid (Orgaran) auch nach s.c.-Gabe nahezu 100% beträgt [11], ist die Wirkung einer s.c.-Gabe fast der einer i.v.-Applikation gleichzusetzen, wenn man von den verzögert einsetzenden maximalen Plasmaspiegeln (2–5 h) nach s.c.-Gabe absieht [11].

Die bei 2 der 4 untersuchten Patienten bestimmten aXa-Spiegel ergaben ja auch keinen Hinweis auf eine Überdosierung.

Überlegungen zur Sicherheit (Schutz des Patienten vor Gerinnungsstörungen durch danaparoidhaltiges Retransfusionsblut)

Trotz der guten Abreicherung, die in unserem klinischen Beispiel keine Beeinträchtigung der Gerinnung des Patienten auch bei Anwendung der höchsten von uns getesteten Konzentration befürchten lässt, muss man folgende Tatsachen in Erwägung ziehen:

1. Danaparoid (Orgaran) hat eine lange Halbwertszeit (aXa-HWZ: ca. 25 h) [11].
2. Danaparoid (Orgaran) ist nicht antagonistisierbar [5]. Bei Überdosierung besteht die Therapie in der Gabe von FFP (cave Faktorenkonzentrate, manche enthalten Heparin) oder im Einsatz der Plasmapherese [7].
3. Eine erhöhte Danaparoidempfindlichkeit besteht bei Niereninsuffizienz [1, 5, 8, 11], Untergewicht [5, 8], Mangel an Gerinnungsfaktoren.
4. Die aXa-Bestimmung als geeigneter Test zur Erkennung einer Überdosierung steht in den meisten Kliniken nicht zur Verfügung und ist zudem für eine zeitnahe Kontrolle und Therapiesteuerung zu aufwendig.
5. Die retransfundierte Danaparoidmenge kann über die in unserem Beispiel errechneten Werte hinaus ansteigen bei:
 - ▶ gleichbleibender Konzentration im Erythrozytenkonzentrat, aber sehr hohen Retransfusionsvolumina;
 - ▶ erhöhter Konzentration im Erythrozytenkonzentrat durch unvollständiges Herausspülen des Antikoagulans aus der Glocke während des Waschvorgangs.

Zu einem unvollständigen Auswaschen des Antikoagulans aus der Glocke kann es kommen durch manuelles Überbrücken der vom Hersteller vorgegebe-

nen, nur im Automatikbetrieb wirksamen Verarbeitungsmodalitäten, also Verringerung des vorgegebenen Mindestwaschvolumens (1.000 ml bei der 225-ml-Glocke), Erhöhung der Pumpgeschwindigkeit während des Waschvorgangs, Starten des Waschvorgangs, bevor in der Glocke ein Hämatokrit von ca. 50% erreicht wurde. (Je niedriger der Hämatokrit in der Glocke, desto höher der auszuwaschende antikoagulanshaltige Überstand, und desto größer die Gefahr eines unvollständigen Auswaschens des Antikoagulans durch ein für einen höheren Hämatokrit berechnetes Waschvolumen.)

Der Einfluss eines veränderten Waschvolumens (je niedriger, desto schlechter die Abreicherung) und einer veränderten Pumpgeschwindigkeit (je höher, desto schlechter die Abreicherung) auf die Abreicherung von unfraktioniertem Heparin wurde bereits von Vorweg et al. [10] beschrieben. Bezüglich des Waschvolumens fand sich auch in unseren Versuchen bei Anwendung höherer Volumina (2.000 statt 1.000 ml) eine Tendenz zu geringerer Streuung und stärkerer Abreicherung.

In einer Notfallsituation (unerwarteter, plötzlich auftretender großer Blutverlust) kann es zur ungünstigen Kombination kommen: nicht so schnell zu ersetzender Verlust an Gerinnungsfaktoren (Auftauzeiten von FFP), manuelle Überbrückung der im Automatikmodus gültigen „sicheren“ Verarbeitungsmodalitäten zwecks Verkürzung der Wiederzubereitungszeit, sehr hohe Retransfusionsvolumina.

Überlegungen zur Wirksamkeit (effektive Antikoagulation des im Reservoir aufgefangenen Patientenbluts)

Bei einem unserer 4 Patienten (bei denen nur die niedrigste Konzentration von 3 E Danaparoid/ml Antikoagulanzlösung angewendet wurde) kam es zur geringgradigen Koagelbildung im aufgefangenen Blut. Hierbei befand sich zum Beginn des Absaugvorgangs, der dann auch gleich sehr viel Blut förderte, zu wenig Antikoagulanzlösung im Reservoir.

Wichtig erscheint es, sich an folgende, vom Hersteller empfohlene Vorgehensweise zu halten [2]: Einlauflassen von ca 100 ml der Antikoagulanzlösung,

bevor mit der Blutsammlung begonnen wird, nach Beginn der Blutsammlung weiteres Einlaufenlassen bis auf ca. ein Sechstel des vorprogrammierten Reservoirendvolumens. Die weitere Zufuhr nach dem ersten Leeren des Reservoirs erfolgt kontinuierlich in einer der Blutzufuhr angepassten Geschwindigkeit (laut Hersteller 15 ml Antikoagulanslösung auf 100 ml Blut). Das Einlaufenlassen von 100 ml Antikoagulanslösung vor Beginn des Absaugens wird empfohlen, damit Filter und Entschäumer ihren optimalen Funktionszustand erreichen [2].

Fazit für die Praxis

Bei Patienten, die an einer HIT II [bei gleichzeitiger Verträglichkeit von Danaparoid (Orgaran)] leiden und bei denen eine MAT notwendig wird, kann Danaparoid (Orgaran) das vom Hersteller des CS 5 empfohlene unfraktionierte Heparin als Antikoagulans ersetzen.

Aufgrund verschiedener, in der Diskussion dargelegter Überlegungen zur Sicherheit und Wirksamkeit empfehlen wir den Einsatz einer der beiden niedrigeren getesteten Konzentrationen in der Antikoagulanslösung: 4,5 E/ml (=6 A. Orgaran à 750 E/1000 ml NaCl) oder 3 E/ml (=4 A.

Orgaran à 750 E/1000 ml NaCl). Unter sorgfältiger Handhabung des CS 5 gemäß den Angaben des Herstellers dürften weder eine relevante Koagelbildung noch eine Beeinträchtigung der Gerinnung des Patienten zu befürchten sein.

Die niedrigste Konzentration (3 E/ml Antikoagulanslösung) dürfte v. a. zum Einsatz bei untergewichtigen oder niereninsuffizienten Patienten sowie bei zu erwartenden sehr hohen Retransfusionsvolumina indiziert sein.

Danksagung. Diese Arbeit wurde unterstützt mit einem Study Grant der Fa. Thiemann Arzneimittel GmbH, Waltrop.

Ein herzlicher Dank gebührt Frau Mosch und ihren Mitarbeiterinnen vom Gerinnungslabor der Universitätsklinik Frankfurt/Main für die Durchführung der Anti-Faktor-Xa-Bestimmung und Herrn Dr. Hanns Ackermann vom Institut für Biomathematik der Universität Frankfurt/Main für die statistische Beratung.

Literatur

1. Frei U, Wilks MF, Boehmer S, Crisp-Lindgren N, Schwarzrock R, Stiekema JC, Koch KM (1988) Gastrointestinal blood loss in haemodialysis patients during use of a low-molecular-weight-heparinoid anticoagulant. *Nephrol Dial Transplant* 3: 435–439
2. Haemonetics Deutschland (1998) Cell Saver Autologes Autotransfusionssystem, Bedienungsanleitung. Stand: März 1998. <http://www.haemonetics.de>
3. Kitchen S, Iampietro R, Woolley AM, Preston FE (1999) Anti Xa monitoring during treatment with low molecular weight heparin or danaparoid: inter-assay variability. *Thromb Haemost* 82: 1289–1293
4. Kling D, Börner U, Bormann B v, Hempelmann G (1988) Heparin-Elimination und freies Hämoglobin nach Zellseparation und Waschen autologen Blutes mit dem Cell-Saver 4. *Anasth Intensivther Notfallmed* 23: 88–90

5. Magnani HN (1997) Orgaran (danaparoid sodium) use in the syndrome of heparin-induced thrombocytopenia. *Platelets* 8: 65–82
6. Paravicini D, Schmitz-Huebner U, Stinnesbeck B (1983) Heparin-Elimination bei intraoperativer Autotransfusion mit dem Haemonetics Cell saver. *Infusionstherapie* 10: 19–21
7. Ranze O, Greinacher A (1999) Aktuelle Behandlungskonzepte bei heparininduzierter Thrombozytopenie. *Dtsch Med Wochenschr* 124: 865–873
8. Thiemann Arzneimittel GmbH (1998) Fachinformation zu Orgaran Stand August 1998, <http://www.thiemann.de>
9. Umlas J, O'Neill TP (1981) Heparin removal in an autotransfusor device. *Transfusion* 21: 70–73
10. Vorweg M, Muckel G, Knüttgen D, Schindler A, Doehn M (1998) Heparininduzierte Gerinnungsstörung durch maschinelle Autotransfusion. *Anaesthesist* 47: 979–981
11. Wilde MI, Markham A (1997) Danaparoid. A review of its pharmacology and clinical use in the management of heparin-induced thrombocytopenia. *Drugs* 54: 903–924

Nachtrag bei der Korrektur: Weitere, seit Fertigstellung dieser Arbeit an unserer Klinik erhobene Beobachtungen zeigten bei Anwendung der niedrigsten getesteten Konzentration (3 E Danaparoid (Orgaran)/ml Antikoagulanslösung) stets eine zuverlässige Antikoagulation des im Reservoir aufgefangenen Patientenblutes ohne klinischen Anhalt für eine erhöhte Blutungsneigung der Patienten, so dass diese Konzentration in unserer Klinik inzwischen als Standard eingesetzt wird bei Patienten, die an einer HIT II leiden, aber Danaparoid (Orgaran) vertragen.