

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

der aktuelle Fall zeigt eine Vielzahl von Komplikationen auf dem Boden der Grunderkrankung. Bei dem Ausfall der Leberfunktion stand hier die Blutungsneigung durch die gestörte plasmatische Gerinnung im Vordergrund. Diese Blutungsneigung war jedoch kein „Schutz“ vor Thromboembolien. Die pathophysiologischen Hintergründe zu dieser Imbalance werden im Expertenforum diskutiert. In diesem Fall bedeutete die Lebertransplantation u. a. eine kausale Therapie der Gerinnungsstörungen. Aber das schützte nicht vor weiteren Komplikationen ...

Der Erfolg der Transplantationsmedizin hängt nicht zuletzt von der richtigen Vorgehensweise im Vorfeld ab. Dazu gehört die Erkennung potenzieller Spender, das Wissen um das richtige Prozedere und eine adäquate Kommunikation mit den Angehörigen. Lesen Sie hierzu „Zum aktuellen Fall“.

Im Bereich der Transplantationsmedizin können individuelle Krankheitsverläufe in der DRG-Systematik nicht abgebildet werden. „Kostenausreißer“ müssen gesondert behandelt werden – so Prof. Dr. med. D.M. Albrecht auf Seite 10.

Haben Sie unter www.gerinnungsforum.net schon Ihre CME-Punkte erworben?

Dr. med. Peter Kohler
Facharzt für Anästhesiologie

Inhalt

Der aktuelle Fall

Blutung vor Lebertransplantation 1–4

Zum aktuellen Fall

Management bei Transplantation 4–7

Expertenforum

Gerinnungssystem bei
Lebertransplantation 7–9

DRG-Kommentar

Transplantation und DRG 10



Der aktuelle Fall

Blutung vor Lebertransplantation

Bei einer 59-jährigen Patientin ist seit 2002 eine nutritiv-toxische Leberzirrhose bekannt. Sie wurde deswegen seit November 2005 in verschiedenen Krankenhäusern stationär behandelt. So auch im Mai 2006. Als Komplikationen der Zirrhose fanden sich ein hepato-renales Syndrom Typ II, mittelgradig ausgeprägter Aszites, Beinödeme sowie Anasarka. Eine Gastroskopie zu diesem Zeitpunkt ergab eine portale Hypertonie mit Ösophagusvarizen ersten Grades. Doch damit nicht genug ...

Klinisch zeigte sich des Weiteren eine hepatische Enzephalopathie Grad I. Eine mittelgradige pulmonalarterielle Hypertonie mit einer deutlichen Trikuspidalinsuffizienz wurde als Ausdruck einer portopulmonalen Hypertonie gedeutet.



Abb. 1: Echoreiches Parenchym der Leber im Vergleich zur Niere

Bezüglich der Gerinnungssituation lagen ein erniedrigter Quick von 40 % und eine PTT von 43 s vor.

Ende Juni 2006 wurde die Patientin zur Evaluation der Möglichkeit einer **Lebertransplantation** bei fortgeschrittener Leberzirrhose in der Universitätsklinik aufgenommen.

Aufnahmebefunde

Bei der Aufnahme berichtete die Patientin, in den letzten fünf Monaten 25 kg an Gewicht verloren zu haben. Sie klagte über gelegentlichen thorakalen Druckschmerz. Sie war wegen einer im Februar 2006 erlittenen medialen Schenkelhalsfraktur, die operativ versorgt werden musste, immer noch nicht vollständig mobilisiert. Bei der körperlichen Untersuchung bestanden ein leichter Sklerenikterus, basale Stauungs-RGs beidseits und ein niederfrequentes Herzgeräusch wie bei Trikuspidalinsuffizienz. Die Leber war 3 cm unter dem Rippenbogen tastbar, palpatorisch ergab sich wenig Aszites. Auffällig waren jedoch deutliche Beinödeme und Anasarka.

Im Labor ergaben sich ein Bilirubin von 5 mg/dl, eine normale gamma-GT und GPT sowie eine leicht erhöhte

GOT von 50 U/l. Die Cholinesterase betrug 2,5 kU/l. Das Kreatinin lag bei 1,4 mg/dl. Im Blutbild zeigten sich eine deutliche Anämie von 8,4 g/dl sowie eine Thrombozytopenie von 106.000/µl. Der Quickwert betrug 34 %, die PTT 50 s, das Fibrinogen 125 mg/dl und der Faktor V 25 %.

Eine Sonografie des Abdomens zeigte eine grenzwertig große, höckerige Leber mit echoreicher homogener Parenchymstruktur im Vergleich zum Nierenparenchym (Abb. 1), eine mäßige Splenomegalie sowie Fundusvarizen.

In der Echokardiografie fand sich eine mittelgradige Trikuspidalinsuffizienz bei einem mittelgradig dilatierten rechten Ventrikel und deutlich dilatiertem rechten Vorhof.

Transplantation geplant

Die bei der Evaluation gefundenen Untersuchungsergebnisse qualifizierten die Patientin für eine Lebertransplantation. Mitte Juli 2006 erfolgte daher die T2-Listung zur Transplantation (zur T2-Kategorie siehe Beitrag „Management bei Transplantation“).

Dekompensation

Nur zwei Wochen später wurde die Patientin mit den Zeichen einer dekompensierten Leberzirrhose erneut stationär aufgenommen.

Bei Aufnahme auf die Station musste ein Schweregrad Child C (Child-Pugh Score von 13) kalkuliert werden – und somit eine Hochrisiko-Situation. Als Konsequenz der Leberzirrhose bestanden ein hepatorenales Syndrom Typ II, eine chronische hepatische Enzephalopathie Grad I sowie Ösophagusvarizen vom Grad I. Die MRT

der Leber ergab keinen Hinweis auf eine hepatische Raumforderung, die Pfortader war offen, der Aszites war mäßig ausgeprägt. Bezüglich der Gerinnungssituation zeigten sich ein Quick von nur noch 21 % und eine PTT von 71 s.

Biopsie der Stimmlippen

Im Rahmen der Vorbereitung zur Transplantation fand ein Hals-Nasen-Ohren-Konsil statt. Dies ergab eine fragliche Raumforderung im Bereich der Stimmlippen. Am 20. 9. wurde eine Biopsie entnommen, die keinen Hinweis für eine Neoplasie ergab. Leider kam es in Folge dieser Biopsie bei deutlicher globaler Gerinnungsstörung zu einer ausgeprägten rezidivierenden Blutung aus diesem Bereich. Drei Tage später traten Fieber und ein Anstieg des CRP auf. Zusätzlich fanden sich eine Leukozytose sowie neu aufgetretene pulmonale RG's. Eine Aspirationspneumonie bei Blutung wurde unterstellt. Die Patientin wurde auf die Intensivstation verlegt.

Hier wurde zunächst eine intermittierende CPAP-Beatmung begonnen und eine forcierte Diurese eingeleitet.

Unter diesen Maßnahmen kam es zu einer adäquaten Oxygenierung. Allerdings trat eine zunehmende Verminderung der Vigilanz auf, die neben der hepatischen Enzephalopathie auch durch eine deutlich im Verlauf zunehmende Hyperkapnie bedingt war.

Beatmung und Sistieren der Blutung

Die Patientin wurde daraufhin intubiert und maschinell beatmet. Das über den Tubus abgesaugte

Sekret war blutig. Auch aus dem Magen ließ sich Blut aspirieren. Die weiterhin vorhandene Blutungsquelle im Bereich der Stimmlippen konnte nun unter Sicht tamponiert werden.

Gleichzeitig wurde auch die Gerinnungssituation durch die Gabe von 2.000 Einheiten PPSB und 3 g Fibrinogen optimiert.

Dadurch kam es zu einem Anstieg des Quickwertes von 16 % auf 37 %, das Fibrinogen stieg von 18 mg/dl auf 175 mg/dl. Die klinische Blutungsneigung war deutlich gebessert.

Die Pneumonie wurde empirisch mit Tazobactam-Piperacillin behandelt.

Insgesamt besserte sich der Zustand der Patientin wieder: Sie wurde wacher, die Blutung stand und der Hämoglobinwert war auch stabil. So konnte die Patientin schließlich am 1.10. wieder extubiert werden.

Erneute Blutung

Leider kam es nur drei Tage später erneut aus der bekannten Punktionsstelle zu einer massiven Blutung, die Hb-wirksam war. Auch die Gerinnungssituation war wiederum verschlechtert: Der Quick betrug nur noch 26 %, das Fibrinogen war auf 30 mg/dl abgesunken und das Antithrombin betrug nur noch 43 %. Der auf die gastrointestinale Blutung folgende Anstieg des Ammoniaks führte zu einer erneuten Vigilanzminderung. Daher erfolgte am 4.10. erneut die Intubation.

Blutung und Thrombose

Trotz massiver Substitution von Gerinnungsfaktoren (6.000 Ein-

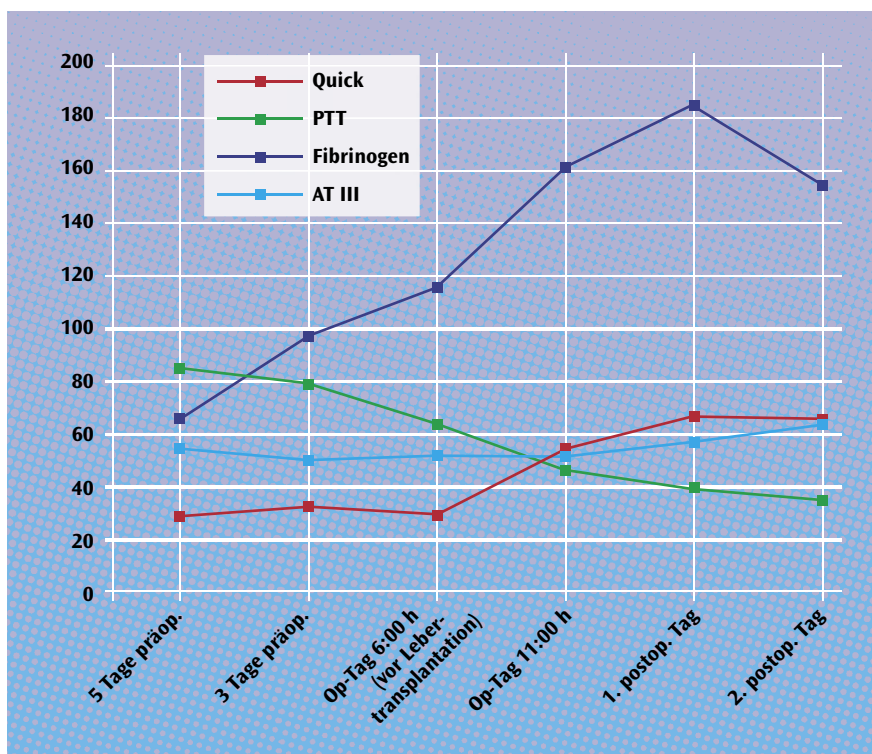


Abb. 2: Normalisierung der Gerinnungssituation nach Transplantation

heiten PPSB, 8 g Fibrinogen und 1000 Einheiten Antithrombin) kam die Blutung nicht zum Stillstand. Bei der notwendigen Aus-tamponierung des Nasen-Rachenraums wurde dann am 6.10. ein Tracheostoma angelegt.

Kompliziert wurde die Situation durch eine am 7.10. aufgetretene deutliche Schwellung des rechten Beins. Sonografisch zeigte sich eine langstreckige tiefe Beinvenenthrombose. Bei klinisch weiterhin bestehender Blutungsneigung wurden die Chirurgen zur Frage der Thrombektomie konsultiert. Diese wurde abgelehnt, da die Thrombose sehr langstreckig war und die bestehende Blutungsneigung u. U. zu weiteren Komplikationen führen können. Auch das Einsetzen eines Cavaschirms wurde diskutiert. Obwohl dafür grundsätzlich eine Indikation vorhanden war (bestehende Blutung und Kontraindikation gegen eine Antikoagulation), wurde der gemeinsame Beschluss

gefasst, dies aufgrund der schlechten Langzeitergebnisse nicht zu tun. Zum Zeitpunkt des Auftretens der Thrombose betrug der Quickwert 31 %, die PTT 78 s, das Fibrinogen 96 mg/dl und das Antithrombin III 48 %. Die Thrombozytenzahl betrug 43.000/ μ l.

Auf eine Antikoagulation wurde nach Abwägen des Für und Wider verzichtet.

Lebertransplantation

Wenige Tage später wurde ein Spenderorgan gefunden. Eine orthotope Lebertransplantation konnte durchgeführt werden. Der intraoperative Blutverlust betrug 5 l. Daher erfolgte die Substitution mit drei Erythrozytenkonzentraten und 15 FFPs.

Auch postoperativ wurde aufgrund einer zunächst weiter bestehenden diffusen Blutungsneigung auf eine Heparinisierung verzichtet. Die Ge-

rinnungssituation normalisierte sich rasch nach Transplantation (Abb. 2).

Re-Operation wegen Blutung

Am ersten postoperativen Tag kam es trotzdem zu einer Hämoglobin-wirksamen Nachblutung, die Patientin musste erneut operiert werden.

Es wurden die cavale Anastomose und ein Bereich der Nebenniere als Blutungsquellen ausgemacht und umstochen.

Der weitere Verlauf war zunächst durch infektiologische Komplikationen nach Transplantation und Immunsuppression gekennzeichnet. So war an einer Katheterspitze *Candida albicans* nachweisbar.

Eine Therapie mit Fluconazol wurde eingeleitet. Weiterhin zeigte sich im Bereich der lokal entzündeten Tracheostomawunde ein *Enterococcus faecium*, der mit Linezolid behandelt wurde.

Cerebraler Infarkt

Am 16.10. trat eine erneute Vigilanzminderung auf. Ein CCT ergab den Verdacht auf einen subakuten Infarkt im Bereich der Capsula interna rechts.

Da die Gerinnungssituation nach Lebertransplantation nun stabil war (Quick 70 %, PTT 37 s, Fibrinogen 211 mg/dl, Antithrombin 78 %), wurde eine intravenöse Therapie mit Standardheparin eingeleitet.

Eine MRT-Untersuchung zwei Tage später zeigte dann eine Infarzierung im Bereich des Thalamus rechts. Eine mit der Frage nach intrakardialen Thromben durchgeführte Echokardiografie war

diesbezüglich unauffällig. Im weiteren Verlauf kam es dann zu einer raschen Verbesserung der Vigilanz. Wiederholte Echokardiografien brachten keinen Hinweis auf eine Emboliequelle.

Abstoßungsreaktion

Am 26.10. fanden sich ansteigende Cholestaseparameter. Daher wurde eine Leberbiopsie durchgeführt. Diese zeigte eine mittelgradige zelluläre Abstoßungsreaktion.

Es wurde daraufhin zusätzlich zur Tacrolimustherapie mit einer Cortison-Stoßtherapie begonnen: 500 mg über fünf Tage, dann 1.000 mg über weitere fünf Tage. Da die Cholestasezeichen unter der Immunsuppression abnahmen, wurde die Cortison-Dosis ausgeschlichen.

Bezüglich der tiefen Beinvenenthrombose wurde die Patientin weiterhin mit niedermolekularem Heparin in gewichtsadaptierter Dosis therapiert. Von einer Umstellung auf Marcumar® wurde abgesehen.

Am 23.11. konnte die Patientin in eine Reha-Klinik verlegt werden.

Fazit

Insgesamt zeigt dieser Fall, dass bei Patienten mit einem Ausfall der Leberfunktion vor allem die Blutungsneigung durch die gestörte plasmatische Gerinnung im Vordergrund steht. Die Thrombozytopenie verstärkt diese Blutungsbereitschaft noch. Dennoch zeigt dieser Fall, dass eine „schlechte“ Gerinnung nicht in jedem Fall ein Schutz vor einer Thromboembolie

ist. Ursachen für Thromboembolien können hier sein:

- › Immobilisierung
- › die Gabe von Gerinnungsfaktoren
- › Imbalance zwischen Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren
- › latente DIC
- › Ausfall der Leberfunktion als prothrombotisches Potenzial.

Diese Zusammenhänge werden im Expertenforum diskutiert.

Zudem zeigt die Kasuistik die Bedeutung der schweren Komplikationen im Zusammenhang mit dem DRG-System (Seite 8).

Prof. Dr. med. Helmut Ostermann, München

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

Zum aktuellen Fall

Management bei Transplantation

Die Mitarbeiter eines jeden Krankenhauses entscheiden mit ihrem Engagement und ihrer Haltung zur Organspende über den Erfolg der Transplantationsmedizin. Defizite in der Erkennung möglicher Organspender und Unsicherheiten bezüglich des Prozedere können durch Aufklärung vermieden werden. Was muss bedacht werden, wenn eine Organspende von einem hirntoten Menschen erwogen wird?

Besteht aufgrund neurologischer Befunde bei einem bewusstlosen

Intensivpatienten der Verdacht auf Hirntod, muss dieser Verdacht durch entsprechende diagnostische Maßnahmen gesichert werden. Dies ist nicht wegen einer möglichen Organspende erforderlich, sondern wegen der Frage nach weiterer Intensivtherapie oder Therapieeinstellung.

Liegt ein Einverständnis zur Organspende vor und ist der Patient aus medizinischer Sicht als potenzieller Spender erkannt, ist der zweifelsfrei bewiesene Hirntod die Voraus-

setzung für eine Organentnahme. Ist der Patient definitionsgemäß hirntot, gilt vereinbarungsgemäß der naturwissenschaftlich-medizinische Tod dieses Menschen als festgestellt. Mit dieser Todesdefinition sind auch andere als naturwissenschaftlich-medizinische Fragen verbunden. Dies soll hier nicht dargestellt werden. Der Arzt dokumentiert letztendlich das biologische Lebensende. Nach dem Hirntod wandelt sich die Intensivtherapie in eine organerhaltende Therapie um. Ziel dabei ist eine optimale Organperfusion und -oxygenierung.

Hirntoddiagnostik

Voraussetzung zur Hirntoddiagnostik ist eine nachgewiesene akute schwere Hirnschädigung mit Koma. Der Hirntod ist definiert als irrever-

sibel erloschene Gesamtfunktion des Gehirns (Großhirn, Kleinhirn und Hirnstamm). Diese Definition beschreibt die pathophysiologischen Fakten. Sie stellt keine Vereinbarung für die Belange der Transplantationsmedizin dar². Die Pathogenese ist eine strukturelle (primäre) oder metabolische (sekundäre) Läsion des Gehirns mit therapierefraktärer Hirndrucksteigerung, die zum cerebralen Perfusionsstillstand führt. Die Diagnostik erfolgt nach den im Transplantationsgesetz³ vorgeschriebenen Richtlinien durch zwei voneinander unabhängige Untersucher, die weder an der Entnahme noch an der Übertragung der Organe beteiligt sind. Sie dürfen auch nicht den Weisungen der Transplantationsmediziner unterstehen.

Vor Beginn der Diagnostik müssen andere Ursachen für die Bewusstlosigkeit als die oben genannten Läsionen ausgeschlossen werden. Diese sind z. B.: Intoxikationen, dämpfende Wirkung von Medikamenten, primäre Unterkühlung, Kreislaufchock, Koma bei endokriner, metabolischer oder entzündlicher Erkrankung.

Klinische Symptome des Hirntodes sind: Koma, Ausfall der Hirnstammreflexe und Ausfall der Spontanatmung.

Hirnstammreflexe

Folgende Kriterien belegen den Ausfall der Hirnstammreflexe^{2,4}:

- › beidseits erloschener Pupillen-Lichtreflex
- › erloschener Cornealreflex (nach vorsichtigem Bestreichen der Cornea beider Augen mit weichem Tupfer)

- › fehlende Trigeminus-Schmerzreaktion (z. B. Kneifen der Nasenscheidewand, starker Druck auf supraorbitale Nervenaustrittspunkte)
- › fehlender Pharyngeal- und Trachealreflex (Reiz durch Absaugkatheter im Trachealtubus hinunter bis zur Carina)
- › fehlender okulozephaler Reflex (Puppenaugenphänomen). Bei passivem Drehen des Kopfes wird der Blick nicht fixiert. Die Augen bewegen sich starr wie bei einer Puppe mit dem Kopf mit und werden nicht in die Gegenrichtung gedreht. Dieses Phänomen ist etwa bis zum 10. Lebensjahr normal und im späteren Lebensalter Zeichen einer schwersten Hirnschädigung.

Ausfall der Spontanatmung

Ein zentral bedingter Ausfall der Spontanatmung liegt dann vor, wenn bei bisher gesunden Menschen bei einem paCO_2 über 60 mmHg kein Atemantrieb zu verzeichnen ist. Wegen einer möglichen Gefährdung des Patienten erfolgt der Apnoe-Test als letzte klinische Untersuchung der Hirntoddiagnostik. Dieser Test wird wie folgt durchgeführt:

- › Beatmung mit inspiratorischer Sauerstoffkonzentration von 100 % ($\text{FiO}_2 = 1$) unter kontinuierlicher SaO_2 -Messung
- › Reduktion des Atemminutenvolumens, bis paCO_2 Pt um 45 mmHg oder höher liegt
- › Diskonnektion vom Beatmungsgerät, tiefe endotracheale Sauerstoffinsufflation mit etwa 8–10 l/min (zur Aufrecht-

erhaltung der Sauerstoffversorgung). Kontrolle mittels Blutgasanalysen (zu Beginn, nach 3, 6 und 9 Minuten), Zielwert $\text{paCO}_2 \geq 60$ mmHg. Dokumentation von paCO_2 und $\text{paCO}_2/\text{SaO}_2$. Die Diskonnektionszeit liegt zwischen 4 und 10 Minuten.

Die zentrale Herz- und Blutdruckregulation lässt sich u. a. durch den Atropin-Test prüfen. Dieser ist in Deutschland nicht vorgeschrieben. Er ist aber empfehlenswert. Erfolgt nach Atropin kein Anstieg der Herzfrequenz (um 20-30/min oder um ein Drittel des Ausgangswertes), ist der Test negativ. Bei einem positiven Ergebnis jedoch ist erfahrungsgemäß auch der Atemantrieb noch erhalten. In einem solchen Fall ist es gerechtfertigt, den Apnoe-Test zunächst nicht durchzuführen und den Verlauf abzuwarten. Ein Kriterium für den Hirntod ist dann nicht gegeben. Umgekehrt darf aber bei negativem Ergebnis nicht auf den Apnoe-Test verzichtet werden.

Nachweis der Irreversibilität

Bei supratentorieller Hirnschädigung (Schädigung im Großhirnbereich oberhalb des Kleinhirnzelles) muss der irreversible Ausfall aller Hirnfunktionen mit einer zweiten klinischen Untersuchung dokumentiert werden:

- › bei primärer Hirnschädigung nach 12 Stunden
- › bei sekundärer Hirnschädigung nach 72 Stunden.

Ohne Beobachtungszeit sind apparative Untersuchungen erforderlich (mindestens 30 Minuten Null-Linien-EEG, 2 x Transcranielle Dopplersonografie im Abstand von 30 Minuten

zum Nachweis des Perfusionsstillstandes, Perfusionsszintigrafie zum Nachweis fehlender Perfusion, evozierte Potenziale).

Bei Neugeborenen ist der Beobachtungszeitraum 72 Stunden, bei Säuglingen und Kleinkindern 24 Stunden. Bei Kindern unter 2 Jahren müssen mindestens zwei klinische Untersuchungen und eine apparative Diagnostik erfolgen (z. B. Null-Linien-EEG, dopplersonografischer Nachweis des Perfusionsstillstands).

Bei infratentorieller Hirnschädigung muss die Irreversibilität mit einer apparativen Diagnostik bestätigt werden (Null-Linien-EEG, Transcranielle Dopplersonografie, Perfusionsszintigrafie). Akustisch und somatosensorisch evozierte Potenziale (AEP und SEP) sind bei Hirnstammläsionen nicht aussagekräftig, SEP auch nicht bei Halsmarkläsionen.

Die Indikation zur selektiven arteriellen Angiografie setzt Möglichkeiten therapeutischer Konsequenzen voraus. Somit ist diese Methode für die Hirntoddiagnostik nicht praktikabel. Wurde aber im Rahmen einer Diagnostik ein cerebraler Perfusionsstillstand nachgewiesen, kann dieser Befund als Beleg für die Irreversibilität herangezogen werden.

Alle Kriterien der Hirntoddiagnostik müssen dokumentiert werden. Grundsätzlich gilt: Gibt es die geringsten Zweifel bei einem der Kriterien, ist die Fortsetzung der für den individuellen Fall adäquaten intensivmedizinischen Maßnahmen erforderlich!

Weiterführende Kommentare zur Hirntoddiagnostik von FÖRDER-

REUTHER und ANGSTWURM² sind zu empfehlen.

Zustimmung zur Organspende

Eine postmortale Organentnahme ist nur bei Vorliegen einer Einwilligung des Spenders (z. B. Organspendeausweis) zulässig. Liegen weder eine schriftliche Einwilligung noch ein schriftlicher Widerspruch vor, sind die nächsten Angehörigen zu befragen. Ist den Angehörigen der Wille des Verstorbenen nicht bekannt, können sie nach mutmaßlichem Willen des potenziellen Spenders entscheiden. Nächste Angehörige im Sinne des Gesetzes sind in Rangfolge ihrer Aufzählung:

- › Ehegatte
- › volljährige Kinder
- › Eltern, Vormund, Sorgeinhaber
- › volljährige Geschwister
- › Großeltern

Der nächste Angehörige ist nur zur Entscheidung befugt, wenn er in den letzten zwei Jahren persönlichen Kontakt zum potenziellen Organspender hatte. Dies muss der Arzt durch Befragung feststellen.

Gespräch mit den Angehörigen

Das Gespräch über den eingetretenen Hirntod in Verbindung mit einer Organspende ist für alle Beteiligten extrem belastend. Der Arzt muss die Todesnachricht „bei noch schlagendem Herzen“ überbringen und versetzt damit die Angehörigen in eine extreme Ausnahme-situation. Hier ist die entsprechende Unterstützung absolut vorrangig. Es erfordert sehr viel Einfühlungsvermögen, in dieser Situation und trotz des Mitgefühls zusätzlich das Einverständnis für

eine Organspende einzuholen. Alle Umfrageergebnisse über die Spendenbereitschaft sind häufig Makulatur, wenn der schlimmste Fall eingetreten ist. In der Praxis hat sich bewährt,

- › die Möglichkeit der Organspende lediglich anzubieten,
- › ihren Sinn und Zweck zu erklären und
- › den Ablauf nach einer Zustimmung darzustellen.

Keinesfalls darf der Angehörige „überredet“ oder insistierend angesprochen werden. Alle gestellten Fragen müssen offen und ehrlich beantwortet werden. In der Transplantationsmedizin darf nie der falsche Eindruck entstehen, es gäbe etwas zu „verheimlichen“. Dem Angehörigen muss auch für die Zukunft deutlich werden, dass bei Abstellen der Beatmungsmaschine innerhalb kürzester Zeit auch der Kreislauf zum Stillstand kommt. Die Trennung zwischen Hirntod mit seinen unwiederbringlichen Folgen und noch funktionierenden Organen muss klar werden.

Nach einer Untersuchung waren die Gründe für eine Zustimmung zur Spende durch Angehörige⁵: Selbstlosigkeit und Mitgefühl (72 %), gefolgt von der Überlegung, dem Tod mit der Spende noch einen gewissen Sinn geben zu können. Religiöse Gründe wurden fast nicht gesehen. Hat später ein Angehöriger in seiner Trauerarbeit das Gefühl, er wurde in einer Schocksituation „überrumpelt“, so wird er niemals den Sinn seiner Zustimmung zur Organspende für einen wartenden Schwerkranken – oder den Sinn der Transplantationsmedizin generell – verstehen.

Koordinierungsstelle

Das Transplantationsgesetz sieht die Einrichtung einer Institution vor, die bundesweit für die Vorbereitung und Durchführung der postmortalen Organspende Verantwortung trägt. Diese Aufgabe erfüllt seit Juni 2000 die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO⁶). Vertragspartner sind die Spitzenverbände der Krankenkassen, die Deutsche Krankenhausgesellschaft und die Bundesärztekammer. Steht eine Organspende an, so bietet die DSO rund um die Uhr umfassende Unterstützung bei der Hirntoddiagnostik, beim Angehörigengespräch sowie allen logistisch-organisatorischen Maßnahmen an.

Regelung der Organvermittlung

Die Eurotransplant International Foundation übernimmt als private, gemeinnützige Stiftung nach § 12 des Transplantationsgesetzes die Organvermittlung für die Transplantationszentren in Belgien, Luxemburg, Niederlande, Österreich, BRD und seit 2000 auch

Slowenien. Vertragspartner sind die gleichen wie bei der DSO. Die STÄNDIGE KOMMISSION ORGANTRANSPLANTATION DER BUNDESÄRZTEKAMMER setzt die Richtlinien für die Verteilung nach neuesten Erkenntnissen aus Wissenschaft und Forschung fest. Oberstes Gebot sind Fairness und Chancengleichheit. Die Vermittlung richtet sich nach der Abwägung zwischen Dringlichkeit und Erfolgsaussicht.

Die Transplantationszentren müssen sicherstellen, dass über ein Organangebot jederzeit entschieden werden kann und ein Organ unverzüglich transplantiert wird. Patienten mit akut lebensbedrohlichen Erkrankungen (high urgency, HU) werden bevorzugt⁷.

Beim Organ Leber wird die Dringlichkeit durch den ärztlichen Dienst von Eurotransplant geprüft. Weiter erfolgt die Zuteilung von Lebern nach einem Computer-gestützten Algorithmus. Dieser basiert auf drei Kriterien: medizinische Dringlichkeit, Wartezeit und Konservierungszeit des Organs. Bei elektiven Emp-

fängern (T, transplantabel) unterscheidet man solche

- › mit akuter Dekompensation und einer Lebenserwartung von 28 Tagen (T 2, s. Kasuistik),
- › mit einer chronischen Erkrankung und Komplikationen (T 3) sowie
- › mit chronischer Erkrankung ohne Komplikationen (T 4).

T 2-Empfänger haben auf nationaler Ebene Vorrang. Innerhalb der T 2-Kategorie wird nach Datum differenziert. T 3- und T 4-Empfänger werden nach einem Punktwert für Wartezeit, Dringlichkeit und örtlicher Entfernung unterhalb der T 2-Gruppe eingeordnet. Für Kinder gelten Einzelregelungen: Die Wartezeit muss im Wachstum so kurz wie möglich sein, die Leber von der Größe passend. Also werden Organe von Spendern unter 40 kgKG erst an Kinder vermittelt, bevor sie Erwachsenen angeboten werden⁷.

Dr. med. Peter Kohler, Koblenz

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

Expertenforum

Gerinnungssystem bei Lebertransplantation

Pathophysiologie der Gerinnungsstörung

Die Leber ist entscheidend für die hämostatische Balance verantwortlich. Daher soll im Folgenden die Pathophysiologie der Gerinnungsstörung bei Leberinsuffizienz im Mittelpunkt

stehen. Das therapeutische Management von Imbalancen der Gerinnung durch eine gestörte Leberfunktion wurde im Gerinnungsforum 1/2004 dargestellt (www.gerinnungsforum.net,

Leberzirrhose mit dramatischen Folgen).

Die Leber ist auf verschiedenen Ebenen in die Regulation und Kontrolle der Hämostase involviert. Sie ist der primäre Syntheseort für die plasmatischen Gerinnungsfaktoren. Alle Gerinnungsfaktoren bis auf den von Willebrand-Faktor werden in der Leber synthetisiert, so auch die Inhibitoren der plasmatischen Gerinnung, Antithrombin, Protein C und Protein S. Die Gegenspieler der plasmatischen Gerinnung, die Fak-

toren des Fibrinolysesystems, werden ebenfalls in der Leber gebildet. Die Leber ist andererseits Abbauort aktivierter Gerinnungsfaktoren. Sie kann auch die Thrombozytenzahl und Funktion beeinflussen. Daher kann eine Einschränkung der Leberfunktion oft mit einer Blutungsneigung, aber auch mit einer Thromboseneigung vergesellschaftet sein.

Gerade bei einer hochgradigen Leberinsuffizienz bzw. bei Leberversagen stehen die Gerinnungskomplikationen in Form der Blutungsneigung oft mit im Vordergrund der klinischen Symptomatik. Bei diesen Patienten ist die Lebertransplantation oft die einzige Möglichkeit, um das hämostaseologische Potenzial wiederherzustellen (siehe Kasuistik).

Plasmatische Gerinnung

Eine Blutungsneigung durch verminderte plasmatische Gerinnungsfaktoren bei Leberinsuffizienz kann auf zwei Wegen erklärt werden. Im Vordergrund steht dabei die eingeschränkte Proteinsynthese, die zu erniedrigten Spiegeln der Gerinnungsfaktoren Fibrinogen, Faktor II, V, VII, IX und X führt. Da entstandenes Thrombin oft rasch durch Antithrombin inaktiviert wird, sind die Spiegel an Faktor XI und Faktor VIII oft normal. Neben der eingeschränkten Proteinsynthese ist auch die gamma-Karboxylierung der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X beeinträchtigt. Dadurch werden diese Gerinnungsfaktoren ohne Calciumbindungsfähigkeit synthetisiert. Dies führt zu einer wesentlichen Einschränkung ihrer Funktion. Ein Vitamin K-Mangel bei Patienten mit einer Leberinsuffizienz kann

über eine Cholestase oder über verminderte nutritive Zufuhr erklärt werden.

Hyperfibrinolyse

Die Faktoren des Fibrinolysesystems werden, bis auf t-PA und PAI-1, alle in der Leber synthetisiert. So finden sich verminderte Konzentrationen der Fibrinolysefaktoren Plasminogen, Antiplasmin, HRG und TAFI. Bei Leberinsuffizienz kommt es oft zu einer Hyperfibrinolyse, da das in den Endothelzellen produzierte t-PA vermindert über die Leber abgebaut wird.

DIC

Eine zumindest subklinische disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) wird bei Patienten mit Leberinsuffizienz oft beobachtet. Ursächlich beteiligt kann der verminderte Abbau aktivierter Gerinnungsfaktoren sein.

Thrombozytopenie

Viele Patienten mit einer Leberinsuffizienz haben erniedrigte Thrombozytenzahlen. Ursache hierfür kann der vermehrte Abbau der Thrombozyten in der konsekutiv zur portalen Hypertonie vergrößerten Milz sein (Hypersplenismus). Der Schweregrad der Leberfunktionsstörung korreliert negativ mit der Thrombozytenzahl. Auch die Bildung der Thrombozyten im Knochenmark kann reduziert sein. Hierfür wird eine verminderte Sekretion von Thrombopoetin in der Leber angeschuldigt. Das führt dann zu einer verringerten Stimulation der Megakaryopoese im Knochenmark. Eine klinisch signifikante Blutungsneigung durch die Thrombozyto-

penie ist zwar erst unterhalb einer Thrombozytenzahl von 50.000/ μ l zu erwarten. Allerdings kann in der Kombination mit einer verminderten Aktivität der plasmatischen Gerinnungsfaktoren und einer Hyperfibrinolyse (s. o.) auch eine eigentlich ausreichende Thrombozytenzahl zu einer Blutungsneigung führen.

Thrombozytopathie

Bezüglich der Funktion der Thrombozyten existieren divergente Befunde: Es wird sowohl über eine verminderte Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten bei Patienten mit einer Leberinsuffizienz als auch über eine vermehrte Aggregationsfähigkeit berichtet. Diese Befunde könnten also sowohl zu einer vermehrten Blutungsneigung als auch zu einer vermehrten Thromboseneigung führen.

Blutungskomplikationen bei Leberinsuffizienz

Die oben aufgeführten Veränderungen des Gerinnungssystems bei Patienten mit einer Leberinsuffizienz zeigen die komplexe Situation. Daher ist grundsätzlich davon auszugehen, dass diese Patienten ein höheres Blutungsrisiko haben.

Allerdings ist es relativ schwierig, abzuschätzen, welchen Anteil am Blutungsrisiko welche Veränderung hat. So gehen viele Autoren davon aus, dass bei den Patienten mit einer Leberinsuffizienz eine veränderte Balance des Gerinnungssystems vorliegt.

Da sowohl Prokoagulatoren als auch Antikoagulatoren vermindert sind, bildet sich offenbar ein neues Gleichgewicht zwischen diesen Faktoren heraus. Das führt dann

dazu, dass bei vielen Patienten keine manifeste klinische Gerinnungsstörung zu beobachten ist. Im Einzelfall bestimmen wahrscheinlich dann Faktoren wie das Überwiegen einer Hyperfibrinolyse die Blutungsneigung des Patienten.

› Ein möglicher Weg, das Blutungsrisiko eines Patienten mit einer solchen komplexen Gerinnungsstörung besser einordnen zu können, kann in Zukunft das Thrombelastogramm sein. Erste Studien dazu zeigen, dass die im TEG gefundenen Veränderungen mit dem Auftreten von Blutungskomplikationen besser korrelieren als die globalen Gerinnungsparameter.

Thrombosen bei Leberinsuffizienz

Trotz eines verminderten Gerinnungspotenzials wird bei Patienten mit Leberinsuffizienz über thromboembolische Ereignisse berichtet. Der Grund: Bei diesen Patienten sind die Gerinnungsinhibitoren ebenfalls vermindert. Darüber entsteht eine prokoagulatorische Situation. Auch eine verminderte Fibrinolyse, der mangelnde Abbau aktivierter Gerinnungsfaktoren und eine hereditäre Thrombophilie können als weitere Risikofaktoren für eine erhöhte Thrombose- neigung identifiziert werden.

Lebertransplantation

Die während der Lebertransplantation gefundenen Veränderungen im Gerinnungssystem sind an den vorübergehenden Ausfall des Nachschubs an Gerinnungsfaktoren ebenso geknüpft wie an den fehlenden Abbau aktivierter Gerinnungsfaktoren.

In den letzten Jahren konnte durch Verbesserungen der chirurgischen Techniken eine wesentliche Reduktion des Blutverlustes und damit des Transfusionsbedarfs während der Lebertransplantation beobachtet werden. Dem Verlauf der Operation entsprechend werden die Gerinnungsstörungen eingeteilt in

- › die prä-anhepatische Phase,
- › die anhepatische Phase sowie
- › die Reperfusion und
- › die postoperative Phase.

Prä-anhepatische Phase

In der prä-anhepatischen Phase steht vor allem die Blutungsneigung durch das chirurgische Trauma im Vordergrund. Ob es hierbei zu größerem Blutverlust kommt, ist natürlich vom präoperativen Ausmaß der Hypokoagulabilität, aber auch von einer eventuell vorhandenen Hyperfibrinolyse abhängig.

Anhepatische Phase

In der anhepatischen Phase ist der Blutverlust in der Regel wenig ausgeprägt. Die fehlende Synthese von Gerinnungsfaktoren für einen überschaubaren Zeitraum ist offensichtlich ohne größere Schwierigkeiten zu überbrücken.

Bei einigen Patienten spielt allerdings der fehlende Abbau des Fibrinolyseaktivators t-PA eine blutungsfördernde Rolle, da durch diese erhöhten Aktivitäten eine Hyperfibrinolyse verstärkt werden kann. Diese kann dann zu einer diffusen Blutungsneigung führen.

Reperfusion

Die meisten Blutungskomplikationen während der Lebertransplantation

treten in der Phase der Reperfusion auf. Hier kann es zu einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) kommen. Diese wird am ehesten durch gerinnungsaktive Substanzen und aktivierte Thrombozyten aus der transplantierten Leber verursacht.

Häufig wird auch eine Hyperfibrinolyse beobachtet. Diese bessert sich üblicherweise rasch nach Transplantation. Bei Patienten mit einer schlechten Transplantatfunktion kann diese aber auch länger bestehen bleiben und damit zu einer persistierenden Blutungsneigung führen.

Diagnostisch hat sich in dieser schwierigen Phase der Lebertransplantation ebenfalls das Thrombelastogramm bewährt.

Postoperative Phase

In der postoperativen Phase kommt es bei einer guten Transplantatfunktion in der Regel zu einer raschen Normalisierung der plasmatischen Gerinnung. Oft wird postoperativ noch eine Thrombozytopenie beobachtet. Ursache hierfür kann eine vorbestehende Splenomegalie sein.

Auch die Produktion von Thrombozyten im Knochenmark braucht Thrombopoetin, dessen Spiegel zwar nach Lebertransplantation rasch wieder ansteigen. Allerdings braucht der Weg vom Megakaryozyten zum Thrombozyten im Knochenmark ca. fünf Tage. So ist eine Thrombozytopenie für einige postoperative Tage zu erklären.

Prof. Dr. med. Helmut Ostermann, München

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

Transplantation und DRG

Die Ablösung des alten tagespauschalierten Entgeltsystems durch die deutsche DRG-Systematik war von heftigen Diskussionen begleitet. Prinzipiell arbeitet ein fallpauschaliertes System leistungsgerechter als die tagespauschalierte Bezahlung der Vergangenheit. Diese hat vor allem falsche Anreize in Hinblick auf eine überproportionale Ressourcenplanung produziert – ausgewiesen als Bettenüberhang.

Generell wurde zu Beginn der Einführung des DRG-Systems im Jahr 2003 über die systemische Problematik des neuen Bezahlensystems diskutiert: Eine durchschnittliche pauschalierte basale Bezahlung (Baserate) kann auch bei einer Schweregradadjustierung (CMI) zu einer prinzipiellen Unterbezahlung schwerer Fälle führen. Dieses Systemproblem ist in vielen anderen DRG-Ländern durch die Möglichkeit von Zusatzvergütungen (z. B. in Australien mit mehr als 40 % der Gesamterlöse) zu kompensieren. In Deutschland wurde versucht, eine 100%ige Umstellung in ein fallpauschaliertes System zu realisieren, was anfangs an der Abbildungsschwäche vor allem in den oberen und unteren Leistungsklassen scheitern musste. Dieser Systemfehler wurde über die Folgejahre bis 2006 laufend kompensiert. Die Spannbreite der Schweregrade lag damit im Jahr 2003 zwischen minimal 0,122 und maximal 29,7 noch deutlich unter denen des Jahres 2006 mit Werten von minimal 0,117 und maximal 65,7.

Das System erlaubt nun deutlich differenziertere Falldarstellungen,

und die aufwandsbezogene Vergütung liegt auch in den oberen und unteren Bereichen deutlich näher an den tatsächlich zu erwartenden durchschnittlichen Kosten.

Allerdings lässt sich durch diese Differenzierung, die das System auch immer komplizierter und komplexer macht, ein grundsätzlicher Fehler generell nicht beheben: Individuelle morbiditäts- oder fallbezogene Komplikationen können in einer derartigen Systematik grundsätzlich nicht abgebildet werden!

Individuelle Krankheitsverläufe

Gerade im Bereich der Intensivmedizin, aber auch in den klassischen Bereichen der Transplantation (z. B. pädiatrische Kardiochirurgie, Lebertransplantation, Pankreastransplantation) können individuelle Krankheitsverläufe durch Durchschnittskalkulationen wegen der insgesamt geringen Fallzahlen und der extrem hohen individuellen Variationsbreite des tatsächlichen Verlaufes keine kostenadäquate Abbildung erzielen. Selbst in einem gut zu standardisierenden Eingriffsbereich, wie z. B. der Hüftgelenksimplantation, kann der erwirtschaftbare Überschuss pro Einzelfall (ein Patient von zehn) durch einen einzigen komplizierten Patienten mit Blutungskomplikation und mehrtägigem Intensivstationsaufenthalt aufgebraucht werden.

Defizit durch Transplantation?

Ganz eklatant wird dies bei hoher Wahrscheinlichkeit krankheits-

oder individuell bedingter Komplikationen. Dies zeigt eindrucksvoll die Kasuistik.

Auch gibt z. B. ein wegen der Transplantationsfrequenz gut ausgewiesener Hochschulmedizinstandort in Deutschland im Bereich der pädiatrischen Transplantationsmedizin ein aufgetretenes Defizit von 15 Mio. Euro jährlich an – verursacht von nur etwa 150 Patienten mit krankheitsbedingt hohen Komplikationsraten.

Dies bedeutet: Neben der kontinuierlichen weiteren Entwicklung der deutschen DRG-Systematik aufgrund der Kalkulationsdaten muss das Problem der „Kostenausreißer“ gesondert behandelt werden. Ein Lösungsweg wäre eine individuelle Zusatzvergütung bei echtem krankheitsbedingtem Abweichen von der Durchschnittskalkulation auf Basis einer individuellen Nachprüfung. Letztendlich heißt dies aber auch: Durch krankenhausinternes Risiko- und Qualitätsmanagement muss die Rate der institutionsbedingten Komplikationen so niedrig wie möglich gehalten werden. Schon wenige solcher Fälle können massiv zu dem Defizitproblem eines Gesamtkrankenhauses beitragen.

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

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.