

Blutgerinnungsstörung – Faktor IX-Mangel

*Nichtbeachtung einer durch Marcumar induzierten erbbedingten Synthesestörung –
Folge 24 der Reihe „Aus der Arbeit der Gutachterkommission für ärztliche Behandlungs-
fehler bei der Ärztekammer Nordrhein“*

*von Herbert Weltrich und Wilfried Fitting**

Vor allen invasiven Eingriffen ist die Überprüfung des Gerinnungssystems durch die üblichen Parameter (Quick/INR, Thrombozytenzahl) eine selbstverständliche Voraussetzung. Das Risiko einer Blutung, das bei derartigen Maßnahmen besteht (so zum Beispiel insbesondere bei Gewebeentnahmen und der endoskopischen Papillotomie), ist zu vermindern.

Es gibt – wenn auch seltene – Fälle, in denen die Bestimmung der im Regelfall erforderlichen Gerinnungsfaktoren nicht ausreicht, sondern eine Bestimmung weiterer Vitamin K-abhängiger Faktoren, zumindest des Faktors IX, zwingend geboten ist.

Die Gutachterkommission hatte sich mit folgendem Sachverhalt zu beschäftigen, bei dem trotz bekannter Faktor IX-Synthesestörung die Bestimmung dieses Gerinnungsfaktors und damit die notwendigen therapeutischen Maßnahmen (Vitamin K-Gabe, Faktor IX-Substitution) mit verhängnisvoller Folge unterblieben.

Der Sachverhalt

Wegen einer Aortenklappeninsuffizienz des klinischen Schweregrades III bis IV wurde bei dem 66-jährigen Patienten am 2. Juni in einer herzchirurgischen Klinik die erkrankte Aortenklappe exzidiert und eine künstliche implantiert. Als

weitere Erkrankungen bestanden eine arterielle Hypertonie und eine Nierenschwäche Stadium II. Der postoperative Verlauf war unauffällig. Die Entlassung erfolgte in gutem Allgemeinzustand am 16. Juni. Die notwendige Antikoagulation mit dem Medikament Marcumar wurde eingeleitet.

Vom 22. Juni bis 12. Juli befand sich der Patient in einer Klinik für kardiologische Rehabilitation. Bereits hier wurden der Verdacht auf eine erworbene Störung des Gerinnungssystems mit einer Harnwegsblutung und dem Anstieg der partiellen Thromboplastinzeit (PTT) geäußert und differenzialdiagnostische Überlegungen angestellt. Mit der beschuldigten Medizinischen Klinik, die zur Rehabilitation eingewiesen hatte, wurde die Dringlichkeit einer intensiven Diagnostik fernmündlich erörtert.

Faktor IX-Mangel

Nach der Entlassung entwickelte sich eine schwere Anämie mit zunehmender allgemeiner Schwäche, die drei Tage später, am 15. Juli, zur Aufnahme in der Medizinischen Klinik führte. Hier traten diffuse Gewebeeinblutungen am linken Unterarm und in der linken Flanke auf (Hämoglobinabfall bis auf 6,0 g/dl). Das Medikament Marcumar wurde abgesetzt und überlappend eine Heparin-Therapie durchge-

führt. Die weiteren Untersuchungen ergaben eine schwere Blutgerinnungsstörung infolge eines Faktor IX-Mangels (extrem niedrige Restaktivität von nur 2 %). Der Hemmkörpernachweis gegen Faktor IX blieb negativ, so dass eine Hemmkörperhämophilie ausgeschlossen werden konnte. Der Patient erhielt Faktor IX-Infusionen, die die Gerinnungssituation zunächst stabilisierten.

Zur Klärung der Ursache des Faktor IX-Mangels wurde der Patient in eine Medizinische Universitätsklinik verlegt. Die dortige gerinnungsphysiologische Analyse und die an der Universität Würzburg durchgeführten molekulargenetischen Untersuchungen ergaben die Diagnose einer sehr seltenen durch Vitamin K-Antagonisten induzierten Gerinnungsstörung bei Faktor IX-Mutation (ALA 10 > Val), von der bis zu diesem Zeitpunkt nur fünf Erkrankungsfälle in Europa bekannt waren. Die unter normalen Umständen nicht in Erscheinung tretende Störung führt bei Gabe von Marcumar zu einer extrem verminderten Produktion von Faktor IX mit den entsprechenden Störungen der Blutgerinnung, wie sie der schweren Ausprägung einer Bluterkrankung entsprechen.

Über das Ergebnis der Untersuchungen wurden in zusammenfassenden Arztbriefen vom 9. bzw. 10. August die beschuldigte Medi-

* Herbert Weltrich ist Präsident des Oberlandesgerichts Köln a. D. und war von 1984 bis 1999 Vorsitzender der Gutachterkommission für ärztliche Behandlungsfehler bei der Ärztekammer Nordrhein. Professor Dr. med. Wilfried Fitting war von 1987 bis 1996 Geschäftsführendes Kommissionsmitglied der Gutachterkommission.

zinische und die Herzchirurgische Klinik unterrichtet. In hervorgehobener Weise wurde darauf hingewiesen, dass die Verabreichung von Vitamin K-Antagonisten grundsätzlich kontraindiziert sei. Entsprechende Publikationen lagen bei.

In der Klinik für Herzchirurgie wurden bereits am 18. August die implantierte Herzklappe, deren Funktion ohne Antikoagulation mit Marcumar nicht aufrechterhalten werden konnte, explantiert und ein Pulmonalis-Homograft (Bioklappe) eingesetzt. Für die Übergangszeit bis zu dieser Implantation wurde das für die Faktor IX-Synthese unbedenkliche Heparin als intravenöse Infusion unter PTT-Kontrolle verabreicht. Nach dem Eingriff war der weitere Verlauf unauffällig, so dass der Patient am 31. August entlassen werden konnte. Im Entlassungsbrief wurde auch der Hausarzt ausdrücklich auf die Kontraindikation einer Antikoagulations-Therapie hingewiesen.

Behandlung in der Medizinischen Klinik

Knapp zwei Jahre nach Feststellung des Faktor IX-Mangels – am 9. Juli – wurde der Patient durch seinen Hausarzt erneut in die beschuldigte Medizinische Klinik eingewiesen mit der Diagnose „Anämie, kompensierte Niereninsuffizienz, Zustand nach Aortenklappenersatz, Marcumar-Unverträglichkeit bei Faktor IX-Mangel“.

Bei der stationären Aufnahme wurde bereits unter der vorläufigen Diagnose unter anderem vermerkt, dass kein Marcumar verabreicht werden darf. Im Laborstatus bestanden als wesentliche Befunde eine normozytäre Anämie (Hb 10,7 g/dl; MCV 94,4 fl), normale konventionelle Gerinnungswerte (Quick > 120 %; PTT 34,2 sec.), eine kompensierte Niereninsuffizienz (Kreatinin i. S. 2,2 mg/dl) und eine Mikroerythrozyturie.

Die weitere Diagnostik ergab eine ausreichende Herz-Kreislauf-Si-

tuation nach Aortenklappenersatz. Am 16. Juli wurden sonographisch und im Abdomen-CT ein kleiner Stein in der Gallenblase und kleinfleckige Leberveränderungen wahrgenommen. Es wurde deshalb am 24. Juli eine sonographisch gesteuerte Leberpunktion vorgenommen, bei der erst durch die dritte Punktion ein Leberzylinder gewonnen werden konnte. Dabei verspürte der Patient „einen starken Schmerz und wurde kaltschweißig“. Die Schmerzen gingen nach zwei Stunden zurück und traten nicht wieder auf.

An diesem Tage übermittelte der Hausarzt der Klinik zur weiteren Orientierung durch Fax den knapp zwei Jahre zuvor festgestellten Originalbefund des Institutes für Experimentelle Hämatologie und Transfusion der Universitätsklinik, die seinerzeit die Ursache der Faktor IX-Synthesestörung ermittelt hatte. In dem Befund war die X-chromosomal vererbte Marcumar-abhängige Störung im Einzelnen dargestellt.

Der Patient erhielt nach dem Eingriff mehrere Bluttransfusionen; der Hämoglobinwert stieg auf 11,6 g/dl an. Ohne klare diagnostische Einordnung wurde der weitgehend beschwerdefreie Patient am 28. Juli entlassen.

Bereits zwei Tage später, am 30. Juli, erfolgte wegen kolikartiger Bauchschmerzen eine Notfallmäßige Wiederaufnahme in der beschuldigten Klinik. Bei weichen Bauchdecken wurde ein Druckschmerz im Epigastrium festgestellt. Eine erste Oberbauch-Sonographie war nicht wegweisend. Im Laborstatus zeigten sich gegenüber dem Entlassungsbefund eine Zunahme der normozytären Anämie (Hb 8,4 und 7,9 g/dl; MCV 92,1 fl) und ein erheblicher Anstieg der Leberenzyme (GOT 127 U/l, GPT 181 U/l, gGT 268 U/l, AP 681 U/l). Die konventionellen Werte des Gerinnungsstatus waren weiterhin normal (Quick zwischen 97 und 110 %; PTT 29,1 bis 35,3 sec.). Eine Bestimmung des Faktor IX erfolgte nicht.

Weiterer invasiver Eingriff

Sonographisch wurde am 31. Juli bei unverändert verdichtetem Reflexmuster der Leber ein echoreiches Konglomerat in der Gallenblase gefunden und differenzialdiagnostisch unter anderem der Verdacht auf eine sekundäre Einblutung geäußert. Zur Klärung wurde noch am selben Tage eine ERCP (Kombination von endoskopisch retrograder Cholangio- und Pankreatographie) vorgenommen, bei der sich der Verdacht auf einen kirsch kerngroßen Stein im Hauptgallengang ergab. Dagegen erschien die Gallenblase unauffällig; der am 16. Juli wahrgenommene kleine Stein war nicht mehr vorhanden. Wegen der Oberbauchkoliken wurde eine Steinwanderung von der Gallenblase in den Hauptgallengang vermutet, die auch als Erklärung für die im Sinne eines Gallenaufstaus erhöhten Leberenzyme gedeutet wurde. Zur Entfernung des Steins wurde eine „relativ großzügige“ endoskopische Papillotomie vorgenommen. Ein Stein konnte aber nicht gefunden werden.

Blutungen ohne zunächst erkennbare Ursachen

Nach der Papillenspaltung traten zunächst keine Beschwerden auf. Zwei Tage später, am 3. August, klagte der Patient vorübergehend über kolikartige Oberbauchbeschwerden, die nach Verabreichung krampflösender Medikamente nachließen; er erbrach mehrfach. Es wurden blutige Stühle abgesetzt, der Hämoglobinwert sank auf 6,7 g/dl. Bei der darauf vorgenommenen Ösophago-Gastro-Duodenoskopie wurde weder im Magen noch im Bulbus duodeni eine Blutung gefunden. Die weiter unterhalb gelegene Papillenregion war allerdings nicht inspiziert worden. Bei einer am 4. August durchgeführten partiellen Coloskopie bis ins Colon descendens wurde älteres Blut im Darm ohne erkennbare Blutungsquelle festgestellt.

Es folgte die Verlegung auf die internistische Intensivstation. Nach Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten stieg der Hämoglobinwert wieder auf 7,9 bis 8,5 g/dl an. Blutige Stühle wurden nicht wieder abgesetzt; die Kreislaufsituation blieb stabil. Ein Abdomen-CT am 6. August ergab ein Gallenblasenhämatom und eine geringe Wasseransammlung im Bauchraum.

Am Nachmittag des 6. August entleerte der Patient fortlaufend frisches Blut aus dem Darm. Die Kreislaufsituation verschlechterte sich zusehends. Eine um 23:45 Uhr vorgenommene Ösophago-Gastro-Duodenoskopie ließ ein großes Blutkoagel in der Papillenregion und eine anhaltende frische Blutung aus der Papillotomiewunde erkennen, die auch durch Adrenalin-Injektionen nicht gestillt werden konnte. Der Patient wurde sofort anschließend in den Operationssaal der Chirurgischen Klinik des Krankenhauses verbracht, wo es im Einleitungsraum zu einem Herz-Kreislauf-Stillstand kam. Nach Intubation, Herz-Druckmassage und Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten konnte nach 20 Minuten der Kreislauf stabilisiert werden.

Wegen der vital bedrohlichen Blutung wurde die Indikation zur sofortigen Laparotomie weiterhin bejaht. Es erfolgte eine Cholecystektomie mit Choledochusrevision und Anlage eines T-Drains.

Nach Verlegung auf die operative Intensivstation traten schon wenige Stunden später als Zeichen eines hypoxischen Hirnschadens tonisch-klonische Krämpfe auf, die sich unter antikonvulsiver Medikation zurückbildeten. Das weitere Vorgehen wurde mit der Hämophilieambulanz der Universitätsklinik abgesprochen, die das Krankheitsbild des Patienten seinerzeit diagnostiziert hatte. Wegen einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie mussten das zunächst verabreichte Heparin durch Orgaran (Danaparoid) ersetzt und Thrombozyten-Hochkonzentrate gegeben werden.

Der kardiopulmonale Zustand konnte zwar stabilisiert werden, nicht jedoch der zentralnervöse. Der Patient blieb tief komatös. Ein CT des Gehirns zeigte am 10. August ein generalisiertes Hirnödem als Ausdruck eines hypoxischen Hirnschadens. Nach weiterhin erfolgloser Therapie verstarb der Patient am 23. August.

Gutachtliche Beurteilung

Die ärztliche Behandlung während des ersten stationären Aufenthalts in der beschuldigten Medizinischen Klinik war sorgfältig, zielgerichtet und effektiv. Es wurde rasch erkannt, dass die Gewebeeinblutungen nicht durch direkte Marcumar-Wirkung, wie dies häufig der Fall ist, verursacht wurden. Durch gezielte Bestimmung weiterer plasmatischer Gerinnungsfaktoren wurde die zutreffende Diagnose eines schweren Faktor IX-Mangels gestellt. Der Patient wurde sachgerecht therapiert und umgehend in eine Spezialklinik überwiesen, um die Ursache zu klären. Es handelte sich nach dem Ergebnis der Untersuchungen um eine sehr seltene Erbkrankheit, bei der eine Genmutation eine durch Marcumar induzierte Synthesestörung des körpereigenen plasmatischen Gerinnungsfaktors IX herbeigeführt hat. Folgerichtig wurde sogleich der Austausch der damals implantierten Aorten-Kunstklappe gegen eine Bioprothese veranlasst, bei der eine Anwendung von Vitamin K-Antagonisten (Marcumar) entfällt. Insgesamt entsprachen alle in diesem Jahr getroffenen ärztlichen Maßnahmen uneingeschränkt den medizinischen Notwendigkeiten. Die Gutachterkommission hob bei ihrer Beurteilung vor allem das sehr zügige und konsequente diagnostische und therapeutische Vorgehen der beschuldigten Medizinischen Klinik hervor.

Ganz anders stellt sich die ärztliche Behandlung in dieser Klinik knapp zwei Jahre später dar. Es war der Gutachterkommission

schlechthin unverständlich, warum eine Bestimmung des Gerinnungsfaktors IX unterblieb, obwohl eine durchaus ähnliche Situation wie zwei Jahre zuvor vorlag. Die Klinik hatte damals den Faktor IX-Mangel selbst festgestellt, der dann wiederholt und durch besondere Hervorhebung in den Krankenunterlagen vermerkt war. Auch der Hausarzt des Patienten war durch nachdrückliche Hinweise aktiv geworden. Der Erkrankte war nach diesen Erkenntnissen hinsichtlich seines Blutgerinnungssystems ein Risikopatient, so dass die Bestimmung der im Regelfall erforderlichen Gerinnungsfaktoren nicht ausreichend war. Vielmehr bestand die zwingende Notwendigkeit, weitere Vitamin K-abhängige Faktoren, zumindest aber den Faktor IX, zu bestimmen.

Bei der zweiten Aufnahme des Patienten am 9. Juli wegen einer normozytären Anämie dachten die behandelnden Ärzte zunächst an eine Infekt- bzw. Tumoranämie und gingen entsprechend diagnostisch vor. Bei der Leberpunktion wurde, wie aus den Unterlagen hervorgeht, der Dickdarm verletzt. Darmverletzungen stellen bei einer solchen Punktion eine nicht immer vermeidbare Komplikation dar, so dass hinsichtlich der Durchführung der Punktion, da mangelnde Sorgfalt nicht erkennbar ist, ein vorwerfbarer Behandlungsfehler ausscheidet.

Grob fehlerhaft war jedoch die Unterlassung der hier gebotenen Überprüfung des Gerinnungssystems, um das Risiko einer Blutung, das bei allen endoskopischen Untersuchungen und Eingriffen besteht, zu vermindern. Dies gilt insbesondere bei Gewebeeinblutungen und der Papillotomie. Letztere wurde wegen des Verdachts auf eine (nicht stattgefunden) Steinwanderung in den Hauptgallengang unbegründet vorgenommen. Die eigentliche Ursache des Gallenwegsbefundes, die Gerinnungsstörung mit Einblutung in die Gallengänge nach Leberpunktion, war nicht erkannt worden.

