

(Labor-)Aspekte der neuen Empfehlungen des ACCP

Einleitung

Saskia Brunner-Agten, Andreas R. Huber

Seit 20 Jahren wird alle 2–4 Jahre eine von Experten zusammengestellte klinisch-praktische Richtlinie zur antithrombotischen und thrombolytischen Therapie verfasst. Diese erscheint nun zum 8. Mal in einem Supplementum des renommierten Journals Chest auf nahezu 1000 Seiten (American College of Chest Physicians, ACCP) [1]. Das Vorgehen ist evidenzbasiert, mittels welchem der Wissensstand aufgrund der Qualität der verschiedenen Studien beurteilt wird. Dabei wird ein Beurteilungssystem gewählt, das auch sonst breit angewendet wird (Tab. 1) [2]. Besondere Rücksicht wird auf die Beurteilung von Nutzen und Risiko sowie auf die methodische Qualität genommen. Grad 1 bedeutet, dass der Nutzen bei positiven Empfehlungen

das Risiko deutlich übertrifft. Grad 2 beinhaltet eine schwächere Nutzen-Risiko-Balance. Mit den Buchstaben A, B und C wird kundgetan, woher die Einschätzung des Grades 1 oder 2 kommt, nämlich ob hohe Qualität an Evidenz, mittelmässige oder gar niedrige Evidenz vorliegt. Um die 7. Herausgabe der Guidelines im Jahre 2004 praxisorientiert für den klinischen Alltag in der Schweiz bekanntzumachen, hat ein Schweizer Expertenpanel im Jahr 2005 in einem Supplementum des Swiss Medical Forum entsprechende Kommentare veröffentlicht [2]. Dies geschah auch dieses Jahr [3–7]. Aufgrund der zahlreichen Kapitel und des immensen Inhalts der vielen Empfehlungen sind die Laboraspekte in den Schweizer Expertenkommentaren verständlicherweiser eher kurz geraten. Aus diesem Grund haben wir beschlossen, einen ähnlichen Schweizer Exper-

tenbericht mit Fokussierung auf die Laboraspekte zu erstellen¹. Im Folgenden werden die für Laboraspekte relevantesten Kapitel kommentiert: Pharmakologie und Management von Vitamin-K-Antagonisten, parenterale Antikoagulantien, perioperatives Management und Management von Blutungen bei Antikoagulation und Thrombolyse.

Wir hoffen, mit diesen Kommentaren das Thema den mehr labororientierten Spezialisten der Schweiz näherzubringen und neben Laboraspekten auch gleichzeitig auf klinische Tatsachen hinzuweisen.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Andreas R. Huber
Kantonsspital Aarau
Zentrum für Labormedizin
Tellstrasse
5001 Aarau
andreas.huber@ksa.ch

Tabelle 1.

Empfehlungen gemäss Konsensus des American College of Chest Physicians (ACCP).

Empfehlungsgrad	Nutzen-Risiko-Verhältnis (Grad 1/2)	Methodische Qualität der Daten, auf die sich die Empfehlungen stützen (A–C)
Grad 1A/2A	Grad 1: Die erwünschten Wirkungen sind deutlich grösser als die unerwünschten (oder umgekehrt)	Konsistente Ergebnisse aus kontrollierten randomisierten Studien ohne wesentliche Einschränkungen
Grad 1B/2B		Konsistente Ergebnisse aus kontrollierten randomisierten Studien mit wesentlichen Einschränkungen oder sehr suggestive Resultate aus observationellen Studien
Grad 1C/2C	Grad 2: Erwünschte und unerwünschte Wirkungen halten sich ungefähr die Waage	Nachweis über mindestens ein kritisches Ereignis aus observationellen Studien, Fallserien oder randomisierten Studien mit Bias

Parenterale Antikoagulantien

Victoria König

In der aktuellen Ausgabe der ACCP Guidelines on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy (8. Ausgabe, 2008) wurden die Kapitel zur Gabe parenteraler Antikoagulantien neu gruppiert. Es scheint am übersichtlichsten, in der Zusammenfassung einerseits die einzelnen Substanzen, andererseits die Indikationen zu behandeln. Genauere Angaben zu spezifischen Labortests sind spärlich.

Unfraktioniertes Heparin (UFH)

Es wurden keine Neuerungen hinsichtlich der Verwendung bzw. des Monitorings von UFH eingeführt. Insgesamt sind UFH in vielen klinischen Situationen therapeutisch von LMWH (low molecular weight heparins) abgelöst [8].

Niedermolekulares Heparin (LMWH)

Als Neuerung fällt auf, dass ein Monitoring des antithrombotischen Effektes dieser Medikamente mittels anti-Xa-Spiegel routinemässig nicht empfohlen wird, ein Monitoring bei Schwan-

geren mit therapeutischer Dosis und bei Blutungen hingegen schon. Eine Dosissteigerung sollte bei Übergewichtigen erfolgen. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von <30 ml/min kann Enoxaparin in halber Dosierung eingesetzt werden. Die Thrombozytenzählung wird mindestens 1-mal wöchentlich, maximal jeden 2. Tag bei Patienten empfohlen, bei denen ein Ri-

¹ Die vorliegenden Kommentare wurden mit einem Teil-sponsoring von der Firma GlaxoSmithKline in uneingeschränkter Weise unterstützt.

siko >1% für heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) besteht (1C) [9].

Fondaparinux

2004 wurde Fondaparinux von der ACCP nur für orthopädische Indikationen empfohlen; 2008 kamen zahlreiche weitere Indikationen dazu (siehe unten) [10].

Allgemeine Empfehlungen für das Medikament zeigen, dass auch hierfür routinemässig kein Monitoring notwendig ist, lediglich in speziellen Situationen. Fondaparinux ist bei Niereninsuffizienten kontraindiziert (Prophylaxe <20 ml/min, Therapie <30 ml/min). Es liegen keine Erfahrungen aus klinischen Studien bei Schwangeren vor. Bei der Anwendung von Fondaparinux in der Schwangerschaft ist daher Vorsicht geboten, insbesondere hinsichtlich eventueller Folgen einer Gerinnungshemmung.

Direkte Thrombininhibitoren

Sowohl für Lepirudin als auch für Desirudin sollte bei Niereninsuffizienten die Dosis reduziert und die Medikamentenwirkung mittels aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT), besser mittels chromogenem Test (Anm. der Autoren), kontrolliert werden (1C). Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz wird von der Gabe dieser Medikamente abgeraten (1C). Die wiederholte Gabe von Lepirudin und Desirudin zur Antikoagulation sollte vermieden werden, da ein Risiko für eine anaphylaktische Reaktion besteht (1C). Patienten, welche für den Übergang zur oralen Antikoagulation (OAK) mit Agratoban behandelt werden, sollten mit Faktor-Xa-Spiegel-Bestimmungen überwacht werden (2C) [1].

Bivalirudin, ein nicht immunogenes Hirudin-Analogon, ist aktuell als Alternative für Heparin bei Patienten mit (bevorstehender) PTCA zugelassen, dies auch bei solchen mit HIT in der Anamnese.

Prävention der venösen Thromboembolien

Patienten, die einen relevanten chirurgischen (offenen gynäkologischen bzw. urologischen) Eingriff erfahren, Patienten mit medizinischen Erkrankungen sowie gewisse Intensivpatienten

sollten prophylaktisch entweder mit LMWH, LDUH (low dose unfractionated heparin) oder Fondaparinux behandelt werden (je 1A). Lediglich bei elektiven orthopädischen Eingriffen, wie dem Einsetzen von Knie- oder Hüftprothese, wird die Thromboseprophylaxe mit LMWH, Fondaparinux oder Vitamin K-Antagonisten (VKA) empfohlen (je 1A). Bei notfallmässigen, traumatologischen Operationen wie hüftnahen Frakturen sollte Fondaparinux vor LMWH oder Vitamin-K-Antagonisten zur Anwendung kommen. Die Prophylaxe sollte hierfür über 35 Tage aufrechterhalten werden.

Bei Patienten fortgeschrittenen Alters mit Niereninsuffizienz, Diabetes Mellitus oder hohem Blutungsrisiko wird für die Thromboseprophylaxe eine Medikamentenspiegelmessung vorgeschlagen.

Therapie der venösen Thromboembolien

Initial sollte die Therapie entweder mit UFH, LMWH oder Fondaparinux über mindestens fünf Tage bis zur 24-Stunden-stabilen INR unter Vitamin-K-Antagonisten-Therapie aufrechterhalten werden (je 1A). Ein Monitoring für die Heparine wird routinemässig nicht empfohlen (1C) [11].

Heparininduzierte Thrombose (HIT)

Ein Thrombozyten-Monitoring ist bei Verwendung von UFH bzw. LMWH (bei 100 Tagen zuvor stattgefundenen UFH-Exposition) vor der ersten Gabe, 24 Stunden danach, alle 2–3 Tage in den Tagen 4–14 empfohlen. Bei schwerem Verdacht auf HIT bzw. nach Bestätigung wird der Abbruch der Heparin-Therapie empfohlen, als Alternativpräparate sollten Danaparoid (1B) > Lepirudin (1C) > Argatroban (1C) > Fondaparinux (2C) = Bivalirudin (2C) eingesetzt werden. Auch vom Gebrauch von LMWH oder VKA wird abgeraten. Wird längerfristig eine OAK in Betracht gezogen, sollten die Nichtheparine bis zur Normalisierung der Thrombozytenzahl und über fünf Tage überschneidend mit dem VKA-INR (INR: International Normalized Ratio) beibehalten werden (1B).

Die Empfehlungen hinsichtlich HIT in speziellen Patientengruppen sind unverändert geblieben [9].

NSTEMI (non ST elevation myocardial infarction)

Empfohlen wird neben der Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern UFH, LMWH, Bivalirudin oder Fondaparinux gegenüber keiner Antikoagulation (1A). Patienten, die einer frühen interventionellen Therapie zugeführt werden, sollten eher UFH als LMWH oder Fondaparinux erhalten (1B). Fondaparinux wird jedoch als First-line-Medikament bei Patienten mit NSTEMI und verspäteter Intervention bzw. konservativer Therapie gewertet, noch vor Enoxaparin (1A), LMWH oder UFH (1B). Wurde vor der PCI bereits ein LMWH oder UFH eingesetzt, sollte dieses auch postinterventionell verabreicht werden. Anders jedoch bei Fondaparinux: Hier sollte bei vorbestehender Therapie während der Intervention zusätzlich ein Bolus eines UFH appliziert werden. Bivalirudin in Kombination mit einem GP IIb/IIIa-Inhibitor hat sich zumindest als «nicht unterlegen» gegenüber der Therapie mit UFH plus GP IIb/IIIa-Inhibitor während der PCI-Intervention bei Patienten mit niedrigem Risiko gezeigt. Bivalirudin mit einem Glycoprotein (GP) IIb/IIIa-Inhibitor bzw. UFH mit einem GP IIb/IIIa-Inhibitor stehen bei Niedrigrisikopatienten während der Intervention zur Verfügung (2B) [2, 12].

STEMI (ST elevation myocardial infarction)

Neben der interventionellen oder fibrinolytischen Therapie werden Aspirin und/oder Clopidogrel als Antithrombotika empfohlen, zusätzlich sollten Antikoagulantien wie UFH, Enoxaparin oder Fondaparinux als Komedikation eingesetzt werden (1A) [2].

Korrespondenz:
Dr. Victoria König
Kantonsspital Aarau AG
Zentrum für Labormedizin
Tellstrasse
5001 Aarau
victoria.koenig@ksa.ch

Pharmakologie und Management von Vitamin-K-Antagonisten

Adriana Méndez, Saskia Brunner-Agten

In diesem Kapitel der ACCP-Richtlinien werden Pharmakologie, antithrombotische Mechanismen, Monitoring und klinische Anwendungen von Vitamin-K-Antagonisten untersucht. Die Empfehlungen stützen sich auf randomisierte klinische Studien sowie auf Beobachtungsstudien. In der Folge werden die Empfehlungen, welche 2004 [13] und 2008 [1] publiziert wurden, verglichen und zusammengefasst.

Therapieeinleitung und Weiterführung der oralen Antikoagulation

Der Beginn einer oralen Antikoagulation (OAK) wird mit einer Initialdosis von 5–10 mg p.o.p.d. für einen oder zwei Tage eingeleitet. Die darauf folgenden Dosen des eingesetzten Präparats sind vom gemessenen INR (International Normalized Ratio) abhängig. Bei gut eingestellten Patienten wird eine Messung des INR mindestens alle vier Wochen empfohlen. Patienten, die noch andere Medikamente, Nahrungsergänzungsmittel oder pflanzliche Präparate einnehmen, müssen engmaschiger überprüft werden. Die häufigsten Einflussfaktoren, die die Wirkung der OAK beeinträchtigen können, zeigt Tab. 2. Ganz besonders zu erwähnen ist die Kombinationstherapie Aspirin und OAK, welche das Blutungsrisiko, unabhängig von der Dosis der beiden Medikamente, erheblich steigert. Einerseits wird die Thrombozytenfunktion beeinträchtigt, andererseits ist das Risiko für medikamentenbedingte gastrische Läsionen, welche das Risiko von gastrointestinalen Blutungen erhöhen, gesteigert. Eine Schweizer Expertengruppe empfahl anlässlich der 2004 erschienenen ACCP-Richtlinien, die nicht routinemässig langfristige Kombination von Warfarin und Aspirin, wenn anderweitig keine Indikation dafür besteht [14]. Unbedingt ist der INR und nicht der Quick für die Einstellung der OAK massgebend. Verschiedene Einflussfaktoren (Alter, Komorbidität u. a.) können die therapeutische Dosis der Cumarine bei oral antikoagulierten Patienten beeinflussen. Vor allem bei älteren Patienten nimmt in der Regel die

Dosis der OAK für die Erhaltungs-therapie ab. Möglicherweise liegt diese Abnahme in der mit zunehmendem Alter eingeschränkten Medikamenten-Clearance. Deshalb empfiehlt sich die Einnahme einer initial tieferen Dosis (≤ 5 mg p.o.p.d.) bei älteren Patienten (>60 J.), welche unterernährt sind, eine leichte Leberinsuffizienz haben oder andere Medikamente (z. B. Amiodaron) zu sich nehmen. Die darauffolgenden Dosen richten sich nach dem gemessenen INR.

Aber auch genetische Faktoren können eine Rolle spielen. Einerseits beeinflussen Varianten (Allele) des VKORC1-Gens (Vitamin K-Reduktase-C1) das Wirkungsziel der Cumarine, andererseits spielen Allele des CYP2C9-Gens (Cytochrom-P450-Hydroxylasen) bei dem Abbau eines grossen Teils des Medikaments eine Rolle [15, 16]. Bisher sind verschiedene Dosialgorithmen entwickelt worden, die neben den bekannten Faktoren (Alter, Geschlecht, Gewicht, aktueller und angestrebter INR, Komedikation) auch die VKORC1- und CYP2C9-Genpolymorphismen für die Ermittlung der nötigen Warfarindosis berücksichtigen (<http://www.warfarindosing.org/Source/Home.aspx>). Allerdings sind bisher nur wenige randomisierte Studien durchgeführt worden, welche den Nutzen einer Untersuchung dieser Allele zeigen

konnten. Die ACCP-Richtlinien von 2008 und der heutige Wissensstand geben Hinweise, die gegen eine pharmakogenetisch basierte Einleitungstherapie der OAK sprechen.

Wir sind der Meinung, dass genetische Untersuchungen bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren in Erwägung gezogen werden können, obschon hierfür bisher nur wenig klinische Evidenzen vorliegen.

Optimaler therapeutischer Bereich und Häufigkeit der Messungen

Der optimale therapeutische Bereich der OAK ist nicht für alle Indikationen und Patienten gleich. Blutungen sind abhängig von der Intensität der Antikoagulation. Eine allgemeingültige Einigung über den optimalen therapeutischen Bereich hat bisher nicht stattgefunden und ist weiterhin Gegenstand von Diskussionen.

In Europa wird ein höherer therapeutischer Bereich (INR 3 ± 5) bei Patienten mit Starr-Edwards-Klappe, Kippscheiben-Klappen und 2-Flügel-Klappen in Mitralposition in Kombination mit einem Thrombozytenaggregationshemmer empfohlen. Allerdings ist dieses Thema auch Gegenstand von Diskussionen und es ist gut möglich, dass neue Studien zeigen, dass ein tieferer therapeutischer Bereich ausreicht, um thromboembolische Ereignisse

Tabelle 2.
Einflussfaktoren der OAK.

Gruppe	Faktoren
Vitamin-K-haltige Nahrungsmittel	Grünkohl, Spinat, Broccoli, Frühlingszwiebeln, Erbsen, Spargel, Grüntee, Kaffee, Leber, Milch, Käse, fermentierte Sojaprodukte, Kopfsalat
Alter, Komorbidität und akute Erkrankungen	– Zunahme der Sensitivität mit zunehmendem Alter (ältere Patienten brauchen i. d. R. eine kleinere Dosis) – Lebererkrankungen (Leberzirrhose, unklare Transaminasen-Erhöhung) – Kardiovaskuläre Erkrankungen (Herzinsuffizienz) – Renale Insuffizienz – Akutes Fieber, Diarrhoe
Komedikation	– Hemmer der CYP (z. B. Amiodarone) – Induktoren der CYP (z. B. HMG CoA Reduktase-Inhibitor) – Hemmer der intestinalen Vitamin-K-Produktion (Antibiotika wie z. B. Sulfonamide, Metronidazole) – Antimykotikum (Ketoconazol, Fluconazole, Itraconazole usw.)
Pharmakogenetik	– Verdacht auf VKORC1- und CYP2C9-Polymorphismen – Asiaten brauchen eine niedrige, Afrikaner eine hohe Cumarindosis

bei diesen Patienten zu vermeiden. Die Amerikaner empfehlen aufgrund durchgeführter Studien, die zeigten, dass Patienten mit höheren INR (3,0–4,5) ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen, aktuell einen therapeutischen INR-Bereich zwischen 2,0 und 3,0.

Für die meisten Indikationen liegt der therapeutische INR-Bereich zwischen 2,0–3,0. Einerseits ist es wichtig, den therapeutischen Bereich für den Patienten zu finden, andererseits muss das Ziel rasch erreicht werden und konstant bleiben.

Während des Spitalaufenthalts wird der INR täglich kontrolliert, mit Beginn am zweiten oder dritten Tag nach eingeleiteter Therapie und bis der therapeutische Bereich erreicht ist. Danach sollten die Messungen während 1–2 Wochen 2–3 Mal wöchentlich je nach Wert durchgeführt werden. Bei stabilen Werten kann die Frequenz der Messungen auf 4-wöchentliche Abstände ausgedehnt werden.

Management von nicht-therapeutischem INR mit und ohne Blutungen

Schwankungen der INR-Messungen kommen relativ häufig vor. Die Ursachen dafür sind vielfältig (Tab. 3) und müssen in jedem Fall, je nach Situation, berücksichtigt werden.

Die ACCP-Richtlinien empfehlen folgendes Vorgehen im Falle von nicht therapeutischem INR mit oder ohne Blutungsanzeichen:

- Bei Patienten mit einem INR oberhalb des therapeutischen Bereichs, aber <5 ohne oder mit unbedeutender Blutung, muss die Dosis reduziert oder weggelassen werden. Der INR muss häufig gemessen und die Therapie wieder aufgenommen werden, sobald sich der INR erneut im therapeutischen Bereich befindet (Grad 1C).
- Bei Patienten mit einem INR $\geq 5,0$

aber <9,0 und ohne Blutung wird empfohlen, die nächsten 1–2 Dosen wegzulassen, häufige INR-Messungen durchzuführen und die Therapie, wenn sich der INR erneut im therapeutischen Bereich befindet (Grad 1C), wieder aufzunehmen. Alternativ kann Vitamin K p.o. (1–2,5 mg) eingesetzt werden, vor allem wenn das Blutungsrisiko beim Patienten erhöht ist (Grad 2A). Wenn die Wirkung schneller und effektiver aufgehoben werden muss (z. B. bei dringendem Eingriff), wird eine Vitamin-K-Dosis von 5 mg p.o.p.d. empfohlen. Erwartet wird eine INR-Reduktion innerhalb von 24 h.

- Bei Patienten mit INR ≥ 9 und unbedeutender Blutung muss die OAK gestoppt werden und eine Gabe von höheren Vitamin-K-Dosen (2,5–5,0 mg p.o.p.d.) wird empfohlen (Grad 1B). Der INR muss häufiger gemessen und wenn nötig müssen weitere Dosen von Vitamin K verabreicht werden. Die OAK kann wieder aufgenommen werden, wenn sich der INR erneut im therapeutischen Bereich befindet.

- Bei Patienten mit schwerwiegender Blutung und erhöhtem INR (unabhängig vom Ausmass der Erhöhung) muss die OAK gestoppt werden. Es empfiehlt sich eine i.v.-Gabe von Vitamin K, ergänzt durch Prothrombinkomplex-Konzentrat, Plasma (FFP) oder Faktor VIIa, abhängig von der Notfallsituation. Die Gabe von Vitamin K kann alle 12 h wiederholt werden (Grad 1C).

- Bei Patienten mit bedrohlicher Blutung und erhöhtem INR (z. B. intrakranielle Blutung) muss die Therapie gestoppt werden. Es empfiehlt sich auch hier die Gabe von Prothrombinkomplex-Konzentrat, FFP oder Faktor VIIa, ergänzt mit Vitamin-K-Infusion (Grad 1C).

- Bei Patienten mit erhöhtem INR wird empfohlen, Vitamin K per os und nicht subkutan zu verabreichen (Grad 1A), da die subkutane Wirkung weniger genau voraussehbar ist und verzögert eintreten kann.

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Phenprocoumon (Marcoumar®) und dem damit verbundenen länger stabilen therapeutischen Bereich wird die Anwendung dieses Medikaments hierzulande vorgezogen. Bei entgleiseter OAK empfehlen wir den Einsatz von Vitamin K, sobald der INR ≥ 5 erreicht ist, unabhängig davon, ob eine Blutung vorliegt oder nicht.

Therapeutischer Bereich beim Antiphospholipid-Syndrom

Die im Jahr 2004 abgegebenen Empfehlungen haben sich im Vergleich zum Jahr 2008 nicht wesentlich verändert. Nach wie vor wird bei Patienten mit diagnostiziertem Antiphospholipid-Syndrom und ohne zusätzliche Risikofaktoren ein INR-Bereich zwischen 2,0–3,0 empfohlen. In der Zwischenzeit hat sich die medizinische Evidenz verbessert, sodass ein Upgrade der Empfehlungen von Grad 2B auf 1A vorgenommen werden konnte. Bei Patienten mit rezidivierenden Thrombosen und Werten im therapeutischen Bereich wird ein Ziel-INR von 3,0 (Range: 2,5–3,5) empfohlen (Grad 2C).

Management der OAK

Die Empfehlungen aus dem Jahr 2004 bezüglich Management der OAK basieren auf einem systematischen, koordinierten Modell, welches die Schulung des Patienten, die systematische Testung, die Verlaufskontrolle und eine gute Patientenkommunikation beinhalten. Auf eine Empfehlung bezüglich Selbstkontrolle der OAK haben die Richtlinien 2004 aufgrund der damaligen Evidenz verzichtet. In den neuen Richtlinien wurde diese Möglichkeit eingebaut. Sie wird bei Patienten empfohlen, welche für eine Selbstkontrolle in Frage kommen (Grad 2B).

Korrespondenz:
Dr. med. Adriana Méndez
Zentrum für Labormedizin
Kantonsspital Aarau
Tellstrasse
5001 Aarau
adriana.mendez@ksa.ch

Tabelle 3.
Ursachen für Schwankungen der INR-Messungen.

1. Ungenauigkeit der Messung
2. Änderung der Vitamin-K-Zufuhr
3. Änderung der Vitamin-K- und/oder Medikamentenresorption
4. Änderung des Medikamentenmetabolismus
5. Änderung des Metabolismus/der Synthese der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren
6. Interaktion mit anderen Medikamenten
7. Non-Compliance

Perioperatives Management von Patienten mit antithrombotischer Therapie

Anita Gähler, Wolfgang Korte

In der neusten Ausgabe der ACCP-Richtlinien zur antithrombotischen und thrombolysierenden Therapie ist, im Gegensatz zur letzten Ausgabe (2004), dem perioperativen Management ein eigenes Kapitel gewidmet. Es hat das Ziel, das perioperative Management von Patienten mit oraler Antikoagulation resp. Thrombozytenaggregationshemmern zu besprechen.

Patienten mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA)

ACCP: In den USA wird vor allem das Warfarin aus der Gruppe der Acenocoumarole als orales Antikoagulans gebraucht. Die ACCP empfehlen, das Medikament 5 Tage vor einer Operation zu stoppen (1C).

Kommentar: Die in der Schweiz gebräuchlichen VKA Sintrom® (Acenocoumarol) und Marcoumar® (Phenprocoumon) unterscheiden sich in der Pharmakokinetik. Die Zeit bis zur Normalisierung des INR beträgt unter Acenocoumarol 2–3 Tage und unter Phenprocoumon 4–10 Tage. Bei kleineren Eingriffen kann je nach angestrebtem INR eine kürzere Unterbrechung genügen, falls eine Aussetzung notwendig ist (siehe unten).

ACCP: Falls der INR 1–2 Tage vor der Intervention erhöht ist ($\geq 1,5$), empfiehlt die ACCP, Vitamin K in tiefer Dosis (1–2 mg) zu geben (2C).

Kommentar: Die Reaktion des INR auf die Vitamin-K-Gabe ist schwer voraussehbar.

ACCP: Postoperativ kann die VKA unter Berücksichtigung der chirurgischen Hämostase frühestens 12–24 Stunden nach der Intervention wieder aufgenommen werden (1C).

Kommentar: Weitere Faktoren wie Art der Operation, Blutung während der Operation, Folgen von möglichen Blutungen an der jeweiligen Operationsstelle, Risiko einer Reoperation, Gabe weiterer Medikamente wie Aspirin oder Clopidogrel und Indikation der VKA-Gabe sollten in die Entscheidung für den Zeitpunkt der Wiederaufnahme einfließen.

ACCP: Bei Patienten mit mechani-

schen Herzklappen, Vorhofflimmern, venösen Thromboembolien oder hohem Risiko für thromboembolische Ereignisse (TE) schlägt die ACCP eine Überbrückung der Antikoagulation mit einer therapeutischen Dosis LMWH s.c. oder UFH i.v. vor (1C). Die Therapie mit LMWH ist vorzuziehen (2C). Bei moderatem Risiko wird eine therapeutische Dosis LMWH s.c. oder UFH i.v. oder LMWH in prophylaktischer Dosierung empfohlen (2C). Auch hier wird die Therapie ebenfalls mit LMWH s.c. (therapeutische Dosis) vorgezogen (2C). Bei Patienten mit niedrigem Risiko für TE kann LMWH s.c. in prophylaktischer Dosierung gegeben werden; eventuell wird gar keine Therapie benötigt (2C).

Kommentar: Bei einer überbrückenden Therapie (Bridging) muss immer das thromboembolische Risiko des Patienten gegenüber einem möglichen Blutungsrisiko abgewogen werden, welches durch die Art der Operation, den Operationsort, zusätzliche Medikamente sowie individuelle Faktoren des Patienten beeinflusst wird, sodass sich die Entscheidungsfindung nach der potentiellen Morbidität und Mortalität bei Auftreten von Komplikationen richten sollte.

Indikation einer Bridging-Antikoagulation

ACCP: Ein Bridging mit LMWH s.c. wird dem UFH i.v. vorgezogen. Die Therapie mit LMWH wird als mindestens so effektiv und sicher, wenn nicht sogar sicherer als UFH i.v. eingestuft. Zudem ist aus Kostengründen (ambulantes Setting) einer Therapie mit LMWH der Vorzug zu geben (1C). Bei Patienten mit therapeutischer Dosierung von LMWH s.c. sollte die letzte Dosis mit nur 50% der vollen Dosis nicht später als 24 Stunden vor dem Operationstermin verabreicht werden (1C); bei Patienten mit therapeutischen Dosen von UFH i.v. muss das Medikament 4 Stunden vor Operationsbeginn gestoppt werden (1C).

Kommentar: Die Entscheidung für ein ambulantes oder stationäres Setting hängt von der jeweiligen Krankheitssituation des Patienten ab und schliesst den Allgemeinzustand, Komorbiditäten usw. mit ein. Bei der Entscheidung für den Einsatz von LMWH

oder UFH müssen zudem Faktoren wie Niereninsuffizienz, individuelles Blutungsrisiko usw. mit einfließen. Auch hängen der Zeitpunkt und die Dosis der letzten Gabe von der Anästhesieart ab (regionale vs. Allgemein-anästhesie). Der Vorteil der LMWH gegenüber dem UFH ist die einfachere Handhabung, sodass kein routinemässiges Monitoring nötig und ein ambulantes Setting möglich ist. Es besteht zudem ein geringeres Risiko für die Induktion von Antikörpern gegen Heparin/PF4-Komplexe und der damit assoziierten HIT. Die 12-stündliche LMWH-Dosierung kann bei Niereninsuffizienz oder bei Unklarheiten über den zeitlichen Ablauf der geplanten Intervention sinnvoll sein.

Wiederaufnahme der Bridging-Antikoagulation

ACCP: Die ACCP empfiehlt bei kleineren Interventionen die Aufnahme des therapeutisch dosierten LMWH s.c. postoperativ nach 24 Stunden (resp. am ersten postoperativen Tag), sofern die Hämostase adäquat ist (1C). Bei grossen Operationen bzw. hohem Blutungsrisiko sollte die Wiederaufnahme mit LMWH s.c. oder UFH i.v. (LMWH werden den UFH gleichgesetzt) individuell entschieden werden. Unter Umständen sollte die Wiederaufnahme der Therapie erst nach 48–72 Stunden postoperativ oder noch später, je nach Blutung bzw. Blutungsrisiko, erfolgen.

Kommentar: Neuere Studien postulieren, dass ohne Erhöhung des Blutungsrisikos das Bridging postoperativ bereits nach 6–12 Stunden wieder aufgenommen werden kann. In der Regel kann LMWH s.c. eingesetzt werden. Bei grossen, komplizierten Operationen mit möglichen Revisionsoperationen kann die Gabe von UFH i.v. sinnvoll sein. Die Vorteile sind eine kürzere Halbwertszeit (gegenüber LMWH s.c.) und die Möglichkeit, das UFH vollständig mit Protamin antagonistieren zu können. Bei Hochrisikosituationen für thromboembolische Ereignisse kann die Gabe von UFH i.v. aus pharmakokinetischen Erwägungen (schnellerer Wirkungseintritt und Effizienz als LMWH s.c.) sinnvoll sein, auch wenn es dafür keine Daten gibt.

ACCP: Prinzipiell wird bei überbrückender Therapie mit LMWH das routinemässige Monitoring mittels Anti-Xa-Aktivität nicht empfohlen.

Kommentar: In gewissen Situationen, z. B. bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Adipositas bzw. unklarem zeitlichem Verlauf der Operation, kann ein Monitoring erforderlich sein.

Patienten mit Thrombozytenaggregationshemmertherapie

ACCP: Wenn ein Anhalten der Thrombozytenaggregationstherapie bei einem Patienten indiziert ist, soll die Therapie 7–10 Tage präoperativ gestoppt werden (2C). Eine Therapie mit Aspirin oder Clopidogrel soll 24 Stunden (erster postoperativer Tag) nach der Operation wieder aufgenommen werden, sofern eine adäquate Hämostase besteht (2C). Ein Routinemonitoring mit Plättchenfunktionsassays wird nicht empfohlen. (2C).

Nur für Patienten, welche kein hohes Risiko für kardiale Ereignisse haben, wird ein Stoppen der Thrombozytenaggregationshemmer empfohlen.

Für Patienten mit hohem Risiko für kardiale Ereignisse (für Patienten mit koronaren Stents gelten spezielle Empfehlungen) mit geplanter nicht-kardialer Operation wird ein Weiterführen der Aspirintherapie peri- und postoperativ (2C), bei Therapie mit Clopidogrel das Absetzen der Therapie wenigstens 5 Tage (besser 10 Tage) vor der Operation (2C) und bei geplanter Bypass-Operation (CABG) die Weiterführung der Aspirintherapie empfohlen (1C). Sollte das Aspirin trotzdem abgesetzt worden sein, sollte die Therapie 6–48 Stunden nach der CABG-Operation erneut aufgenommen werden (1C). Clopidogrel sollte bei Patienten mit geplanter CABG-Operation 5 Tage (besser 10) vor dem Eingriff abgesetzt werden. (1C).

Ebenfalls sollte bei geplanter PCI die Aspirintherapie fortgesetzt werden. Falls Clopidogrel ausgesetzt worden ist, sollte die Therapie unmittelbar nach der PCI mit einer Sättigungsdosis von 300–600 mg wieder aufgenommen werden (2C)

Bei implantierten Bare Metal koronaren Stents mit unumgänglicher Operation in den ersten sechs Wochen nach der Implantation sollten Aspirin und

Clopidogrel weitergeführt werden (1C). Bei implantierten Drug Eluting koronaren Stents sollte bei einer Operation in den ersten 12 Monaten nach der Implantation die Aspirin- und Clopidogrel-Therapie weitergeführt werden.

Bei Patienten mit einem koronaren Stent, bei denen die Thrombozytenaggregationshemmer abgesetzt wurden, wird kein routinemässiges Bridging mit UFH, LMWH, direkten Thrombininhibitoren oder Gp IIb/IIIa-Inhibitoren empfohlen (2C).

Kommentar: Die Diskussion rund um die Risiken des routinemässigen präoperativen Absetzens von Thrombozytenaggregationshemmern bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen wird seit einiger Zeit geführt. Neuere Daten zeigen, dass ein routinemässiges Absetzen dieser Medikamente bei bestimmten Patientengruppen postoperativ zu erhöhter Morbidität/Mortalität führen kann (relative Risikoerhöhung bei Hochrisikopatienten: bis 90-fach). Die ACCP legt in ihren neuen Empfehlungen wichtige Leitlinien dazu fest. Es wird empfohlen, ein Assessment des entsprechenden Patienten bezüglich kardiovaskulärer Risikosituation sowie Blutungsrisiko bei einer geplanten Operation durchzuführen. So wird z. B. bei neurochirurgischen Operationen (zerebrale oder spinale Eingriffe), bei welchen schon eine kleine Blutung schwerste Folgen nach sich ziehen kann, empfohlen, Clopidogrel wie auch Aspirin abzusetzen. Bei Patienten mit koronaren Stents steigt das Risiko einer Rethrombose, je früher die Thrombozytenaggregationshemmer abgesetzt werden. Bei Drug Eluting Stents ist das Risiko in den ersten 6 Monaten stark erhöht; Daten jenseits der 6 Monate gibt es nur spärlich. Bei unumgänglichen Operationen wird das Fortführen von Aspirin/Clopidogrel empfohlen (ausser bei neurochirurgischen und Augenhintergrundoperationen), wobei die zeitliche Limitierung mit der 12-Monatsgrenze schlecht belegt, aber vertretbar ist.

Bei Hochrisikopatienten mit kritischen Stenosen in allen relevanten arteriellen Stromgebieten wird empfohlen, die Fortführung der Aspirin- und Clopidogrelgabe selbst bei (vertretbar) erhöhtem Blutungsrisiko in Betracht zu ziehen. Wird das Blutungsrisiko als

zu hoch eingeschätzt, kann eine Unterbrechung der Clopidogrelgabe bei Fortführen des Aspirins mit einem Bridging perioperativ mit kurzwirksamen Gp IIb/IIIa-Antagonisten i.v. in Frage kommen. Als Alternative dazu kann beim Fortführen von Aspirin und Clopidogrel die intraoperative Gabe von Tramexansäure in Betracht gezogen werden.

Patienten mit antithrombotischer Therapie bei zahnmedizinischen, dermatologischen oder ophthalmologischen Eingriffen

ACCP: Bei kleineren zahnmedizinischen oder dermatologischen Eingriffen sowie Kataraktoperationen wird die Weiterführung der VKA wie Aspirin empfohlen, da das thromboembolische Risiko höher eingeschätzt wird als das Blutungsrisiko.

Kommentar: Bei allen Eingriffen gilt, prinzipiell das Risiko einer Blutung vs. ein thromboembolisches oder kardiovaskuläres Ereignis abzuwägen. Bei Gabe von Clopidogrel wird empfohlen, das individuelle Risiko eines kardialen Ereignisses gegenüber dem Blutungsrisiko abzuwägen. Bei «frisch implantierten» (siehe oben) koronaren Stents soll Clopidogrel nicht abgesetzt werden. Die INR-Bestimmung bei VKA kann präinterventionell empfohlen werden, damit eine Überantikoagulation ausgeschlossen werden kann.

Patienten mit antithrombotischer Therapie bei dringendem chirurgischem oder anderem invasivem Eingriff

ACCP: Bei Patienten mit VKA empfiehlt die ACCP die Gabe von niedrig dosiertem Vitamin K (2,5–5,0 mg) i.v. oder p.o. (1C); falls ein kurzfristigeres Aufheben der VKA nötig ist, wird die Gabe von Fresh Frozen Plasma oder eines Prothrombinkomplex-Konzentrats zusätzlich zur Gabe eines niedrig dosierten Vitamin K empfohlen.

Kommentar: Wir bevorzugen die Gabe von Prothrombinkomplexkonzentraten.

ACCP: Für Patienten mit Aspirin und/oder Clopidogrel wird bei einer Blutung die intraoperative Gabe von Thrombozytenkonzentraten und eventuell anderen prohämostatischen Agenzien empfohlen.

Kommentar: Die frühzeitige Gabe von Thrombozytenkonzentraten bei intraoperativen Blutungen sollte in einer solchen Situation erste Wahl sein. Das weitere Management richtet

sich nach dem Ansprechen auf die Therapie, dem Blutungsort, der Operation (vulnerables Gebiet, z. B. zerebral) und dem weiteren intra- wie postoperativen Verlauf.

Korrespondenz:

PD Dr. Wolfgang Korte
Insitut für Klinische Chemie und Hämatologie
Kantonsspital St. Gallen
9001 St. Gallen
wolfgang.korte@ikch.ch

Hämorrhagische Komplikationen und ihre Labordiagnostik bei Antikoagulation und Thrombolyse

Andreas Holbro, Dimitrios A. Tsakiris

Blutungen sind die häufigsten Komplikationen einer Antikoagulation und einer thrombolytischen Therapie. In den verschiedenen Studien wird der Begriff «Blutung» sehr unterschiedlich definiert. Im Allgemeinen versteht man unter Major-Blutung eine intrakranielle, retroperitoneale, tödliche oder hospitalisations-/transfusionspflichtige Blutung. Die unterschiedlichen Definitionen machen Vergleiche oft schwierig.

Im vorliegenden Artikel wird der Stellenwert der verfügbaren Labormethoden bei Patienten mit Blutungskomplikationen bei Antikoagulation und therapeutischer Fibrinolyse unter Berücksichtigung der Erfahrung in der Schweiz diskutiert.

Vitamin-K-Antagonisten

Patienten unter Vitamin K-Antagonisten (VKA) haben ein Blutungsrisiko von ca. 1,3% pro Jahr, in neueren Studien mit Vorhofflimmern-Patienten (VHF). Insgesamt zeigt sich ein 0,3–0,5% pro Jahr bzw. ein 0,2% pro Jahr höheres Risiko für eine Major-Blutung. In der «real life»-Evaluation beträgt die Blutungsrate 1–3% pro Jahr und in gewissen Patientengruppen bis knapp 5% pro Jahr.

VKA bewirken eine Abnahme der Vitamin-K-abhängigen Faktoren (II, VII, IX, X, Protein C, S und Z). VKA benötigen eine regelmässige Überwachung welche durch Bestimmung der Thromboplastinzeit, gemessen am Quick/INR (International Normalized Ratio), erfolgt.

Faktoren, welche das Blutungsrisiko bei diesen Patienten beeinflussen, sind:

- Intensität der oralen Antikoagulation: das Blutungsrisiko bei Patienten mit einem INR von 2,0–3,0 ist ca. halb so hoch wie bei Patienten mit einem INR >3,0. Das Risiko einer in-

trakraniellen Blutung verdoppelt sich bei jedem INR-Anstieg um 1,0. Ein stark schwankender INR gilt ebenfalls als Risiko für ein Blutungsereignis.

– Patientenbezogene Faktoren: Alter, arterielle Hypertonie, zerebrovaskuläre Krankheiten, Hirninfarkt, Herzkrankheiten, Diabetes, Niereninsuffizienz, Alkoholabusus und Leberkrankheiten gelten ebenfalls als Risikofaktoren für Blutungen unter VKA. Pharmakogenetische Faktoren führen zu einem verlangsamten Abbau der VKA, verursacht durch Polymorphismen des Cytochrom-Systems CYP2C9 (Allel-Varianten CYP2C9*2 und *3).

– Begleitmedikation: Patienten unter VKA und Acetylsalicylsäure haben ein zweifach erhöhtes Risiko für intrakranielle Blutungen als Patienten unter VKA alleine.

Medikamenten-Interaktionen sind ebenfalls zu beachten. Die zusätzliche Einnahme nicht-steroidaler Antirheumatika (NSAR) führt zu einem relativen Risiko von Blutungen von 3–6x. Bei Kombinationen von VKA und COX-2-Inhibitoren ist die Datenlage für eine definitive Aussage betreffend Blutungsrisiko noch ungenügend. COX-2-Hemmer weisen keine plättchenhemmende Wirkung auf.

Neben dem Quick/INR bei Patienten mit Compliance-Problemen hilft manchmal die Bestimmung der Marcoumar®- oder Sintrom®-Konzentration im Plasma.

Eine seltene Indikation für zusätzliche Abklärungen bei Patienten mit OAK und Blutungen stellt ein genetischer Polymorphismus des Faktor IX-Moleküls (Propeptid-Punktmutationen) dar, wonach Faktor IX sehr empfindlich auf die Wirkung der VKA reagiert und schnell bis in den unmessbaren Bereich sinkt. Klinisch treten dann Blutungen auf. Die Bestimmung der aPTT gibt hier früh genug einen sehr guten Eindruck. Die aPTT ist unverhältnismässig lang für die Intensität der OAK.

Eine aPTT sollte deshalb bei unklaren Blutungen nach Einleitung einer OAK immer bestimmt werden.

Heparine

Heparine werden als Thromboseprophylaxe, als Therapie thromboembolischer Ereignisse oder akuter koronarer Ereignisse und in der Herzchirurgie in unterschiedlichen Dosierungen subkutan oder intravenös angewendet. Heparin bewirkt eine Hemmung von Thrombin und Faktor X. Die Überwachung einer Therapie mit UFH erfolgt meistens mittels Bestimmung der aPTT. Als valable Alternative bietet sich hier die Thrombinzeit, jedoch nur wenn das Testsystem für diese Anwendung richtig kalibriert und validiert wurde. Eine weitere objektive Methode für die Überwachung der Heparintherapie stellt die Heparinkonzentration (Anti-Xa-Aktivität) dar.

Bei einer Therapie mit LMWH erfolgt die Überwachung durch Bestimmung der Heparin-Aktivität im Plasma, wobei die Dosierung (einmal vs. zweimal täglich) und der genaue Zeitpunkt nach der Applikation bekannt sein sollten. Üblicherweise wird diese Bestimmung entweder am Peak der Wirkung (ca. 4 Stunden nach Applikation) oder in der Mitte von zwei Applikationen eines LMWH, also 6 oder 12 Stunden nach Applikation, durchgeführt.

Eine Überdosierung kann durch diese Bestimmung sehr gut erfasst werden. Es wird verlangt, dass die Konzentration der LMWH am Peak der Wirkung für einen therapeutischen Effekt im Bereich 0,8–1,2 E/ml liegt, für den prophylaktischen Effekt reichen 0,2–0,4 E/ml. Für die kontinuierliche Infusion mit UFH wird ein Spiegel von 0,35–0,70 E/ml angestrebt.

Faktoren welche das Blutungsrisiko unter Heparintherapie beeinflussen:

- Dosierung des Heparins bzw. Verlängerung eines Globaltests der Hämostase (aPTT, Thrombinzeit): Je höher die Heparindosierung bzw. je

länger die aPTT, desto höher das Blutungsrisiko.

- Verabreichungsweg: Eine intermittierende intravenöse Heparin-gabe ist mit einem höheren Blutungsrisiko verbunden als eine kontinuierliche intravenöse Gabe. Letztere zeigte ein gleiches Risiko wie eine subkutane Gabe.
- Patientenbezogene Faktoren: Alter (>70 Jahre), Niereninsuffizienz, kürzliche chirurgische Eingriffe oder Trauma.

Fondaparinux

Fondaparinux ist ein selektiver, indirekter Faktor Xa-Hemmer. Wie bei den anderen Heparinen braucht es für seine Wirkung Antithrombin. Zugelassene Indikationen (Grad 1A) sind die Thromboseprophylaxe bei postoperativen oder internistischen Patienten, die Therapie einer Beinvenenthrombose oder Lungenembolie sowie die Begleitmedikation bei akuten Koronareignissen. Die Therapie kann bei Bedarf durch Anti-Xa-Aktivitäts-Bestimmungen überwacht werden. Dies ist besonders wichtig bei der Niereninsuffizienz, da Fondaparinux renal ausgeschieden wird.

Patienten unter Fondaparinux in prophylaktischer Dosis (1-mal 2,5 mg/d) haben ein ähnliches Blutungsrisiko wie bei prophylaktischer Verabreichung eines LMWH; sie weisen aber einen Trend für mehr Blutungen im Operationsbereich auf. Es hat sich ge-

zeigt, dass es in der Prophylaxe nach orthopädischen oder traumatologischen Eingriffen signifikant mehr schwere Blutungen unter Arixtra gab als unter Clexane (2,7% vs. 1,7%), weil die erste Gabe zwischen 4 und 8 Stunden postoperativ verabreicht werden durfte. Aus diesem Grund wird die erste Gabe nun nach frühestens 6 Stunden nach Verschluss der Naht verabreicht, was dazu geführt hat, dass das Blutungsrisiko in beiden Fällen gleich hoch ist. Bei der Indikation der Behandlung eines akuten Koronareignisses schneidet die Arixtradosis (1-mal 2,5 mg/d) bezüglich Blutungen verglichen mit der therapeutischen Dosis eines LMWH besser ab. Patienten unter Fondaparinux in therapeutischer Dosis (1-mal 7,5 mg/d) infolge von Thromboembolien weisen ein ähnliches Blutungsrisiko auf wie die therapeutische UFH- oder LMWH-Gabe. Der prophylaktische Zielspiegel beträgt 0,2–0,4 µg/ml. Es sind keine systematischen Daten über den therapeutischen Spiegel bekannt. Nach Angaben des Herstellers von Fondaparinux wurden bei der Dosis von 1-mal 2,5 mg/d Werte von 0,15–0,50 µg/ml und bei der Dosis von 1-mal 7,5 mg/d Werte von 0,5–1,3 µg/ml gemessen.

Direkte Faktor-Xa-Hemmer

Als neue Antikoagulantien werden seit kurzer Zeit in verschiedenen Studien perorale direkte FXa-Hemmer ausprobiert. Ein Produkt, das Rivaroxaban, wurde in Europa und in der Schweiz für die Thromboseprophylaxe bei grösseren orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten wie Hüft- und Knieprothesen zugelassen. Ein Monitoring dieser Behandlung im Labor ist nicht erforderlich. Jedoch wäre die Bestimmung der Aktivität dieser Substanz im Plasma in gewissen Fällen von Nutzen (z. B. Niereninsuffizienz, Überdosierung). Eine Methode, beruhend auf dem Prinzip der *In-vitro*-Anti-Xa-Hemmung wird aktuell entwickelt. Bei der Behandlung mit den direkten FXa-Hemmern wäre zu be-

achten, dass sie je nach Dosis und Plasmakonzentration die Globalteste der Gerinnung (Quick/INR, aPTT) sowie die funktionelle Bestimmung der Gerinnungsfaktoren beeinflussen bzw. verlängern können.

Direkte Thrombininhibitoren

Von den direkten Thrombininhibitoren, werden die Hirudin-Produkte (Bivalirudin und Lepirudin) meistens mittels der aPTT überwacht. Eine weitere genauere Methode für die Bestimmung der Hirudinaktivität (amidolytischer Nachweis der Thrombininhibition) ist auch verfügbar. Argatroban, ein direkter Thrombinhemmer lässt sich ebenfalls durch die aPTT steuern. Spezifischer dafür kann experimentell die sogenannte «Ecarin-Clotting-Time» eingesetzt werden. Kein kommerzielles Testsystem ist für diese Bestimmung in der Schweiz erhältlich. Für die neueren direkten Thrombininhibitoren (Dabigatran) sind keine Methoden für die Aktivitätsbestimmung bekannt. Ähnlich wie mit den direkten Anti-Xa-Hemmern können je nach Dosis und Plasmakonzentration die Globalteste der Gerinnung (INR, aPTT) sowie die funktionelle Bestimmung der Gerinnungsfaktoren unter Therapie mit Dabigatran beeinflusst bzw. verlängert werden.

Thrombolytische Therapie

Die systemische therapeutische Fibrinolyse ist seit den 70er Jahren bekannt. Etablierte Indikationen für diese Behandlung heute sind: der Stroke (<3–4 h seit Beginn der Symptomatik) und die hämodynamisch relevante Lungenembolie sowie der Myokardinfarkt (sofern keine interventionelle Therapiemöglichkeit verfügbar ist). Die Behandlung wird mit rekombinantem Gewebeplasminogen-Aktivator (rtPA) und Analoga als Bolusgabe und Kurzinfusion durchgeführt. Systematische Laborkontrollen der Behandlung sind primär nicht erforderlich. Die Intensität der Fibrinolyse kann jedoch bei Bedarf labor-mässig durch die Bestimmung von Fibrinogen, Plasminogen und Antiplasmin beurteilt werden. Quick/INR und aPTT lassen sich bei tiefem Fibrinogen verlängern, Plasminogen und Antiplasmin werden normalerweise ver-



braucht, Faktor V und Faktor VIII werden durch die enzymatische Proteolyse ebenfalls reduziert. Blutungskomplikationen (Major-Blutungen inkl. intrakranielle Blutungen) kommen in einer Häufigkeit von 0,5–1% vor. Die Laborüberwachung kann diese Kom-

plikationen nicht verhindern. Patientenbezogene Risikofaktoren für Blutungskomplikationen sind:

- Alter (> 65 Jahre), weibliches Geschlecht und tiefes Körpergewicht,
- Hypertonie (systolische und diastolische Hypertonie),

– Begleitkrankheiten (zerebrovasculäre Krankheiten und Diabetes).

Korrespondenz:

PD Dr. med. Dimitrios Tsakiris
 Diagnostische Hämatologie
 Universitätsspital Basel
 4031 Basel
 dtsakiris@uhbs.ch

Literatur

- 1 Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(Suppl.):1–968S.
- 2 Antithrombotische und Thrombolytische Behandlung: Internationale EBM-Guidelines kommentiert von Schweizer Experten The 7th ACCP Conference on Thrombolytic therapy. *Swiss Med Forum*. 2005;5(Suppl.27):1–48S.
- 3 Bounameaux H, Wuillemin WA, Lüscher TF. Die neuen Empfehlungen des American College of Chest Physicians (ACCP) über antithrombotische Behandlung. *Swiss Medical Forum*. 2009;9(24):429–30.
- 4 Wuillemin WA, de Moerloose H, Jäger K. 8. ACCP-Guidelines of Antithrombotic Therapy (I). *Schweiz Med Forum*. 2009;9(24):436–7.
- 5 Korte W, Mazzolai L, Bounameaux H. 8. ACCP Guidelines on Antithrombotic Therapy (II). *Schweiz Med Forum*. 2009;9(25):454–5.
- 6 Shah D, Windecker S, Boehlen F. 8 ACCP Guidelines on Antithrombotic Therapy (III). *Schweiz Med Forum*. 2009;9(26–27):479–83.
- 7 Kaiser C, Eeckhout E, Jäger K. 8 ACCP Guidelines on Antithrombotic Therapy (IV). *Schweiz Med Forum*. 2009;9(30–31):526–8.
- 8 Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral Anticoagulants. *Chest*. June 2008;133:141S–59S.
- 9 Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and Prevention of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Chest*. 2008;133:340S–80S.
- 10 Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New Anticoagulant Drugs. *Chest*. 2004;126:265S–86S.
- 11 Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. *Chest*. 2008;133:454S–545S.
- 12 Harrington RA, Becker RC, Cannon CP, Gutterman D, Lincoff AM, Popma JJ, Steg G, Guyatt GH, Goodman SG. Antithrombotic Therapy for Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *Chest*. 2008;133:670S–707S.
- 13 The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: Evidence-Based Guidelines. *Chest*. 2004;126(Suppl.):661–1008S.
- 14 Mach F, Beer HJ, Lüscher F. Kommentar zu: Kapitel 12. Antithrombotische Therapie bei Koronarerkrankung. *Schweiz Med Forum*. 2005;5(Suppl 27).
- 15 Oldenburg J, Rost S, Seidel H, Watzka M, Müller-Reible CR. Pharmakogenetik der oralen Antikoagulation mit Cumarinen. *Medizinische Genetik*. 2008;20:230–5.
- 16 Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med*. 2005;352:2211–21.

Empfohlene Literatur: Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant and Thrombolytic Treatment. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133:257S–298S.