

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

Patienten unter oraler Antikoagulation stellen eine besondere Risikogruppe dar – nicht nur bei akuten Blutungen oder Notfalloperationen. Auch bei elektiven Eingriffen müssen bei den Betroffenen prä-, intra- und postoperativ spezielle Maßnahmen für das Management der Gerinnung beachtet werden.

Der Patient unter Phenprocoumon ist leicht zu erkennen (Marcumar®-Pass). Doch weiß man nicht immer, welche antikoagulatorisch wirkenden Substanzen er zusätzlich einnimmt. Immer mehr Menschen nehmen zum Beispiel regelmäßig Acetylsalicylsäure aus den verschiedensten Indikationen, z. B. als Sekundärprophylaxe nach arteriellen Thromboembolien.

In der Kasuistik ist eine akute gastrointestinale Blutung unter dieser Kombination beschrieben. Lesen Sie über die unterschiedlichen Wirkmechanismen und die damit verbundenen Risiken. Und bedenken Sie vor elektiven Eingriffen: Oftmals findet es der Patient mit Marcumar®-Pass nicht erwähnenswert, dass er auch ASS einnimmt!

In dieser Ausgabe wird beschrieben, wie Sie Blutungskomplikationen beherrschen können und wie Sie am besten vor und nach elektiven Eingriffen verfahren.

Vergessen Sie nicht unser CME-Angebot in Kooperation mit der Bayerischen Landesärztekammer: Unter www.gerinnungsforum.net können Sie für ein Modul drei CME-Punkte erwerben!

Dr. med. Peter Kohler
Facharzt für Anästhesiologie

Inhalt

Der aktuelle Fall

Blutung unter kombinierter oraler Antikoagulation 1–2

Zum aktuellen Fall

Orale Antikoagulantientherapie 3–5

Expertenforum

Perioperative Antikoagulantientherapie 6–7

Kommentar

Zusatzentgelte für Plasmaprodukte 8



Der aktuelle Fall

Blutung unter kombinierter oraler Antikoagulation Acetylsalicylsäure und Phenprocoumon

Ein 70jähriger Mann wurde mit einer gastrointestinalen Blutung auf die Intensivstation aufgenommen. Er hatte eine Woche vor dem stationären Aufenthalt wegen akut aufgetretenen permanenten Vorhofflimmerns eine orale Antikoagulation mit Phenprocoumon (Marcumar®) begonnen.

Vorerkrankungen

An weiteren Vorerkrankungen war ein Myokardinfarkt 1996 bekannt, der mittels PTCA und Stent therapiert worden war. Dennoch litt der Patient seitdem immer wieder an pectanginösen Beschwerden. Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) machte 1997 die Anlage eines bifemorales Bypass notwendig. An Risikofaktoren bestanden eine arterielle Hypertonie, ein Z. n. Nikotinabusus sowie ein Typ-II-Diabetes mellitus.

Zur Sekundärprophylaxe arterieller Thromboembolien wurde eine **Therapie mit Acetylsalicylsäure** durchgeführt.

Akutes Ereignis und Aufnahmebefunde

Am Morgen des 26. 11. 04 kam es zu blutigem Erbrechen, gefolgt von

Teerstuhl – vermischt mit frischem Blut. Der Hausarzt veranlasste die Verlegung in die Nothilfe des Klinikums.

Bei der Aufnahme war der Patient wach und orientiert. Der Blutdruck betrug 140/85 mmHg, der Puls 121/min bei Arrhythmie. Abdominell ließ sich eine spärliche Peristaltik auskultieren. Die Bauchdecken waren weich, es bestand kein Druckschmerz. Das EKG zeigte Vorhofflimmern mit einem Linkschenkelblockbild.

Laborchemie

Im Labor fand sich: Quick 33 % (INR 2,4), aPTT 45 s, Antithrombin 92 %.

Das Hämoglobin betrug 11,8 g/dl, der Hämatokrit 34 %. Die Serumchemie zeigte bis auf eine einge-



Abb. 1: Massive, gastrointestinale Blutung

schränkte Nierenfunktion mit einem Kreatinin von 1,8 mg/dl und einem Harnstoff von 116 mg/dl keine Auffälligkeiten.

Verdacht und Diagnose

Wegen des Verdachts einer oberen gastrointestinalen Blutung erfolgte umgehend eine Gastroskopie. Frisches Blut in Magen und Duodenum bestätigte die Diagnose. Ursächlich wurde von einer hypertensiven Gastropathie ausgegangen (Abb. 1, Seite 1).

An der Hinterwand des Magens fand sich im Antrum präpylorisch ein mitteltiefes, regelmäßig begrenztes florides Ulkus von ca. 10 mm Durchmesser (Forrest 2c, siehe Tab. 1).

Weiterhin wurde im Duodenum ein tiefes, regelmäßig begrenztes Ulkus von 15 mm Durchmesser diagnostiziert. Im Ulkusgrund war eine spritzende, pulsierende Blutung zu erkennen (Forrest 1a).

Therapiemaßnahmen

Es wurde zunächst versucht, die Blutung mit Suprarenin und Fibrinkleber zu stillen. Dies kann bei eingeschränkter Gerinnungsfunktion nur teilweise gelingen. Die

Untersuchung war technisch anspruchsvoll und dauerte entsprechend lang.

Der Patient wurde unter der Untersuchung zunehmend unruhig und musste u. a. zum Schutz vor Aspiration intubiert werden. Im weiteren Verlauf zeigte sich lediglich noch eine kleine Sickerblutung, die durch zwei Clips und Suprarenin erfolgreich gestillt werden konnte.

Auf der Intensivstation

Bei Aufnahme auf die Intensivstation war der Patient weiterhin intubiert und problemlos zu beatmen. Er war zunächst katecholaminpflichtig (Arterenol).

Das Labor zeigte weiterhin einen Quick von 33 %, die aPTT betrug 42 s. Das Hämoglobin war auf 10,1 g/dl gesunken, die Nierenfunktion hatte sich mit einem Kreatinin von 1,6 mg/dl stabilisiert.

Therapie der Gerinnungsstörung

Zur Stabilisierung der Gerinnungssituation wurden 2.000 IE **PPSB** (Konzentrat der Faktoren II, VII, IX und X) transfundiert.

Weiterhin erfolgte eine Substitution mit **Vitamin K** (1 Ampulle i.v.).

Nach der Gabe von PPSB hatte sich bei der Laborkontrolle drei Stunden später die Gerinnungssituation weitgehend normalisiert:

Quick 65 % (INR 1,4), aPTT 40 s.

Unter fortgesetzter Therapie mit **Vitamin K** war die Gerinnung mit Quickwerten von > 70 % im weiteren Verlauf stabil. Zusätzliche Gaben von Gerinnungsfaktorenkonzentraten waren nicht notwendig.

Innerhalb der nächsten 24 Stunden konnte das Arterenol ausgeschlossen werden. Am 27.11.04 wurde die Sedierung abgesetzt, der Patient konnte am gleichen Tag extubiert werden.

Eine blinde Eradikationstherapie mit Pantozol, Clarithromycin und Amoxicillin-Clavulansäure wurde begonnen.

Weiterer Verlauf

Bei der Verlegung auf die Normalstation am 29.11.04 zeigte sich eine Verbesserung der Nierenfunktion mit einem Kreatinin von 1,3 mg/dl und einem Harnstoff von 33 mg/dl. Die Gerinnung blieb weiter stabil bei einem Quick von 75 %, einer aPTT von 42 s.

Fazit

Der Fallbericht zeigt, dass die **Kombination** aus **Acetylsalicylsäure** und **Phenprocoumon** zu einer **lebensgefährlichen Blutung** führen kann. Die prompte Gabe von **PPSB** in Kombination mit einer wiederholten Applikation von **Vitamin K** kann zu einer raschen Korrektur des Gerinnungsdefekts führen.

TAB. 1: FORREST-KLASSIFIKATION OBERER GASTROINTESTINALER BLUTUNGEN

Stadium	Merkmal	endoskopische Beschreibung
Forrest 1	akute Blutung	
1a	arteriell, spritzend	pulsierende, spritzende Blutung
1b	venös, sickernd	Sickerblutung
Forrest 2	stattgehabte Blutung	
2a	sichtbarer Gefäßstumpf	weiß-glänzende, rote oder bläuliche Erhabenheit des Ulkusgrundes
2b	aufsitzendes Koagel	Koagel
2c	flacher Hämatinbelag	braun-schwarzer, flacher oder erhabener Belag des Ulkusgrundes
Forrest 3	keine Blutungszeichen	fibrinbelegter, flacher Ulkusgrund

Zum aktuellen Fall

Orale Antikoagulantientherapie

Im Fokus: ASS und Phenprocoumon

Heute schätzt man: Etwa eine Million Menschen hier zu Lande müssen aufgrund einer Erkrankung Cumarinderivate wie Phenprocoumon einnehmen. Die Kasuistik zeigt beispielhaft das mit der Einnahme von zwei unterschiedlichen oralen Antikoagulantien verbundene Risiko: Die Blutungsgefahr! Um dem im Notfall adäquat zu begegnen, sollen im Folgenden die Wirkmechanismen – mit dem Schwerpunkt auf ASS und Phenprocoumon – dargestellt werden.

Die im Folgenden aufgeführten **oralen Antikoagulantien** (Thrombozytenfunktionshemmer und Vitamin K-Antagonisten) dienen der **langfristigen** Prophylaxe oder Therapie.

Thrombozytenfunktionshemmer

Zu dieser Gruppe gehören z. B. Dipyridamol, Thienopyridine (Ticlopidin, Clopidogrel) und Acetylsalicylsäure (ASS).

Dipyridamol

Dieser Phosphodiesterasehemmer erhöht die Konzentration an cyclischem AMP in den Thrombozyten. Dadurch wird vermutlich deren Aktivierbarkeit herabgesetzt. Die alleinige Applikation erzielt keine ausreichende Aggregationshemmung. Die Kombination mit ASS und/oder Clopidogrel wirkt synergistisch.

Ticlopidin und Clopidogrel

Ein bestimmter Metabolit dieser Thienopyridine hemmt irreversibel einen der drei bekannten ADP-Rezeptoren auf den Thrombozyten. Dadurch wird die ADP-abhängige Thrombozytenaggregation inhibiert. Das Nebenwirkungsspektrum ist beim Clopidogrel günstiger, so dass die Indikation von Ticlopidin eingeschränkt ist. Im direkten Vergleich zu ASS zeigt Clopidogrel in der Sekundärprophylaxe nach ischämischem Insult eine bessere Wirksamkeit. Dieses Studienergebnis kann aber auf die bekannte ASS-Resistenz bei etwa fünf bis zehn Prozent der Patienten zurückzuführen sein.

Besonders nach STENT-Implantationen wird ASS in Kombination mit Clopidogrel in den ersten vier bis 12 Wochen verordnet, da in dieser Situation das Verschlussrisiko besonders hoch ist.

Acetylsalicylsäure

Die in der Kasuistik in Kombination mit Phenprocoumon verabreichte **ASS** blockiert **irreversibel** den Cyclooxygenaseweg und somit u. a. die Synthese der Prostanoiden **Thromboxan (TXA₂)** und **Prostacyclin (PGI₂)**.

TXA₂ bewirkt physiologisch eine Thrombozytenaggregation. Wird in den **Thrombozyten** die Synthese von TXA₂ **gehemmt**, bedeutet das

eine **Reduktion der Thrombozytenaggregation**. Der Effekt hält während der Lebensdauer der Thrombozyten von sieben bis zehn Tagen an, da die Thrombozyten Cyclooxygenase nicht neu synthetisieren können.

Zugleich wird durch ASS die Synthese von Cyclooxygenase in den **Endothelzellen** und somit die von **PGI₂** unterdrückt. Die Endothelzellen sind aber im Gegensatz zu den Thrombozyten in der Lage, Cyclooxygenase neu zu synthetisieren. PGI₂ zählt neben dem Endothel-abhängigen Hyperpolarisierenden Faktor (EDHF) und Stickstoffmonoxid (NO) zu den endothelialen Autocinen¹. Physiologisch **hemmt PGI₂ die Thrombozytenaggregation**. Da dieser Effekt erhalten bleibt, wird dadurch die **Reduktion der Thrombozytenaggregation** verstärkt. Diese macht man sich bei bestimmten Krankheitsbildern therapeutisch zu Nutze (siehe Ausgabe 4/2003).

Typische **Indikationen** für ASS sind:

- Rezidivprophylaxe arterieller, nicht-kardiogener, thrombotischer Komplikationen
- Reokklusionsprophylaxe (nach kardiologischen Interventionen und operativen Eingriffen)
- Akuttherapie des Myokard- und Hirninfarktes

Doch sind die Gründe für eine regelmäßige Einnahme von ASS noch vielfältiger (z. B. Primärprophylaxe bei Vorhofflimmern oder vaskulären Risikofaktoren). **So ist von einer sehr großen Zahl an Patienten auszugehen**. In Notfallsituationen ist die Therapie mit ASS dem behandelnden Arzt eventuell nicht einmal bekannt.

Bei Phenprocoumon ist dies anders (Patientenausweis). Doch entgeht den behandelnden Ärzten unter Umständen die Einnahme einer **Kombination** von ASS und Vitamin K-Antagonisten – zwei oralen Antikoagulanzen mit unterschiedlichem Wirkmechanismus.

Vitamin K-Antagonisten

Phenprocoumon bewirkt eine weit gehende Aktivitätsminderung der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren

- › Faktor II,
 - › Faktor VII,
 - › Faktor IX und
 - › Faktor X (Abb. 2)
- sowie der Gerinnungsinhibitoren Protein C und Protein S.

In der Initialphase einer Phenprocoumon-Therapie fällt die Protein C-Konzentration schneller ab als die der Prokoagulatoren. Hierdurch kann das Gerinnungsgleichgewicht in Richtung „Thrombose“ verschoben werden. Dies kann zur Thrombosierung subkutaner Venen bis zum Bild der „Cumarinnekrose“ führen².

Wegen des **kurzfristigen gerinnungsfördernden Zustandes** ist darauf zu achten, dass eine Therapie mit Phenprocoumon nicht mit zu hoher Dosierung begonnen wird.

Bei „rascher“ Einstellung ist eine Initialdosis von drei Tabletten an den ersten Therapietagen üblich. Die Erhaltungsdosis beträgt meist 1/2 bis zwei Tabletten. Die individuelle Anpassung erfolgt unter entsprechendem Monitoring (Quick, INR, s. S. 5). Bei „**Schnellmarcumarisierung**“ ist zum Schutz eine überlappende Heparin-gabe von zwei bis drei Tagen obligatorisch,

bis der erwünschte Quick/INR-Wert erreicht ist. Ein Gleichgewicht aller Gerinnungsproteine kann erst nach einigen Tagen erwartet werden³. Reicht eine **einschleichende Therapie** aus, so wird mit einer Tablette pro Tag begonnen. Hierbei ist eine Cumarinnekrose unwahrscheinlich und eine überlappende Heparinisierung nicht nötig. In der Regel wird bei den Patienten allerdings eine grundsätzliche Indikation zur Antikoagulation bestehen, die bis zum vollen Wirkeintritt von Phenprocoumon immer mit Heparin durchgeführt wird.

Wirkmechanismus der Vitamin K-Antagonisten

Vitamin K ist als essenzieller Cofaktor für die hepatische Biosynthese der oben genannten Gerinnungsfaktoren erforderlich. Er ist für eine Modifikation am amino-terminalen Ende der Faktoren – die **gamma-Carboxylierung** – verantwortlich.

Durch Antagonisten wie Phenprocoumon wird diese Carboxylierung in der Leber verhindert. Die Gamma-Carboxyglutamat-Reste an den Aminoenden sind für die calciumvermittelte **Membranbindung** und somit für die Funktion der Gerinnungsproteine entscheidend. Unter Phenprocoumon ist diese Bindungsfähigkeit stark herabgesetzt⁴. So werden die Faktoren im Ablauf der Gerinnungskaskade weniger aktiv und wirken somit antikoagulatorisch.

Hinsichtlich der **Ernährung** wird in einigen Lehrbüchern noch darauf hingewiesen, dass unter Phenprocoumon Vitamin K-haltige Nahrungsmittel die Phenprocoumonwirkung aufheben können. Heute empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) eine abwechslungsreiche, vielseitige Kost – wobei der Vitamin K-Gehalt des Gemüses unerheblich ist. Untersuchungen weisen darauf hin:

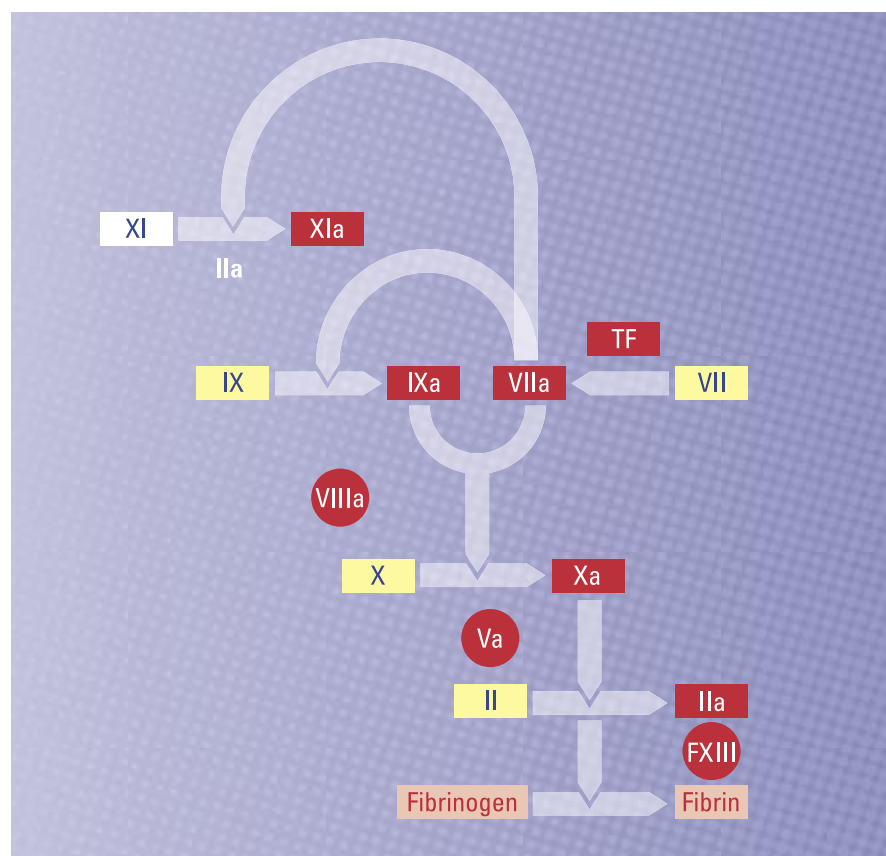


Abb. 2: Vitamin K-abhängige Gerinnungsfaktoren (gelb hervorgehoben)

Selbst größere Mengen an Vitamin K-reichen Lebensmitteln (z. B. 500 g Spinat) beeinflussen Quick- und INR-Wert nur unwesentlich⁵. Zudem kann bei Bedarf die Dosis anhand der INR-Werte angepasst werden.

Therapiekontrolle

Historisch wurde die Thromboplastinzeit zur Überwachung einer Phenprocoumon-Therapie als Quick-Wert in Prozent angegeben (Norm 70 % bis 120 %). Die Thromboplastinzeit ist allerdings abhängig vom Thromboplastinreagenz und kann erheblich schwanken. Mit zwei verschiedenen Tests können daher zwei verschiedene Quickwerte aus derselben Blutprobe gemessen werden.

Um eine **vergleichbare Standardisierung** zu erreichen, wurde die „International Normalized Ratio“ (**INR**) eingeführt. Der Wert wird berechnet, indem die individuelle Thromboplastinzeit durch den Mittelwert eines gesunden Normalkollektivs dividiert wird. Das Ergebnis wird dann mit dem **ISI-Wert** (International Sensitivity Index) potenziert. Dieser Wert ist ein Korrekturfaktor für das eingesetzte Reagenz und benutzte Messgerät.

Ein INR-Wert von 1,0 entspricht einer normalen Gerinnungssituation. Mit steigender Phenprocoumonwirkung erhöht sich der INR. Der therapeutische Bereich liegt bei den meisten Indikationen zwischen 2,0 bis 3,0.

Das Risiko

Die Abbildung 3 zeigt den Zusammenhang zwischen Blutungshäufigkeit und INR-Wert³.

Cumarinderivate sind durch ihre millionenfache Anwendung die häufigste Ursache für medikamen-

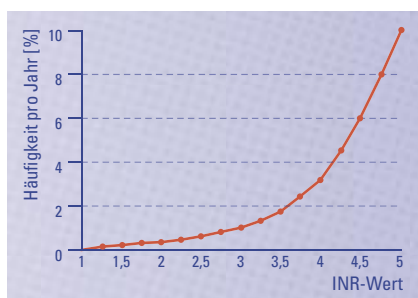


Abb. 3: Blutungshäufigkeit in Abhängigkeit vom INR-Wert (mod. nach 3).

teninduzierte Blutungen überhaupt.

Faktoren wie z. B. Alter, Alkoholkrankheit und Hypertonus sowie Interaktionen mit anderen Medikamenten verstärken das Risiko.

Häufigste Blutungslokalisationen unter Cumarinen sind:

- › Gastrointestinale Blutung: 28 %
- › ZNS 24 %
- › Haut 17 %
- › Hämaturie 13 %
- › Epistaxis 5 %
- › Menorrhagie 4 %
- › Muskel 3 %
- › Auge 2 %
- › Sonstige 4 %

Bei **ASS-Anwendung** ist die Blutungsinzidenz stark abhängig von der Dosis und Anwendungsdauer. Bei Low-dose ASS (70 bis 330 mg) beträgt die Overall-Blutungsinzidenz ca. 3 %, die Hirnblutungsinzidenz ca. 0,05 %.

Auch unter ASS ist der Gastrointestinaltrakt am häufigsten betroffen.

- › Über das Blutungsrisiko bei der **Kombination von ASS und Phenprocoumon** ist die Datenlage unzureichend. Doch liegt das hohe Gefahrenpotenzial auf der Hand. Sind elektive Eingriffe geplant, so muss bei vorliegendem Marcumar-Ausweis unbedingt nach der Einnahme von ASS gefragt werden.

Bedrohliche Spontanblutung: Was tun?

Das Absetzen der die Gerinnung hemmenden Medikamente versteht sich bei gefährlichen Blutungen von selbst.

In der Kasuistik konnte eine Normalisierung durch die Gabe von **Vitamin K** und durch die Substitution der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (**PPSB**) erreicht werden. Eine Einheit PPSB pro kgKG erhöht den Quickwert um ca. 1 %.

Das Vorgehen in der Kasuistik ist als Kausaltherapie zu sehen. Bei Vitamin K muss bedacht werden: Die antagonistische Wirkung setzt erst nach 6 bis 12 Stunden ein, die volle Restitution der Gerinnungsfähigkeit erst nach 36 bis 48 Stunden. Die intravenöse Applikation sollte nicht schneller als 1 mg/Minute erfolgen, um Nebenwirkungen (Flush, Brustenge, Gefäßkollaps) zu vermeiden.

Die Gabe von Fresh Frozen Plasma (**FFP**) ist primär **nicht indiziert**. Sie ist nur bei Ausnahmen zu erwägen: z. B. Kontraindikationen für PPSB wie bei bestehender HIT Typ II.

Bei **ASS-induzierter** Blutung kann die Gabe von **DDAVP** (1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin) als Kurzinfusion die Thrombozytenfunktion verbessern⁶. Allerdings ist der Effekt nicht vorhersagbar. Im Notfall muss sogar an die Transfusion von Thrombozyten gedacht werden, da nur so funktionsfähige Thrombozyten bereitgestellt werden können.

Bei Antagonisierung der oralen Antikoagulation nach Blutungsereignissen muss in der Folge stets das **Thromboserisiko** bedacht u. ggf. heparinisiert werden! pk

Perioperative Antikoagulantientherapie

Patienten mit einer oralen Antikoagulantientherapie stellen im Rahmen von elektiven – und noch viel mehr bei Notfalloperationen – eine besondere Risikogruppe dar. Im Folgenden sollen die besonderen Risiken der Phenprocoumon-Gabe in Kombination mit weiteren Antikoagulantien abgehandelt werden.

Die Risiken

Die **grundsätzlichen** Risiken für den Patienten sind:

- › Thromboembolie bei Absetzen oder Unterbrechung der Antikoagulation
- › perioperative Blutung
- › Probleme intraoperativer Blutstillung (stark erhöhter Blutverlust)
- › Verlängerung der postoperativen Blutungsneigung (Umstellung der Antikoagulation, Rückkehr zur alten Medikation)

Die Wirkungsweise z. B. von **Phenprocoumon** ist genau bekannt. Die Auswirkungen des Absetzens oder der Umstellung auf eine perioperative Heparinisierung lassen sich relativ exakt steuern. Im Gegensatz dazu stellt die Antikoagulation mit dem klassischen Vertreter der **Thrombozytenaggregationshemmung** – der Acetylsalicylsäure (**ASS**) – ein schwieriges perioperatives Problem und weiteres Risiko dar.

Besonders unübersichtlich wird die Situation, wenn mehrere Antikoagulantien **kombiniert** werden. In der Praxis ist durchaus relevant:

Ein Patient unter Phenprocoumon-Therapie nimmt zusätzlich mit anderer Zielsetzung (z. B. eigenständige Schmerzmedikation) Thrombozytenaggregationshemmer.

Im Gegensatz zur USA, wo Cumarine noch verbreitet zur perioperativen Thromboseprophylaxe eingesetzt werden, sind in Europa und besonders Deutschland die Indikationen für eine mittelfristige Phenprocoumontherapie meist kardiovaskuläre Erkrankungen.

Prä- und intraoperativ

Steht ein solcher Patient mit einer effektiven Antikoagulation nach INR vor einem elektiven operativen Eingriff, so ist diese **Therapie** perioperativ **einzustellen**. Selbst bei mittleren und größeren interventionellen Eingriffen, auch für die peridurale Punktion (Periduralkatheter), ist die Phenprocoumontherapie zu unterbrechen.

Etwa **zwei Tage** vor dem Eingriff sollte das Antikoagulanz abgesetzt werden. In der Regel kommt es dadurch zu einem Anstieg der Gerinnungsfähigkeit (Quickwert). Da gleichzeitig eine Thromboseprophylaxe gerade bei dieser Indikation besonders notwendig ist, sollte parallel hierzu kurz vor der Operation eine **intravenöse Heparin-gabe** (Zielgröße: doppelte Thrombinzeit/PTT) begonnen werden.

- › Der Kreuzungspunkt, ab dem relativ risikofrei **kleine Eingriffe**

durchführbar sind, liegt bei einem Quickwert von 25 bis 40 %.

- › Bei **größeren Eingriffen** werden Quickwerte von mindestens **60 bis 80 %** empfohlen. Bei neurochirurgischen Eingriffen oder solchen mit hohem Blutungsrisiko sind **noch höhere Werte** anzustreben.

Während der Operation wird die Heparinisierung unterbrochen und **direkt nach** der Operation mit der Zielgröße doppelte PTT weitergeführt (Dosierungen zwischen 500 bis 1.200 Einheiten Heparin).

Bei Eingriffen **ohne besonderes Blutungsrisiko** und **kontrollierbaren OP-Situs** ist auch der Übergang auf eine Standardheparinisierung perioperativ mit niedermolekularen Heparinen möglich.

Postoperativ

Die intravenöse oder niedermolekulare Heparintherapie wird über drei bis sechs postoperative Tage (je nach Art des Eingriffes) fortgesetzt. Dann wird mit einer **oralen Gabe von Phenprocoumon** begonnen. Liegt der Quickwert wieder in einer Größenordnung von 35 %, kann die Heparinisierung abgebrochen werden.

In mehreren Studien – auch an Patienten mit großen und blutungsgefährdeten Eingriffen (Herzklappenersatz) – hat sich gezeigt: Mit diesem Vorgehen sind keine Erhöhung der perioperativen thromboembolischen Ereignisse oder perioperativen Blutungskomplikationen aufgetreten. Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz und dadurch bedingter Stauungsleber oder Lebersynthesstörungen kann die zusätzliche **Gabe von Vitamin K**

für die raschere Anhebung des Quickwertes indiziert sein.

Der Notfallpatient

Bei **Notfallpatienten**, die sich einer sofortigen Operation unterziehen müssen, oder Patienten, die bereits **mit Blutungskomplikationen** operiert werden müssen, wird selbstverständlich sofort die Phenprocoumontherapie unterbrochen. Eine Substitution der Vitamin K-abhängigen Faktoren durch die kontrollierte **Gabe von PPSB** wird eingeleitet, bis die o. g. empfohlenen Quickwerte (je nach Eingriff) erreicht sind und ein Sistieren der Blutung erkennbar ist. Die Gabe von Fresh Frozen Plasma zu erwägen, ist abhängig von der Höhe des auszugleichenden Blutverlustes (Transfusionsmenge), der klinischen Situation oder von Kontraindikationen für PPSB (siehe „Zum aktuellen Fall“).

Operative Patienten unter ASS

ASS führt bereits in sehr niedrigen Dosierungen zu einer irreversiblen Hemmung der Thrombozytenfunktion. Dieser Effekt hält auch nach Absetzen über die Lebensdauer der Thrombozyten in der Regel sieben bis zehn Tage an (siehe „Zum aktuellen Fall“). Allerdings ist ein gesundes Knochenmark in der Lage, innerhalb von **drei Tagen mehr als 30 bis 50 %** der irreversibel gestörten Thrombozyten zu ersetzen. Bei einer normalen Thrombozytenzahl ist also nach diesem Zeitraum von einer normalen Hämostase auszugehen.

Untersuchungen von GIBBS haben eindeutig gezeigt: Bei kardiochirurgischen Patienten, bei denen ASS mehr als zwei Tage präopera-

tiv abgesetzt wurde, konnte eine weitgehend normale Thrombozytenaggregation erreicht werden. Ein Zeitintervall von mindestens ca. drei Tagen sollte auch bei kleineren Eingriffen und bei größeren Interventionen (z. B. peridurale Punktion, Epiduralkatheder) eingehalten werden.

- Bei Patienten mit antikoagulatorischer Therapie **ist die konsequente** Nachfrage nach den einzelnen Medikamenten wichtig (z. B. ASS-Einnahme in eigener Verantwortung). Medikamentöse Interaktionen müssen bedacht werden (Fordern Sie mit der Karte die Tabelle an!). Der **Anamnese** kommt somit große Bedeutung zu!

Bei Notfallpatienten, die bis zum Eingriff oder zur Blutungskomplikation ASS eingenommen haben, kann Vasopressin (**DDAVP**) als Kurzinfusion verabreicht werden. Die klinische Indikation ist gegeben, wenn andere Blutungsrisiken laborchemisch ausgeschlossen sind.

Datenlage zur Kombination

Die bewusste oder unbewusste Kombination von **Phenprocoumon** und **Thrombozytenaggregationshemmern** ist also schlecht zu steuern. Exakte **Daten** über die Zunahme des Risikos durch die Kombination liegen nicht vor. Allerdings ergeben sich aus der Literatur besonders für die **peridurale Katheterapplikation** deutliche Hinweise auf eine starke Erhöhung des Blutungsrisikos.

Fazit

Zur Risikominimierung bei der in der Praxis zahlenmäßig relevanten

Patientenpopulation ist für elektive Eingriffe ein standardisiertes Vorgehen nach oben dargestelltem Muster zwingend notwendig. Eine **zeitliche Koordination**

- der Medikationsumstellung,
- der Patientenaufnahme sowie des
- Operationszeitpunktes

sind nach klaren Regeln zu vermitteln.

Ansonsten sind berechnete Frustration beim Patienten, aber auch ökonomisch sinnlose Zeitverzögerungen mit nicht bezahlten präoperativen Krankenhausaufenthalten nicht vermeidbar. Die exakte Anamnese und die Aufklärung des Patienten – vor allen Dingen bezüglich einer Eigenmedikation mit ASS – helfen, unerwartete intra- und postoperative Komplikationen frühzeitig zu erkennen und zu vermeiden.

Prof. Dr. med. D. M. Albrecht, Medizinischer Vorstand, Dresden

Quellen („Zum aktuellen Fall“)

- Hiller, Riess: *Hämorrhagische Diathese und Thrombose*. Wissenschaftliche Verlagsges. mbH Stuttgart, 2002
- Pötzsch B, Madlener K: *Gerinnungskonsil*, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, 2002
- Goldinger A: *Therapie mit Cumarinderivaten*: <http://www.staff.uni-mainz.de/goldinge/cumarine.htm> 1998 (mod. publiziert in: *Krankenhauspharmazie* 5, 17;189 ff und 6, 17; 277 ff, Deutscher Apotheker Verlag 1996)

Literatur („Zum aktuellen Fall“)

- 1 Brandes R: *Physiologische und pathophysiologische Mechanismen der Endothelfunktion*, 109. Kongress der DGIM, Symposium, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, 2003
- 2 Rattnoff OD et al.: *Disorders of hemostasis*. Saunders. Philadelphia 1991
- 3 Pihusch R: *Die Therapie mit oralen Cumarin-Derivaten*: <http://gerinnung.med3.med.uni-muenchen.de/marcumar.html>
- 4 Goodman and Gilman's: *The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*. Mc Gaw-Hill, 8. Auflage, Pergamon-Press, 1990
- 5 *Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) in „DGE-aktuell 10/98“*, 1998
- 6 Bombelli T: *Management von Thrombosen und Blutungen – ein klinisches Vademecum.*, Verlag Hans Huber, 2002

Weiterführende Literatur („Expertenforum“)

- Zarbock A et al.: *Umgang mit Dauermedikation in der perioperativen Phase*. *Anästh Intensivmed* 45:361-71 (2004)
- Gibbs NM et al.: *The effects of recent aspirin ingestion on platelet function in cardiac surgical patients*. *Eur J Anaesthesiol* 15:55 (2001)

Zusatzentgelte für Plasmaprodukte

Das DRG-System soll eine dem tatsächlichen Aufwand entsprechende Vergütung für stationäre Leistungen sicherstellen. Dazu werden Patienten diagnosebezogen in Fallgruppen mit einheitlicher Pauschalvergütung sortiert. Dieses System führt zur Schiefelage, sobald bei einigen Patienten eine teure Therapie lebensnotwendig wird.

„Teure“ Medikamente sind z. B. Gerinnungskonzentrate. Diese Kosten werden über die gesamte Fallgruppe verteilt. Damit würde für Patienten, die das Medikament benötigen, zu wenig und für solche, die das Medikament nicht benötigen, zu viel erlost. Dies ist kein Problem, solange die Patienten zu gleichen Teilen beiden Gruppen zugeordnet werden – unabhängig, in welchem Haus sie behandelt werden. Es wird dann zum Problem, wenn in Häusern der Maximalversorgung wegen der Schwere der Fälle das Medikament häufiger eingesetzt werden muss als in Häusern der Regelversorgung. Die Lösung des Problems heißt: Zusatzentgelte. Es gab sie bereits 2004 für bestimmte **Prozeduren** wie die Plasmapherese.

Erstmalig sind auch **Medikamente** als Zusatzentgelte definiert. Voraussetzungen sind:

- Sie kommen nicht nur in einer DRG vor.
- Sie bekommen nicht alle Patienten innerhalb einer DRG.
- Sie sind mit einem hohen finanziellen Einsatz verbunden.
- Sie stellen eine Schiefelage innerhalb der Leistungserbringer dar.

Für insgesamt **23 Medikamente** sind diese **Bedingungen erfüllt**. Für **Prothrombinkomplex (PPSB)** sowie **Antithrombin III** wurde z. B. bundesweit ein Preis vereinbart.

Wie wird das Zusatzentgelt für diese Medikamente berechnet? Es wird die Gesamtdosis pro stationärem Aufenthalt addiert. Ab Erreichen eines Schwellenwertes (PPSB 2.500 IE, ATIII 5.000 IE) wird das Zusatzentgelt fällig. Die Höhe des Zusatzentgelts ist proportional zur Gesamtdosis. Das Krankenhaus erhält daher über alle Zusatzentgelte hinweg einen bestimmten Betrag im Jahr 2005.

Zusätzliches Geld?

Das Geld wird nicht zusätzlich zum Budget gezahlt, sondern stellt nur eine andere Darstellung eines Budgetanteils dar. Da die Häuser im Jahr 2004 noch ein Budget mit den Kostenträgern verhandelt haben, wurde dies auch für das Jahr 2005 fortgeschrieben. Zwar wird in 2005 nach DRG abgerechnet, allerdings noch nicht nach der landesweiten „Baserate“, sondern nach einer Krankenhaus-individuellen „Baserate“. Diese wiederum wird berechnet aus dem Budget des Jahres 2004, abzüglich der Zusatzentgelte. Die mögliche Absenkung in 2005 bei Häusern, die deutlich über der landesweiten „Baserate“ liegen, ist allerdings durch die Kappungsgrenze von 1 % nur relativ gering.

Der Vorteil der Zusatzentgelte ist: Leistungen werden dort abgebildet,

wo sie entstehen. Zudem sinkt die krankenhauseigene Basisfallrate. Hierdurch gelingt die notwendige Angleichung an die landesweite Basisfallrate rascher. Die Höhe der Zusatzentgelte muss jedoch mit den Kostenträgern verhandelt werden. Erst nach Abschluss der Kassenverhandlungen des Jahres 2005 ist daher für das einzelne Krankenhaus klar, welche Menge an zusatzentgeltfähigen Medikamenten abgerechnet werden können.

Fazit

Die positiven Aspekte der Zusatzentgelte sind daher indirekter Natur. Es gibt kein zusätzliches Geld, es wird lediglich ein Budgetanteil anders abgebildet. Eine besondere Gefahr liegt in der Höhe der verhandelten Zusatzentgelte. Wird die Menge nicht erreicht, gibt es keinen Minderausgleich. Dies bedeutet faktisch für das Haus eine Budgetkürzung. Wird das Volumen an Zusatzentgelten überschritten, gibt es einen Mehrausgleich in Höhe von 75 %.

Prof. Dr. med. H. Ostermann, München

315269

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
Irene Höfer
Dr. med. M. Rode
Dr. phil. nat. K. Bonik
Dr. rer. nat. L. Rodewald

Ein Projekt der ZLB 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.