



R. Landgraf¹ · V. Klaus² · M. Middeke³ · F. Tretter⁴ · J. Koscielny⁵

¹ Deutsche Diabetes Stiftung, München, Deutschland

² Gemeinschaftspraxis Kardiologie Innenstadt München, München, Deutschland

³ Hypertoniezentrum München HZM®, München, Deutschland

⁴ Bayerische Akademie für Suchtfragen in Forschung und Praxis BAS e.V., München, Deutschland

⁵ Gerinnungsambulanz, Institut für Transfusionsmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Perioperatives Management von Menschen mit Diabetes bei elektiven Eingriffen

Teil 2

Hintergrund

Die Wahrscheinlichkeit, dass Menschen mit Diabetes in ein Krankenhaus zu einem diagnostischen oder/und operativen Eingriff eingewiesen werden – aus mit dieser Erkrankung assoziierten und nichtassozierten Gründen – ist relativ groß. Durch inadäquate metabolische Kontrolle präoperativ [1], längeres Fasten, Unterbrechung oder inadäquate Anpassung der antidiabetischen und anderer Therapien sowie durch vielfältige Stresssituationen kann der Stoffwechsel dieser Patienten außer Kontrolle geraten. Neben metabolischen Entgleisungen kommt es nicht selten zu einer Reihe zusätzlicher peri- und postoperativer Komplikationen (Wundinfektionen, Blutungen, thrombembolische und vaskuläre Komplikationen, psychische/psychiatrische Probleme), die auch eine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts bedingen können [2]. Insbesondere wenn der Patient wegen seiner häufigen Multimorbidität eine Reihe wichtiger Medikamente

einnehmen muss, wie Antikonvulsiva, Psychopharmaka, Antiarrhythmika, Antihypertensiva, Antikoagulanzen – um nur einige zu nennen, können bei einer Unterbrechung deren Einnahme eine erhöhte perioperative Morbidität und gesteigerte Mortalität die Folge sein. Um diese Risiken zu reduzieren, ist prä-, peri- und postoperativ, zumindest bei elektiven Eingriffen, ein strukturiertes, individualisiertes interdisziplinäres Management anzustreben.

Viele der potenziellen Komplikationen lassen sich durch eine strukturierte Betreuung in den verschiedenen perioperativen Phasen vermeiden. In Teil 1 dieses Beitrags wurde der Fokus auf das Management des Diabetes gelegt. Im vorliegenden Teil 2 soll eine Reihe der medikamentösen Maßnahmen, die aufgrund der bei Diabetes häufig vorhandenen Begleiterkrankungen erforderlich sind, diskutiert werden.

Zentralnervös relevante präoperative Therapie

Das Hauptproblem perioperativer Komplikationen aus psychiatrischer Sicht ist, v. a. bei psychiatrisch-neurologischen Patienten, das postoperative Delir (POD), das bei über 50-Jährigen in bis zu 50 % der Fälle auftritt [3–6]. Bei etwa 30 % der Betroffenen sind noch bis zu 6 Monate später kognitive Defizite messbar.

Die Hauptsymptomatik ist ein Verwirrtheitssyndrom, aber auch produktive Phänomene wie Halluzinationen und lebhaftere Wahnbilder kommen nicht selten vor. Häufig treten Störungen der kognitiven Funktionen, wie Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Orientierung, Wahrnehmung, Psychomotorik und Schlaf, auf.

Es werden das hyperaktive Delir und das hypoaktive Delir unterschieden, wobei Letzteres in bis zu etwa 80 % der Fälle beobachtet werden kann [7].

Die Auftretenswahrscheinlichkeit des POD beeinflussende Faktoren sind die Art und Dauer der Operation (z. B. extrakorporaler Kreislauf), die Art der Narkose, der Allgemeinzustand, ein präoperativer Alkoholabusus, hirnstrukturelle Auffälligkeiten, subklinische Demenz, körperliche Erkrankungen, Dauer der psychiatrisch/neurologischen Erkrankung bzw. Medikation, Art der Medikamente usw. Insgesamt besteht noch keinesfalls interdisziplinäre Klarheit über die Hauptursachen dieser Störungen [7]. Zudem liegt in der Praxis das grundsätzliche interdisziplinäre Problem der fachlichen Differenzen zwischen Chirurgen, Anästhesisten, Allgemeinärzten, Internisten, Neurologen und Psychiatern vor. Auch die fachspezifischen Leitlinien enthalten diesbezüglich nicht wirklich belastbare Angaben [7].

Insgesamt ist davon auszugehen, dass die präoperativ eingenommenen Medi-

Dieser Beitrag wurde in der Zeitschrift *Diabetologie* 2017. 13:277–290. <https://doi.org/10.1007/s11428-017-0226-6> erstveröffentlicht. Zweitpublikation mit freundlicher Genehmigung.

Tab. 1 Antihypertensive Substanzen und operations- bzw. anästhesierelevante Nebenwirkungen		
Antihypertensive Substanzen	Operations- bzw. anästhesierelevante Nebenwirkungen	Besonderheiten/Maßnahmen
ACE-Hemmer	Elektrolytstörungen: Hyponatriämie und/oder Hyperkaliämie Trockener Husten	Kurzfristige Kontrolle der Elektrolyte und der Nierenfunktion Trockener Husten als NW wird oft nicht erkannt und/oder falsch interpretiert
AT ₁ -Blocker (Sartane)	Elektrolytstörungen: Hyponatriämie und/oder Hyperkaliämie	Kurzfristige Kontrolle der Elektrolyte und der Nierenfunktion
Diuretika	Elektrolytstörungen: <i>Hypokaliämie</i> und/oder <i>Hyponatriämie</i> Dehydrierung	Kurzfristige Kontrolle der Elektrolyte und der Nierenfunktion Am Operationstag evtl. wegen Verstärkung des Flüssigkeitsverlusts pausieren
Kalzium-antagonisten	Keine wesentlichen operationsrelevanten Nebenwirkungen der Dihydropyridine (Amlodipin, Lercanidipin usw.) Bradykardie und AV-Überleitungsstörungen unter Verapamil und Diltiazem	EKG-Kontrolle
Aldosteron-antagonisten	Elektrolytstörungen: <i>Hyperkaliämie</i> und/oder <i>Hyponatriämie</i> Nierenfunktionseinschränkung Dehydrierung	Kurzfristige Kontrolle der Elektrolyte und der Nierenfunktion Am Operationstag evtl. wegen Verstärkung des Flüssigkeitsverlusts pausieren
α-Blocker	IFIS bei Kataraktoperation [12], ansonsten keine wesentlichen NW	IFIS bei Kataraktoperation [14]
Clonidin	Absetzsyndrom	Cave: Reboundeffekt nach Absetzung

ACE Angiotensinkonversionsenzym, AT Angiotensin II, AV atrioventrikulär, EKG Elektrokardiogramm, IFIS intraoperatives Floppy-Iris-Syndrom, NW Nebenwirkungen

kamente nicht deutlich reduziert werden sollen, da mögliche Absetzsymptome den operativen Verlauf bereits negativ beeinflussen können: So können kardiovaskuläre Reaktionen ebenso wie zusätzliche Unruhezustände auftreten, auch die Regulation der Narkose ist schwieriger, und postoperativ ist die Situation häufig unübersichtlich. Postnarkotisch ist eine langsame Ausleitung über einige Tage durch homologe Medikamente zu empfehlen, also sollten beispielsweise GABAerge (GABA: Gammaaminobuttersäure) Substanzen, die intraoperativ i. v. appliziert wurden, kurzzeitig oral verabreicht werden [8].

Für die Analyse der Situation sind die im Folgenden aufgeführten Aspekte – neben den somatischen Gesichtspunkten (z. B. Herz-Kreislauf-Probleme) – wichtig:

Substanzgruppen

Antipsychotika (Haloperidol, Risperidon, Olanzapin, Quetiapin usw.)

Zwar gibt es Gruppenunterschiede zwischen diesen Medikamenten, aber bezüglich des postoperativen Delirs dürften sie sogar einen präventiven Effekt haben. Sie

wirken auf Dopamin-D2- und teilweise auch auf Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptoren (5-HT: 5-Hydroxytryptamin, 2A: Rezeptortyp) antagonistisch.

Antidepressiva

Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) sind im Hinblick auf ein postoperatives Delir relativ unproblematisch, da sie auch einige Zeit benötigen, bis sie wirksam werden. Absetzphänomene wurden kaum beobachtet.

Cave. Amitriptylin und Doxepin sind wegen ihrer anticholinergen Eigenschaften deliriogen. Daher sollten sie möglichst mindestens 1–2 Wochen präoperativ abgesetzt und die Medikation auf SSRI umgesetzt werden.

Anxiolytika

Sofern es sich um Benzodiazepine handelt, ist beim Absetzen mit einer verschärften POD-Gefahr zu rechnen. Benzodiazepinentzugssymptome können mit Propofol gut kompensiert werden. Besser jedoch ist ein gestuftes Abdosieren dieser Arzneistoffe.

Cave. Beim Absetzen von Pregabalin kann es zu Entzugssymptomen kommen!

Antiepileptika

Beim Absetzen ist die Krampfbereitschaft erhöht. Bezüglich der Antiepileptikabehandlung ist zu berücksichtigen, dass sowohl GABAerge (Benzodiazepine, Barbiturate) als auch Ionenkanalmodulierende Substanzen, die die Erregbarkeit der Neuronen reduzieren (Carbamazepin, Gabapentin, Pregabalin usw.), substanzspezifisch unterschiedlich rasch und stark bei chronischer Behandlung (präoperativ) adaptieren, d. h. in der Folge (postoperativ) Entzugssyndrome erzeugen.

Cave. Benzodiazepine weisen unterschiedliche Halbwertszeiten und unterschiedliche Affinitäten zu hirnregional unterschiedlich dicht exprimierten Rezeptorsubtypen auf.

Suchtpatienten

Methadonsubstituierte sollten weiterhin Methadon in gleicher oder leicht verringerter Dosis – in Anhängigkeit von der Narkose – erhalten.

Alkoholiker sollten mit Benzodiazepinen therapiert werden. Manche Anästhesisten geben jedoch bevorzugt Äthanolinfusionen.

Resümee

Ein Absetzen von Psychopharmaka vor der Operation bzw. deren Verzögerung, bis die Absetzprozedur stabil beendet ist, erscheint im Hinblick auf das Risiko der Provokation eines postoperativen Delirs nicht angebracht.

Kardiovaskuläre perioperative Medikation

Viele Patienten mit Diabetes mellitus stehen aufgrund kardiovaskulärer Komorbiditäten unter einer begleitenden kardiovaskulären Medikation, die das perioperative Management kompliziert. Da es speziell für Patienten mit Diabetes mellitus keine eigenen Leit- oder Richtlinien gibt, orientiert sich das Vorgehen an den gemeinsamen Leitlinien der ESC („European Society of Cardiology“) und der ESA („European Society of Anaesthesiology“; [9, 10]).

Betablockade und Statintherapie

Beta-Blocker

Eine bereits bestehende Therapie mit β -Blockern sollte perioperativ fortgesetzt werden. Das gilt insbesondere für Patienten mit KHK (koronare Herzkrankheit), stabiler Herzinsuffizienz sowie Arrhythmien (s. auch unten, Abschnitt „Antihypertensive Therapie perioperativ“).

Statine

Eine bei Menschen mit Diabetes bereits häufig vorbestehende Therapie mit Statinen sollte perioperativ fortgesetzt werden. Patienten, die sich einem gefäßchirurgischen Eingriff unterziehen, sollten mindestens 2 Wochen vor der Operation auf ein Statin eingestellt werden. Diese Therapie sollte nach der Operation fortgesetzt werden [11]. Bei Patienten, die sich einer nichtgefäßchirurgischen Operation unterziehen, gibt es keine Daten, die die Einleitung einer präoperativen Statintherapie stützen.

J Klin Endokrinol Stoffw 2017 · 10:102–110 <https://doi.org/10.1007/s41969-017-0003-6>
© Springer-Verlag GmbH Austria 2017

R. Landgraf · V. Klauss · M. Middeke · F. Tretter · J. Koscielny

Perioperatives Management von Menschen mit Diabetes bei elektiven Eingriffen. Teil 2

Zusammenfassung

Größere diagnostische und therapeutische Eingriffe sind für Menschen mit Diabetes besonders problematisch und gefährlich. Stoffwechsellentgleisungen, kardiovaskuläre, renale, neurologische, psychiatrische und thrombembolische Komplikationen sind nicht selten. Wesentliche Gründe für deren überdurchschnittliche Rate bei Diabetepatienten im Krankenhaus sind deren häufige Multimorbidität, die notwendige Polypharmazie, eine kurze Liegedauer, unzureichendes Training von Ärzten und Pflegepersonal dieser komplex Kranken, Kostendruck und ungenügende Vorbereitung der Patienten vor elektiven Eingriffen. Die

perioperative Betreuung von Erwachsenen mit deren Diabeteserkrankung wurde im Teil 1 dieses Beitrags in den einzelnen Phasen von präoperativ bis zur Entlassung diskutiert (Der Diabetologe 2017. DOI: [10.1007/s11428-017-0202-1](https://doi.org/10.1007/s11428-017-0202-1)), im Teil 2 werden detaillierte Empfehlungen zum Umgang mit Psychopharmaka, Kardiaka, Antihypertensiva und Antikoagulanzen prä- und perioperativ gegeben.

Schlüsselwörter

Metabolische Kontrolle · Psychopharmaka · Kardiaka · Antihypertensiva · Antikoagulanzen

Perioperative management of diabetic patients undergoing elective procedures. Part 2

Abstract

Major diagnostic and therapeutic procedures are particularly problematic and hazardous in individuals with diabetes. Metabolic imbalances, as well as cardiovascular, renal, neurological, psychiatric and thromboembolic complications are not uncommon. The main causes of the above-averagely high rate of peri- and postoperative complications in diabetic inpatients undergoing elective procedures include: multimorbidity, polypharmacy, short hospital stay, inadequate training of physicians and nurses dealing with this complex disease, cost pressure, and insufficient patient preparation. Part 1

discusses the perioperative management of the diabetes in adults during the individual stages, ranging from the preoperative phase to discharge (Der Diabetologe 2017. DOI: [10.1007/s11428-017-0202-1](https://doi.org/10.1007/s11428-017-0202-1)), while Part 2 provides detailed recommendations on the pre- and perioperative management of psychotropic drugs, cardiovascular agents, antihypertensive drugs, and anticoagulants.

Keywords

Metabolic control · Psychotropic drugs · Cardiovascular agents · Antihypertensive agents · Anticoagulants

Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer und Angiotensinrezeptor-Hemmer

Weitere Informationen zur ACE-Hemmung (ACE: Angiotensinkonversionsenzym) und zu den ARB („angiotensin receptor blocker“) finden sich auch unten im Abschnitt „Antihypertensive Therapie perioperativ“.

Kalziumkanalblocker und Diuretika

Obleich herzfrequenzsenkende Kalziumkanalblocker bei Patienten mit Herz-

insuffizienz und systolischer Dysfunktion nicht indiziert sind, können die Fortsetzung oder die Einleitung einer Therapie mit diesen Substanzen bei Patienten erwogen werden, die β -Blocker nicht vertragen.

Antiarrhythmika

Jegliche antiarrhythmische Therapie soll perioperativ fortgesetzt werden.

Azetylsalizylsäure

Bezüglich des Einsatzes von niedrigdosierter Azetylsalizylsäure (ASS) bei Patienten, die sich einer nichtkardialen Ope-

Tab. 2 Klinische Risikoeinschätzung für thrombembolische Ereignisse. (Mod. nach [29])

Hohes Risiko (>10 % Thrombembolien/Jahr)	Venenthrombose oder Lungenembolie in den letzten 3 Monaten
	Vorhofflimmern und CHADS ₂ ≥ 4 oder CHA ₂ DS ₂ VASc > 7 oder Insultereignis in den letzten 3 Monaten
	Mitralkunstklappen oder nichtbikuspidale Aortenkunstklappen oder rheumatische Klappenerkrankungen
	Schwere Blutgerinnungsstörungen (z. B. homozygote Faktor-V-Leiden-Mutation)
Mittleres Risiko (5–10 % Thrombembolien/Jahr)	Venenthrombose oder Lungenembolie vor 3–12 Monaten oder wiederholte Thrombembolien
	Vorhofflimmern und CHADS ₂ = 3–4 oder CHA ₂ DS ₂ VASc 5–7
	Bikuspidale Aortenklappe und CHADS ₂ > 0
	Tumorerkrankung unter Therapie (Zuordnung nicht einheitlich)
Niedriges Risiko^a (<5 % Thrombembolien/Jahr)	Venenthrombose oder Lungenembolie vor mehr als 12 Monaten
	Vorhofflimmern und CHADS ₂ ≤ 2 oder CHA ₂ DS ₂ VASc 0–4
	Bikuspidale Aortenklappe und CHADS ₂ = 0
	Tumorerkrankung unter Therapie (Zuordnung nicht einheitlich)

CHADS₂ „congestive heart failure“ (1 Punkt), Hypertension (1 Punkt), „age“ (1 Punkt), Diabetes (1 Punkt), „stroke“ (2 Punkte), CHA₂DS₂VASc „congestive heart failure“ (1 Punkt), Hypertension (1 Punkt), „age“ (über 75 Jahre, 2 Punkte), Diabetes (1 Punkt), „stroke“ (2 Punkte), „vascular disease“ (1 Punkt), „age“ (65–74 Jahre, 1 Punkt), „sex categorie“ (Frauen, 1 Punkt)

^aBei einem niedrigen Risiko sind in der Regel keine orale Langzeitantikoagulation oder ein „bridging“ erforderlich

ration unterziehen, sollte individuell entschieden werden, da ASS die Blutungskomplikationen erhöht. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für thrombembolische Ereignisse und niedrigem Blutungsrisiko kann der Einsatz von ASS erwogen werden. Bei bekannter KHK sollte die ASS-Therapie wenn möglich nicht unterbrochen werden. Das Absetzen einer vorbestehenden ASS-Therapie sollte bei Patienten erwogen werden, deren Hämostase während der Operation schwer zu steuern ist, sowie bei bestimmten Eingriffen (z. B. neurochirurgischen). Nach Implantation eines BM-Stents (BM: „bare metal“) sollte ASS für mindestens 4 Wochen und nach Implantation eines DE-Stents (DE: „drug eluting“) für 3–12 Monate nicht unterbrochen bzw. abgesetzt werden, sofern kein unvertretbar hohes Risiko für lebensbedrohliche Blutungen unter ASS besteht.

Weitere Informationen zu ASS finden sich auch im Abschnitt „Antikoagulation und Plättchenaggregationshemmung perioperativ“.

Duale antithrombozytäre Therapie (DAPT)

Bezüglich DAPT sei auf den Abschnitt „Antikoagulation und Plättchenaggregationshemmung perioperativ“ verwiesen.

Antihypertensive Therapie perioperativ

Eine nicht behandelte oder unzureichend eingestellte arterielle Hypertonie ist oft ein Grund, einen operativen Eingriff zu verschieben [12]. Eine geplante (elektive) Operation bei hypertensiven Diabetespatienten sollte daher Anlass geben, die aktuelle Blutdrucksituation, die Medikation und eventuelle operations- oder anästhesierelevante Nebenwirkungen zu überprüfen (■ Tab. 1).

Ein besonderes Problem liegt bei Diabetespatienten mit autonomer Neuropathie vor. Bei ihnen kann es intra- und postoperativ bzw. unter Narkose zur Blutdruckinstabilität mit hypotensiven Episoden kommen [13]. Eine diesbezügliche präoperative Abklärung ist daher bei länger bestehendem Diabetes mellitus sinnvoll. Bei manifester, autonomer Neuropathie ist auch das Risiko für stumme myokardiale Ischämien erhöht. Auch hierauf sollte präoperativ geachtet werden und bei Verdacht eine Abklärung erfolgen (EKG [Elektrokardiogramm], Belastungs-EKG und evtl. Echokardiografie und Myokardszintigrafie).

Die präoperative Einschätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos ist bei hypertensiven Diabetespatienten besonders wichtig und für die Anästhesie und Chirurgie hilfreich.

Ob die antihypertensiven Substanzen am Operationstag oder sogar am Tag

zuvor abgesetzt werden sollten, ist umstritten [15, 16]. Hierzu bedarf es der entscheidenden Einschätzung durch die Anästhesie. Ein abruptes Absetzen von Clonidin oder die abrupte Beendigung einer Betablockade sind wegen der möglichen Absetzsyndrome mit Blutdruck- und Frequenzanstiegen problematisch [17], allerdings spielen β-Blocker in der antihypertensiven Behandlung von Diabetespatienten eine untergeordnete Rolle [15] und sollten nur zum Einsatz kommen, wenn eine zusätzliche Indikation besteht (z. B. post Myokardinfarkt oder Frequenzkontrolle bei Herzrhythmusstörungen). Eine anstehende Operation sollte daher Anlass geben, die Notwendigkeit einer Betablockade prinzipiell zu überprüfen und evtl. im Vorfeld eine Umstellung anzustreben.

Umstritten ist die Empfehlung, kardialen Risikopatienten eine präventive perioperative Betablockade zu verabreichen. Dass dieses Klientel vor einer nichtkardialen oder nichtvaskulären Operation von einer perioperativen Betablockade profitiert, wurde in einer 2013 publizierte Metaanalyse berichtet [18]. Die Autoren einer anderen Metaanalyse jedoch kamen zu einem vollkommen anderen Ergebnis und sahen in dieser Maßnahme eine Gefahr für die Patienten und kritisierten die Empfehlungen der ESC [19]. Insbesondere wurde das niederländische Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardi-

Tab. 3 Einschätzung des Blutungsrisikos. (Nach [25–31])

Niedriges prozedurales Blutungsrisiko mit Fortführung der OAK	Beckenkammpunktionen Bronchoskopien Endoskopien ohne Biopsie Kataraktoperation Kleine Hautoperation (z. B. Hautbiospien, kleinere dermatologische Operationen) Leistenhernienoperationen Venöse und arterielle Punktionen/Katheter Zahnextraktion (1 Zahn pro Quadrant möglich) (Bezüglich Arthroskopien und Herzschrittmacherimplantationen gibt es keine einheitlichen Aussagen)
Hohes prozedurales Blutungsrisiko mit Indikation zum „bridging“ entsprechend dem thrombembolischen Risiko (Gering-, Mittel- oder Hochrisikoschema)	Große Gefäßchirurgie (z. B. intestinale Anastomose) Große orthopädische Chirurgie (Hüft-/Kniegelenkersatz, spinale Operationen) Große Tumorchirurgie Gynäkologische Chirurgie (z. B. Gebärmutterhalsbiopsie) Kardiochirurgische Eingriffe (z. B. Herzschrittmacherimplantation, Implantation eines internen Defibrillators, aortokoronare Bypassoperation) Neurochirurgische Eingriffe Nieren-, Prostata- und Blasenoperationen (z. B. Prostatektomie, Blasentumorresektion) Organ- und Muskelbiopsien (z. B. gastrointestinal, bronchial, Leber, Niere, Knochen, Tumor, Prostata) Pleurapunktion Rückenmarknahe Anästhesie

OAK orale Antikoagulation

graphy Study Group (DECREASE)-Projekt [20] beanstandet und dessen Ergebnisse angezweifelt. Anders als in der DECREASE-Studie fand sich in der Perioperative ISchemic Evaluation (POISE)-Studie [21] ein ungünstiges Resultat mit erhöhter Schlaganfall- und Mortalitätsrate. Die Debatte um die perioperative Betablockade ist daher noch nicht beendet, deswegen sollte eine routinemäßige Betablockade vor einer nichtkardialen und nichtvaskulären Operation zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden. Dies betrifft auch Diabetespatienten, die in den Studien mit einem Anteil von ungefähr 30 % vertreten waren.

Die bevorzugten antihypertensiven Substanzen zur Behandlung der Menschen mit Diabetes sind die Hemmstoffe (ACE-Hemmer und Sartane) des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Diese können (stumme) Elektrolytstörungen induzieren, die perioperativ relevant sind. Daher sind präoperativ entsprechende Laborkontrollen notwendig. Dies gilt auch für Diuretika. Unter diuretischer Therapie kann der zusätzliche Flüssigkeitsverlust bedeutend sein, insbesondere unter hoher Dosierung. Wenn RAAS-Hemmer, Diuretika und andere antihypertensive Substanzen (z. B. Kalziumantagonisten) zur Operation abgesetzt werden, müssen der erneute Beginn der Applikation und die Dosierung dieser Substanzen post-

operativ der aktuellen Blutdruck- und Elektrolytsituation angepasst werden.

Postoperative Blutdruckanstiege können auch schmerz- oder angstinduziert auftreten und sind evtl. besser mit einer adäquaten Schmerzmedikation bzw. anxiolytisch zu behandeln.

Antikoagulation und Plättchenaggregationshemmung

Bei Menschen mit Diabetes sind sowohl das Thrombembolie- als auch das Blutungsrisiko erhöht. Dabei ist die venöse Thrombembolie (VTE) die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung nach Myokardinfarkt und Schlaganfall [22].

Antikoagulation

Bei der Unterbrechung der oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) vor Operationen oder Interventionen ist die subkutane Applikation von niedermolekularen Heparinen (NMH) in halbtherapeutischer, therapeutischer, zunehmend auch prophylaktischer Dosierung (sog. „bridging“, [23, 24]) eine etablierte Alternative zur kontinuierlichen i. v. Infusion von nichtfraktioniertem Heparin (UFH). Die entscheidenden Vorteile beim Einsatz von NMH gegenüber der Gabe von UFH liegen v. a. in der besseren Dosis-Wirkungs-Beziehung und somit einer optimierten Steuerbarkeit, aber auch in einem re-

duzierten labortechnischen Monitoring. Dies sind wichtige Voraussetzungen für eine ambulante Patientenführung.

Es gibt interventionelle Prozeduren und operative Eingriffe, bei denen ein „bridging“ nicht angezeigt ist. Eine präoperative Umstellung von nicht-VKA-oralen Antikoagulanzen (NOAK) auf NMH ist jedoch nach aktueller Datenlage nicht empfehlenswert [25–27].

In Deutschland sind die Empfehlungen zur überlappenden Antikoagulation von Patienten mit VKA in den aktuellen Leitlinien der DGK (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie) und der DEGAM (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin) aufgeführt [28, 29].

Die Entscheidung, welche interventionelle Antikoagulation indiziert ist, hängt von der Gefahr thrombembolischer Ereignisse oder von Rezidiven (Tab. 2) sowie dem individuellen und interventionsbedingten Blutungsrisiko (Tab. 3) ab. Deshalb muss in jedem Fall eine strenge, individuelle Risiko-einschätzung erfolgen. Dabei sind zahlreiche Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten gegenüber einer OAK (orale Antikoagulation) mit VKA und dem alternativen Einsatz von NMH (Certoparin, Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin, Reviparin, Tinzaparin) zu beachten.

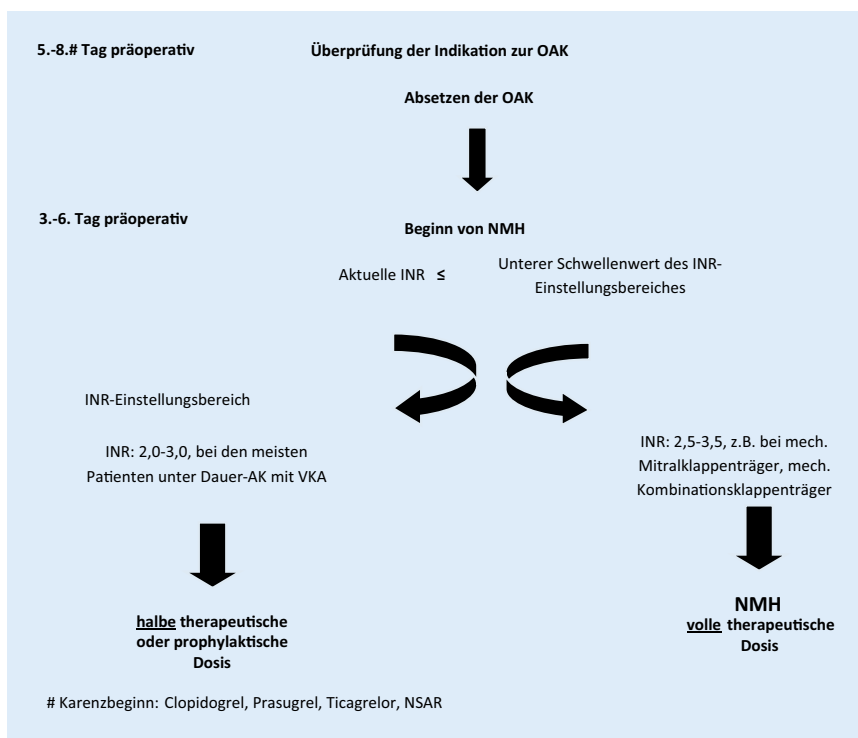


Abb. 1 ▲ Algorithmus zum präoperativen „bridging“, AK Antikoagulation, INR, „international normalized ratio“, NMH niedermolekulares Heparin, NSAR nichtsteroidales Antirheumatikum, OAK orale Antikoagulation, VKA Vitamin-K-Antagonist. (Mod. nach [24–30])

Eine Umstellung der gerinnungshemmenden Medikation kann insbesondere auch bei Menschen mit Diabetes mit erhöhten Blutungs- bzw. thromboembolischen Risiken einhergehen. Deshalb ist eine ausführliche und gut dokumentierte Aufklärung des Patienten unverzichtbar. Ziel sollte es sein, die orale Antikoagulation so kurz wie möglich zu unterbrechen.

Präoperatives Vorgehen. Zunächst wird in interdisziplinärer Absprache und unter Berücksichtigung des individuellen Blutungs- und Thromboembolierisikos eine Ziel-INR (INR: „international normalized ratio“; Quick-Wert) festgelegt. Anschließend erfolgt die Terminierung des Eingriffs mit einem exakten Zeitplan einschließlich der Festlegung der Dosis des niedermolekularen Heparins [27–31]. Bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz wird die wiederholte Bestimmung des Anti-Faktor-Xa-Spiegels empfohlen, ggf. muss die NMH-Dosis reduziert werden, insbesondere bei Verwendung von bei Niereninsuffizienz kumulierenden NMH [32, 33]. Diese Laborwerte werden abhängig von der Art und Schwere

des Eingriffs durch andere Parameter ergänzt.

Nach Absprache des Interventionszeitpunkts und Definition der Ziel-INR für den Elektiveingriff wird die orale Antikoagulation abgesetzt. Der Zeitpunkt des Absetzens hängt vom aktuellen therapeutischen INR-Wert, dem für den Eingriff notwendigen Ziel-INR, der Leberfunktion und den Ernährungsgewohnheiten des Patienten ab. In der Regel werden die OAK mit Phenprocoumon zwischen 7 und 9 Tagen vor dem Eingriff abgesetzt und 2-mal täglich der INR-Wert bestimmt (■ Abb. 1). Das „bridging“ mit NMH wird ab Unterschreiten des unteren INR-Zielwerts (zumeist $INR \leq 2$) notwendig. Dieser Zeitpunkt ist häufig am 2. Tag nach Absetzen von Phenprocoumon erreicht [26, 28–31]. Bei Patienten, die sich mit ihrer OAK im unteren therapeutischen Bereich oder sogar darunter befinden, könnte die NMH-Gabe auch früher erforderlich werden.

Die subkutane Applikation von niedermolekularem Heparin in der zuvor festgelegten Dosis (Prophylaxe: halb- oder volltherapeutische Dosis) erfolgt

bis zum Erreichen des für den Eingriff erforderlichen INR-Zielwerts (zumeist $>1,5$) bis 12–24 h vor der Intervention. Bei eingeschränkter Nierenfunktion, insbesondere bei Patienten über 70 Jahre, werden für einzelne NMH Dosisreduktionen empfohlen [32, 33]. Eine einmal täglich applizierte volltherapeutische Dosis eines niedermolekularen Heparins, z. B. 1-mal täglich 10.307 IE Anti-Xa-Reviparin oder 200 IE Anti-Xa-Dalteparin/kgKG (KG: Korporgewicht) oder 175 IE Anti-Xa-Tinzaparin/kgKG usw., verlangt stets einen 24-stündigen Abstand zur Operation [30, 31], eine halbtherapeutische NMH-Dosis kann einen präoperativen 12- bis 24-stündigen Abstand erforderlich machen. Wenn NMH in der Prophylaxedosis (3436 IE Anti-Xa/0,6 ml) zum Einsatz kommen, kann die letzte Gabe bis zu 12 h präoperativ verabreicht werden [27–29].

Eine orale Vitamin-K-Applikation ist nur dann einen Tag präoperativ notwendig, wenn trotz rechtzeitiger Unterbrechung der VKA-Gabe und normaler Vitamin-K-Aufnahme des Patienten die $INR > 1,5$ liegt [27–31].

Am Morgen des Interventions- bzw. Operationstages wird kein NMH appliziert.

Postoperatives Management. Der Beginn der postoperativen Gabe von Antikoagulanzen sollte von der Blutungsneigung und der Größe der Wundfläche abhängig gemacht werden und erfordert die Rücksprache mit dem Operateur. Frühestens 8 h nach der Operation, sofern diese komplikationslos verlaufen und die Hämostase erreicht ist, kann die Antikoagulation wieder aufgenommen werden, zumeist mit einem NMH in Hochrisikoprophylaxedosis. Hierunter versteht man die Dosis an NMH, die zur Thromboseprophylaxe nach Hochrisikoeingriffen eingesetzt werden sollte. Zu derartigen Hochrisikoooperationen für eine postoperative Thrombose zählen endoprothetische und onkochirurgische Operationen. Als beispielhafte Dosierungen kommen in Frage: Certoparin 1-mal 3000 IE, Dalteparin 1-mal 5000 IE, Enoxaparin 1-mal 40 mg (4000 IE) oder Fraxiparin 1-mal 2850 IE, ab dem 3. Tag 1-mal 5700 IE (jeweils Anti-FXa-Einheiten). Bei hohem

OP und...	Prozedere	Ausnahme	Prozedere mit Ausnahme
ASS (Primärprophylaxe)	STOPP von ASS		
ASS (Sekundärprophylaxe)	Fortführung von ASS	Hochrisikoeingriffe (z.B. Neurochirurgie, Körperhöhleneingriffe)	STOPP von ASS (Wiederbeginn ≤ 24 h)
ASS + P2Y-Hemmer in kardiovaskulären Hochrisikopatienten (z.B. Stent DES < 12 Monate Kritische Stenosen)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Elektiveingriff: Verschieben bis kombinierte PH nicht mehr notwendig 2. Semielektiv: Fall zu Fall 3. Akut-OP: -ASS/P2Y-Hemmer weiter -Antifibrinolytika, DDAVP + TK in Bereitschaft 	Hochrisikoeingriffe (z.B. Neurochirurgie, Körperhöhleneingriffe)	Fortführung von ASS + STOPP von P2Y-Hemmer (5 (7) Tage vorher), dafür kurzwirkende GPIIb/IIIa-Antagonisten

Abb. 2 ▲ Gemeinsame Empfehlung der GTH/deÖGARI/ESC hinsichtlich DAPT bei operativen Eingriffen, ASS Azetylsalicylsäure, DAPT duale antithrombozytäre Therapie, DDAVP 1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin, DES „drug eluting stent“ ESC „European Society of Cardiology“, GP Glykoprotein, GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V., ÖGARI Österreichische Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin, OP Operation, P2Y Adenosinphosphatrezeptor [45]

Blutungsrisiko kann auch für den Operationstag eine noch niedrigere Dosis gewählt werden, um dann am 1. Tag postoperativ auf die einmal tägliche Hochrisikoprophylaxedosierung zu steigern.

Ab dem zweiten postoperativen Tag wird wie vor der Intervention weiterbehandelt (NMH in prophylaktischer, halb- oder volltherapeutischer Dosierung s. c.), wenn keine akutes Blutungsrisiko besteht. Nach Eingriffen mit einem hohen Blutungsrisiko ist für den Operationstag auch eine niedrigdosierte Thrombolyseprophylaxe mit UFH in vielen chirurgischen Kliniken etabliert, da diese für den Fall erhöhter, evtl. revisionsbedürftiger Blutverluste eine vollständige Antagonisierbarkeit mit Protaminchlorid bzw. -sulfat bietet [34–36].

Der Zeitpunkt, an dem wieder auf OAK umgestellt wird, hängt von der Art und Schwere des Eingriffs, dem postinterventionellen Blutungs- bzw. Reoperationsrisiko, dem Vorhandensein rückenmarknaher Schmerzkatheter (Peridural-katheter) und dem klinischen Verlauf ab. Die Therapieumstellung sollte jedoch möglichst rasch erfolgen.

Der Wiederbeginn der Vitamin-K-Antagonisten-Gabe sollte mit niedrigen Dosen unter Fortführung der NMH-Applikation eingeleitet werden. Wird der untere INR-Sollwert, meist $\text{INR} \geq 2,0$,

an mindestens 2 aufeinanderfolgenden Tagen überschritten, kann das NMH abgesetzt werden.

Plättchenaggregationshemmung

Insbesondere Patienten mit stattgehabtem akutem Koronarsyndrom (ACS) sind bezüglich des Auftretens erneuter ischämischer Ereignisse gefährdet. Bei diesen mit ASS und einem ADP-Rezeptor-Blocker (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor [ADP: Adenosindiphosphat]) indiziert [37–39] und zugelassen [40–42].

In die Entscheidung zum perioperativen Vorgehen fließen sowohl patientenseitige als auch mit der operationsassoziierte Risikofaktoren für Blutungen und ischämische Komplikationen ein. Alle beteiligten Ärzte sollten das Risiko einer Stentthrombose bzw. eines perioperativen Myokardinfarkts gegen das einer operativ bedingten Blutung abwägen [43].

Unabhängig von den Operationen erfolgt die Patientenseitige Risikostratifizierung durch die Erhebung der Anamnese sowie die Betrachtung klinischer Zeichen, der Medikation und der Laborwerte. Viele Faktoren, die das Blutungsrisiko erhöhen, steigern zugleich auch das Ischämierisiko [38, 44]. Beispiele hierfür sind ein höheres Lebensalter und Ko-

morbiditäten wie Diabetes mellitus, Hypertonie und chronische Niereninsuffizienz [38, 44]. Es gibt zwar verschiedene Scores, welche die Risikoabschätzung erleichtern sollen (z. B. $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$ [„congestive heart failure“: 1 Punkt; Hypertonie: 1 Punkt; „age“, über 75 Jahre: 2 Punkte; Diabetes: 1 Punkt; „stroke“: 2 Punkte; „vascular disease“: 1 Punkt; „age“, 65–74 Jahre: 1 Punkt; „sex categorie“, Frauen: 1 Punkt] oder HAS-BLED [Hypertonie: 1 Punkt; abnormale Nieren-/Leberfunktion: je 1 Punkt; Schlaganfall in der Anamnese: 1 Punkt; Blutung in der Anamnese: 1 Punkt; labile INR-Einstellung: 1 Punkt; „elderly“: 1 Punkt; „drugs“, Medikamente/Drogen: je 1 Punkt]), doch keiner davon ist für die perioperative Situation bzw. die Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern validiert [38, 45]. Somit ist die individuelle Abschätzung des Ischämie- und operativen Blutungsrisikos auf Basis der Blutungsanamnese und der chirurgischen Erfahrung essenziell [38, 46].

Im Allgemeinen schätzt der Kardiologe primär das ischämische Risiko ab, während für den Operateur vorrangig das Blutungsrisiko im Vordergrund steht. Letzteres hängt von der Größe der Wundfläche und der Lokalisation des Eingriffs ab. Intrakranielle und Gefäßoperationen sind mit dem höchsten, dermatologische, kosmetische sowie diagnostische Prozeduren mit dem geringsten Blutungsrisiko verbunden [43, 45]. Auch die Art des Eingriffs ist relevant: Rezidivoperationen weisen beispielsweise ein vergleichsweise hohes Blutungsrisiko auf. Bei vielen ambulanten Operationen dagegen handelt es sich um Eingriffe mit einem geringen Blutungsrisiko, die ohne Unterbrechung der DAPT erfolgen können. Bei „großen“ Operationen mit höherem Blutungsrisiko ist ein Pausieren der ADP-Rezeptor-Blocker-Behandlung bei Fortführung der ASS-Monotherapie eine Alternative. Allerdings sollten Thrombozytenfunktionshemmer perioperativ nur nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung pausiert werden. Eine perioperative Überbrückungstherapie mit Heparinen ist bei Patienten unter DAPT kontraindiziert. In Einzelfällen können kurz wirksame Thrombozytenfunktionshemmer eingesetzt werden. Elektive Eingriffe

fe können verschoben werden. Dagegen gibt es bei dringlichen Eingriffen weniger und bei Notfalleingriffen keinen Handlungsspielraum bezüglich der präoperativen Planung [43, 45–48].

Zum perioperativen Umgang mit DAPT existieren weder einheitliche Empfehlungen noch Leitlinien der operativen Fachgesellschaften. Daher muss bei den Betroffenen individuell und entsprechend der Operation nach

- Dringlichkeit,
- Lokalisation,
- Blutungsrisiko und
- Ausmaß der Folgen einer möglichen Blutung

entschieden werden. Der in **Abb. 2** dargestellte orientierende Überblick soll helfen, zügiger zu einer für den Patienten möglichst optimalen Entscheidung zu gelangen [43, 45]. Die beschriebenen Empfehlungen beziehen sich auf die DAPT nach ACS und gelten sowohl für die perioperative als auch die periinterventionelle Phase und wurden unter dem Begriff „perioperativ“ zusammengefasst.

Fazit für die Praxis

- Bei Diabetes ist mit diabetesspezifischen und -assoziierten peri- und postoperativen Komplikationen zu rechnen.
- Zur Risikoreduktion ist prä-, peri- und postoperativ ein strukturiertes, individualisiertes interdisziplinäres Management anzustreben.
- Das Hauptproblem perioperativer Komplikationen aus psychiatrischer Sicht ist das POD.
- Ein präoperatives Absetzen von Psychopharmaka ist im Hinblick auf das POD-Risiko nicht sinnvoll.
- Das perioperative Management bezüglich der kardiovaskulären Medikation bei Diabetes orientiert sich an den Leitlinien der ESC/ESA.
- Die präoperative Einschätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos ist bei hypertensiven Diabetespatienten für Anästhesie und Chirurgie besonders hilfreich.
- Für die Entscheidung, ob und welche interventionelle Antikoagulation

indiziert ist, ist eine individuelle Risikoeinschätzung nötig.

- Bei Umstellung der gerinnungshemmenden Medikation ist eine ausführliche und gut dokumentierte Aufklärung des Patienten unverzichtbar.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. R. Landgraf
Deutsche Diabetes Stiftung
Gaißacher Strasse 18, 81371 München,
Deutschland
ruediger.landgraf@gmx.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. R. Landgraf, V. Klauss, M. Middeke, F. Tretter und J. Koscielny geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Halkos ME, Lattouf OM, Puskas JD et al (2008) Elevated preoperative haemoglobin A1c level is associated with reduced long-term survival after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 86:1431–1437
2. Sampson MJ, Dozio N, Ferguson B et al (2007) Total and excess bed occupancy by age, speciality and insulin use for nearly one million diabetes patients discharged from all English acute hospitals. *Diabetes Res Clin Pract* 77:92–98
3. American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults (2015) Postoperative delirium in older adults: best practice statement from the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg* 220:136–148
4. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS (2014) Delirium in elderly people. *Lancet* 383(9920):911–922
5. Rundshagen I (2014) Postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int* 111(8):119–125
6. Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L et al (2012) Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med* 367:30–39
7. Stransky M, Schmidt C, Ganslmeier P et al (2011) Hypoactive delirium after cardiac surgery as an independent risk factor for prolonged mechanical ventilation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 25(6):968–974
8. Tretter F (Hrsg) (2000) Suchtmedizin. Schattauer, F.K. Verlag, Stuttgart
9. ESC, ESA (2014) Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 35(2):2383–2431

10. Kelm M, Böhm M, Hoffmeister HM, Schächinger V (2014) Pocket-Leitlinie: Nicht-kardiale chirurgische Eingriffe. www.dgk.org. Zugegriffen: 20.03.2017
11. Antoniou GA, Shahin Hajibandeh S, Hajibandeh S et al (2015) Meta-analysis of the effects of statins on perioperative outcomes in vascular and endovascular surgery. *J Vasc Surg* 61:519–532
12. Casadei B, Abuzeid H (2005) Is there a strong rationale for deferring elective surgery in patients with poorly controlled hypertension? *J Hypertens* 23:19–22
13. Knüttgen D, Büttner-Belz U, Gernot A, Doehn M (1990) Unstable blood pressure during anaesthesia in diabetic patients with autonomic neuropathy. *Anästh Intensivther Notfallmed* 25(4):256–262
14. Chang DF, Campbell JR (2005) Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamulosine. *J Cataract Refract Surg* 31:664–673
15. Mancia G et al (2013) ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 31:1281–1357
16. Manolis AJ, Erdine S, Borghi C, Tsioufis K (2010) Perioperative screening and management of hypertensive patients. *Eur Soc Hypertens Sci News* 11:2
17. Middeke M (2008) Arterielle Hypertonie – Arzneimittel-Dosierung am Anfang und Ende einer Therapie. *Ther Umsch* 65(10):577–584
18. London MJ, Hur K, Schwartz GG, Henderson WG (2013) Association of perioperative β -blockade with mortality and cardiovascular morbidity following major noncardiac surgery. *JAMA* 309(16):1704–1713
19. Bouri S, Shun-Shin MS, Cole GD, Mayet J, Francis DP (2014) Meta-analysis of secure randomised controlled trials of β -blockade to prevent perioperative death in non-cardiac surgery. *Heart* 100:456–464
20. Dunkelgrun M, Boersma E, Schouten O et al (2009) Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing noncardiovascular surgery: a randomized controlled trial (DECREASE-IV). *Ann Surg* 249(6):921–926
21. POISE study group (2008) Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 371(9627):1839–1847
22. Encke A, Haas S, Kopp I (2016) Clinical practice guideline: the prophylaxis of venous thromboembolism. *Dtsch Arztebl Int* 113:532–538
23. Blaschke F, Lacour P, Wutzler A et al (2016) Managing periprocedural anticoagulation therapy in patients undergoing device implantation: survey in Germany, Austria and Switzerland. *Acta Cardiol* 71(5):549–556
24. von Heymann C, Koscielny J (2016) Patienten unter oraler Antikoagulation mit VKA oder NOAK – Perioperatives „Bridging“ oder „Switching“? *Anaesth Intensivmed* 57:1–13
25. Beyer-Westendorf J, Ebertz F, Forster K et al (2015) Effectiveness and safety of dabigatran therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost* 113:1247–1257
26. Douketis JD, Healey JS, Brueckmann M, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Fraessdorf M et al (2015) Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RE-LY trial. *Thromb Haemost* 113:625–632

27. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA et al (2012) Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 141:e3265–e3505
28. Hoffmeister HM, Bode C, Darius H et al (2010) Unterbrechung antithrombotischer Behandlung (Bridging) bei kardialen Erkrankungen. Positionspapier. *Kardiologie* 4:365–374
29. Mainz A (2013) „DEGAM S1-Handlungsempfehlung Bridging.“ Leitlinie „Bridging“ – AWMF. Registrierungsnummer: 053-027, Entwicklungsstufe: Federführende Fachgesellschaft(en): Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
30. Spyropoulos AC, Douketis JD, Gerotziapas G et al (2012) Periprocedural antithrombotic and bridging therapy: recommendations for standardized reporting in patients with arterial indications for chronic oral anticoagulant therapy. *J Thromb Haemost* 10:692–694
31. Spyropoulos AC, Douketis JD (2012) How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood* 120:2954–2962
32. Egan G, Ensom MH (2015) Measuring anti-factor xa activity to monitor low-molecular weight heparin in obesity: a critical review. *Can J Hosp Pharm* 68:33–47
33. Hammerstingl COH, Nickenig G (2009) Perioperatives Bridging einer oralen Antikoagulation bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. *Kardiologie* 16:290–294
34. Aren C, Feddersen K, Radegran K (1987) Comparison of two protocols for heparin neutralization by protamine after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 94:539–541
35. Holst J, Lindblad B, Bergqvist D et al (1994) Protamine neutralization of intravenous and subcutaneous low-molecular-weight heparin (tinzaparin, Logiparin). An experimental investigation in healthy volunteers. *Blood Coagul Fibrinolysis* 5:795–803
36. van Ryn-McKenna J, Cai L, Ofosu FA et al (1990) Neutralization of enoxaparin-induced bleeding by protamine sulfate. *Thromb Haemost* 63:271–274
37. Droppa M, Spannagl M, Geisler T (2016) Diabetestypen mit kardiovaskulärer Erkrankung. Fokus Thrombozytenaggregationshemmung. *Diabetologie* 12:49–68
38. Roffi M, Patrono C, Collet JP et al (2016) 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 37:267–315
39. Steg PG, James SK, Atar D et al (2012) ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 33:2569–2619
40. Fachinformation Eficent®. Stand 01/2014
41. Fachinformation Brilique® 90 mg/60 mg. Stand 02/2016
42. Fachinformation Plavix®. Stand 09/2015
43. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD et al (2014) 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 64:e77–e137
44. Tantry US, Bonello L, Aradi D et al (2013) Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. *J Am Coll Cardiol* 62:2261–2273
45. Korte W, Cattaneo M, Chassot PG et al (2011) Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: joint position paper by members of the working group on Perioperative Haemostasis of the Society on Thrombosis and Haemostasis Research (GTH), the working group on Perioperative Coagulation of the Austrian Society for Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care (OGARI) and the Working Group Thrombosis of the European Society for Cardiology (ESC). *J Thromb Haemost* 105:743–749
46. Koscielny J, Rutkauskaite E (2013) Präinterventionelle Änderung der Gerinnungsmedikation. *Viszeralmedizin*. doi:10.1159/000355383
47. Braun O, Erlinge D, Wallén H et al (2015) Clinical recommendations for surgery and bleeding during treatment with oral antiplatelet agents. Developed at the request of the Swedish Society of Cardiology and the Swedish Society on Thrombosis and Haemostasis 2015. www.cardio.se/sites/default/files/Clinical%20recommendations%20oral%20antiplatelet%20agents.pdf. Zugegriffen: 09. März 2016
48. Zeymer U, Koscielny J, von Heymann C et al (2016) Bleeding in patients receiving dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome – significance, prevention and interdisciplinary management. *Dtsch Med Wochenschr* 141:1107–1111

Fachkurzinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS Humalog 100 Einheiten/ml, Injektionslösung in Durchstechflasche [in Patrone/in einem Fertigpen (KwikPen)]. Humalog (Mix25) (Mix50) 100 Einheiten/ml, Injektionslösung [in Patrone/in einem Fertigpen (KwikPen)]. **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG** 2.1 Allgemeine Beschreibung. Humalog (Mix25) (Mix50) ist eine sterile, klare, farblose, wässrige Lösung (weiße, sterile Suspension). 2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung. 1 ml enthält 100 Einheiten (äquivalent zu 3,5 mg) Insulin lispro (über rekombinante DNA hergestellt aus *E. coli*). Jedes Behältnis enthält 10 ml äquivalent zu 1000 Einheiten Insulin lispro. [Jedes Behältnis enthält 3 ml äquivalent zu 300 Einheiten Insulin lispro.] (Humalog Mix25 besteht zu 25 % aus einer Insulin lispro Lösung und zu 75 % aus einer Insulin lispro Protaminsuspension.) (Humalog Mix50 besteht zu 50 % aus einer Insulin lispro Lösung und zu 50 % aus einer Insulin lispro Protaminsuspension.) Jeder KwikPen gibt 1–60 Einheiten in Schritten zu je 1 Einheit ab. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete** Zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosehaushaltes benötigen. Humalog ist ebenfalls angezeigt bei der Ersteinstellung des Diabetes mellitus. Humalog (Mix25) (Mix50) ist angezeigt für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosehaushaltes benötigen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Humalog: Humaninsulin-Analogen mit raschem Wirkungseintritt, ATC Code: A10A B04. Humalog (Mix25) (Mix50) ist eine vorgefertigte Suspension aus Insulin lispro (rasch wirkendes Humaninsulin Analogon) und Insulin lispro Protaminsuspension (intermediär wirkendes Humaninsulin Analogon). ATC Code: A10A D04. **4.3 Gegenanzeigen** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Hypoglykämie. **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile** Humalog: m-Cresol [3,15 mg/ml], Glycerol, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O, Zinkoxid, Wasser für Injektionszwecke. Salzsäure und Natriumhydroxid können für die Einstellung des pH auf 7,0 bis 7,8 verwendet worden sein. Humalog (Mix25) (Mix50): Protaminsulfat, m-Cresol ([1,76 mg/ml]), [(2,20 mg/ml)], Phenol [(0,80 mg/ml)], [(1,00 mg/ml)], Glycerol, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O, Zinkoxid, Wasser für Injektionszwecke. Salzsäure und Natriumhydroxid können für die Einstellung des pH auf 7,0 bis 7,8 verwendet worden sein. **7. INHABER DER ZULASSUNG** Eli Lilly Nederland B. V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande. Rezept-, apothekenpflichtig. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen. Stand: Oktober 2017