

Antikoagulation in der Intensivmedizin

Anticoagulation in intensive care medicine

M. Spannagl und S. Haas

Die Multimorbidität und die dadurch bedingte Polytherapie in der Intensivmedizin müssen bei der Interpretation der Ergebnisse labordiagnostischer und apparativer Untersuchungen berücksichtigt werden. Dies gilt auch für therapeutische Entscheidungen und Interventionen mit Auswirkung auf das Hämostasesystem. Mit den bekannten Substanzen Acetylsalicylsäure (ASS) und Heparin läßt sich ein Teil der zellulären und plasmatischen Komponenten des Gerinnungssystems akut gezielt beeinflussen. Mehrere Medikamente mit anderen Wirkmechanismen an Thrombozyten, Endothel oder plasmatischem Gerinnungssystem sind in Erprobung. Dadurch wird eine differenziertere Auswahl therapeutischer Maßnahmen im Hämostasesystem zukünftig möglich sein. Die kombinierte Anwendung plättchenhemmender, gerinnungshemmender und rheologisch wirksamer Medikamente kann wirksamer sein, die Rate an Nebenwirkungen wird dann allerdings schwer einschätzbar.

Klinische Beurteilung des Hämostasesystems

Die kontinuierliche Überwachung und nahezu unbegrenzte Möglichkeit der Inspektion und körperlichen Untersuchung (nicht zuletzt bei den pflegerischen Verrichtungen) geben bei Intensivpatienten wesentliche Hinweise auf die aktuelle Blutungs-, aber auch die Thromboseneigung.

Blutungsneigung

- Mundpflege, Absaugen
- Stichkanäle, Drainagen
- Integument
- Hämaturie
- blutiger Stuhl, Teerstuhl.

Thromboseneigung

- klinisch erkennbare Thrombembolien in Arterien oder Venen mit Durchblutungsstörungen in verschiedenen Strombahngebieten (akrale Ischämie, Hautnekrosen, Organfunktionsstörungen)

- Thrombosierung von Katheterlumina, in der extrakorporalen Zirkulation (Filtersysteme), bei der Blutabnahme (z.B. Gascheck)
- Stauungszeichen(Umgehungskreisläufe).

Bei klinischem Verdacht muß eine zerebrale, thorakale oder abdominelle Läsion mit bildgebenden Verfahren (Sonographie, CT, NMR) näher charakterisiert werden. Während Operationen oder Interventionen kann eine Hypo- oder Hyperkoagulabilität unmittelbar eingeschätzt werden.

Eine Antikoagulation wird in der Intensivmedizin häufig angewendet, sei es, um Thrombosen oder Embolien zu verhüten (Primär- und Sekundärprophylaxe) oder zu behandeln (therapeutische Antikoagulation), und schließlich, um therapeutische Maßnahmen zu ermöglichen, die eine extrakorporale Zirkulation erfordern. In der Reihenfolge dieser Aufzählung nimmt in aller Regel die Intensität der Antikoagulation zu.

Eine Primärprophylaxe dient zur Verhütung venöser Thromboembolien. Es handelt sich dabei in aller Regel um eine niedrig dosierte Heparin-gabe. Kommt es dennoch zur Thromboembolie, so muß mit hoher Intensität therapeutisch antikoaguliert werden (ggf. in Kombination mit anderen Verfahren wie Fibrinolyse, Operation etc.). Zur Vermeidung eines Rezidivs schließt sich dann eine längerdauernde Sekundärprophylaxe an (mittlere Intensität, häufig mit oralen Antikoagulantien).

Die Therapie akuter Gefäßverschlüsse wird im Kapitel „Lungenembolie“ abgehandelt, die Antikoagulation bei extrakorporalen Verfahren in einem separaten Abschnitt (s. S. 806 „Antikoagulation bei extrakorporalen Verfahren“). Im folgenden Beitrag wird vor allem auf die prophylaktische Antikoagulation eingegangen.

Medikamentöse Therapie – Blutungsgefahr

Abhängig von vorbestehenden Erkrankungen wird vor allem bei älteren Patienten häufig eine plättchen- und/oder gerinnungshemmende Therapie zur Rezidivprophylaxe nach vaskulären Erkrankungen eingesetzt. Diese sollte in der Regel unter Berücksichtigung der

aktuellen Probleme fortgeführt werden und muß bei den akuttherapeutischen Maßnahmen mitberücksichtigt werden.

Lange Zeit standen nur Heparin zur Thrombinhemmung und ASS zur Thrombozytenhemmung zur Verfügung, neue synthetische, oder mit rekombinanter Technologie hergestellte Proteaseinhibitoren sowie plättchenhemmende Wirkstoffe mit unterschiedlichen Angriffspunkten ermöglichen in Zukunft ein differenziertes Vorgehen (Übersicht bei (14)).

In der multimorbiden Situation des Intensivpatienten muß allerdings mit komplexen, auch antagonisierenden oder überadditiven Interaktionen gerechnet werden. Wie häufig in der Intensivmedizin, müssen öfter einzelne Substanzen für Indikationen eingesetzt werden, für die die Zulassung noch nicht gilt. Hierbei ist eine kontinuierliche Überwachung und Dokumentation von Wirkung und Nebenwirkung nicht zuletzt auch aus forensischer Sicht erforderlich. Auch hier steht die klinische Verlaufskontrolle im Vordergrund. Gerinnungsteste sind vielfältigen Einflüssen (Präanalytik, Komedikation) ausgesetzt, die zu deutlichen Ergebnisschwankungen und damit zu Unspezifität führen.

Primär- und Sekundärprophylaxe

Erkrankungen des arteriellen und venösen Gefäßsystems sind epidemiologisch von großer Bedeutung. Hirsch et al. (8) fanden tiefe Venenthrombosen bei einem Drittel aller Patienten einer internistischen Intensivstation. Eine gezielte Rezidivprophylaxe wird daher auch bei vielen Intensivpatienten nötig sein. Bei Intensivpatienten mit hohem Thromboserisiko, die Thromboseprophylaxe erhielten, lag die Häufigkeit bei 12% (12). Auch die Primärprophylaxe hat unter den Bedingungen der Intensivstation (Immobilisation, Sedierung, Aktivierung der Hämostase durch die Grunderkrankung) einen hohen Stellenwert.

Prophylaxe venöser Thromboembolien

Niedermolekulare Heparine versus unfraktioniertes Heparin

Die Prophylaxe venöser Thromboembolien wird zunehmend mit niedermolekularen Heparinen (NMH) anstelle von unfraktioniertem Heparin (UFH) durchgeführt, nachdem zahlreiche Studien mit adäquatem Studiendesign und anerkannten Methoden der objektiven Thrombosedagnostik eine signifikant bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Substanzen gezeigt hatten. Diese Untersuchungen sind jedoch ausschließlich an Patienten ohne intensivmedizinische Behandlung durchgeführt worden.

Eine Empfehlung für Intensivpatienten kann nur aufgrund weniger Studien (6) sowie der Extrapolation von Studienergebnissen an nicht intensivpflichtigen Patienten gegeben werden. Die Schwierigkeit, harte klinische Endpunkte für ein neues Therapiekonzept

zur Prävention von Gerinnungsstörungen in der Intensivmedizin zu erarbeiten, liegt in der Komplexität von Gerinnungsstörungen bei Intensivpatienten, die mit der Schwere der zugrundeliegenden Krankheiten korreliert ist. Surrogatmarker wie der alleinige Labornachweis von Verbesserungen pathologischer Gerinnungsbefunde unter einem neuen Therapiekonzept, z.B. unter der Gabe von NMH, erlauben noch keine allgemeine Empfehlung eines generellen Einsatzes.

Alle Empfehlungen einer subkutanen Thromboembolieprophylaxe mit UFH oder NMH basieren auf Studien an Patienten, die sich keiner intensivmedizinischen Behandlung unterziehen mußten. Es gibt deshalb keine entsprechenden Hinweise in offiziellen Konsensus-Erklärungen für die Intensivmedizin (3, 5, 10). Trotzdem ist es sinnvoll, die Ergebnisse der Studiendaten von anderen sogenannten Hochrisiko-Patientengruppen auf die Intensivmedizin zu übertragen und eine UFH- bzw. NMH-Prophylaxe bei intensivpflichtigen Patienten durchzuführen. Bei vergleichsweise besseren pharmakodynamischen und -kinetischen Eigenschaften sowie geringerem Nebenwirkungsprofil von niedermolekularen Heparinen werden diese Substanzen in der Regel subkutan verabreicht. Eine entsprechende Vergleichsstudie von NMH und UFH ist kurz vor dem Abschluß (7). Bei nicht ausreichend stabilisierten Kreislaufverhältnissen sollte in der Regel keine Thromboembolieprophylaxe mit subkutan verabreichtem Heparin oder niedermolekularem Heparin durchgeführt werden. Hier hat sich bis jetzt die perfusorgesteuerte und aPTT-kontrollierte Gabe von UFH bewährt.

Thromboseprophylaxe bei zentralvenösen Verweilkathetern

Zentralvenöse Verweilkatheter haben eine große Bedeutung in der gesamten Intensivmedizin, es gibt jedoch Probleme mit der Langzeitdurchlässigkeit. In der Literatur werden phlebographisch kontrollierte thrombotische Verschlüsse mit einer Häufigkeit von bis zu 66 % beschrieben (4); im Rahmen einer kanadischen Studie werden thrombosierte zentralvenöse Katheter als häufigste Thromboemboliequelle in der Pädiatrie angegeben (1). Hieraus abgeleitet, ergibt sich die Forderung einer effizienten Prophylaxe, jedoch ist auch auf diesem Gebiet die Datenlage prospektiv kontrollierter Studien nicht ausreichend, um verbindliche Empfehlungen geben zu können. Andererseits wird bei besonderen Situationen (z.B. Shaldonkatheter während der dialysefreien Zeit) oft Heparin in die Katheterlumina appliziert.

In einer großen, internationalen Studie wird derzeit der Stellenwert von subkutanen Gaben niedermolekularer Heparine zur Thromboseprophylaxe zentralvenöser Katheter überprüft. Als weiterer Therapieansatz wird die antithrombogene Beschichtung verschiedener Kathetermaterialien mit verschiedenen Antikoagulanzen und Antiaggreganzen erforscht. Die bereits im Handel erhältlichen Heparin-

beschichteten Katheter sollten wegen ihres hohen Nebenwirkungspotentials, wie z.B. der Möglichkeit, eine heparininduzierte Thrombozytopenie auszulösen, nur unter Studienbedingungen eingesetzt werden.

Studien zum Einsatz von NMH bei disseminierter intravaskulärer Gerinnung (DIC)

Sakuragawa et al. (13) haben bei 126 Patienten mit DIC eine Vergleichsuntersuchung von 240 IE/kg/die UFH und 75 anti Xa-IE/kg/die NMH durchgeführt. Hierbei wurde die Besserung bzw. Verschlechterung von nicht näher beschriebenen klinischen, organspezifischen Befunden und der Einfluß auf zahlreiche Parameter der Gerinnung und Fibrinolyse untersucht. Die Autoren fanden bei den mit NMH behandelten Patienten eine signifikant häufigere Besserung von manifesten Blutungen und organspezifischen Befunden, jedoch sind die klinischen Befunde nur unzureichend beschrieben und die meisten Verbesserungen unter NMH waren nur am Anfang der Behandlung und nicht mehr am Ende des Untersuchungszeitraums nachweisbar.

Weilemann et al. (15) haben je 15 Patienten mit Sepsis randomisiert prospektiv mit zwei unterschiedlichen Dosierungen von NMH behandelt. Eine Gruppe erhielt eine sogenannte therapeutische Dosierung von 8-12 anti Xa-IE/kg/h, wobei eine anti Xa-Aktivität im Plasma von 0,4-0,6 IE/ml angestrebt wurde, die andere Gruppe wurde mit einer zur Prophylaxe von Thromboembolien verwendeten Dosis von 1,5-5 anti Xa-IE/kg/h behandelt, mit dem Ziel einer anti Xa-Aktivität im Plasma $<0,2$ IE/ml. Täglich wurden Prothrombinzeit, aPTT und Fibrinogen sowie Blutbild mit Thrombozyten, CRP, Elastase-alpha-1-Proteinaseinhibitor-Komplex, Thrombin-Antithrombin III-Komplex (TAT) und D-Dimere gemessen. Unter der höheren Dosierung von NMH wurden signifikant höhere Fibrinogenspiegel und niedrigere D-Dimer-Konzentrationen gemessen als unter der Gabe der niedrigeren Dosis von NMH (15).

Eine weitere Fallbeschreibung beschäftigt sich mit dem Einsatz prophylaktischer Dosierungen von NMH bei chronischer DIC infolge einer chronischen Immunthrombozytopenie. Es kam zu einer Normalisierung der zuvor pathologischen Gerinnungsparameter PTZ, aPTT, Fibrinogen, FDP und Thrombozytenzahl (11). Diese Befunde bieten keine Basis für eine allgemeine Therapieempfehlung, weisen aber auf die Möglichkeiten des Einsatzes von NMH hin, die im Rahmen der ärztlichen Therapiefreiheit genutzt werden können. Vor allem bei multimorbiden Patienten (hohes Nebenwirkungsrisiko bei UFH: Blutung/HIT II) sollte die Gabe wegen der reduzierten Nebenwirkungen erwogen und auch in kontrollierten Studien untersucht werden. Insgesamt ist die Gabe von Heparin bei disseminierter intravasaler Gerinnung umstritten (2). Die kontrollierte Prüfung dieser Therapie kann nur bei definierten Patientenkollektiven erfolgen (9).

Vorteile von NMH

- bessere Bioverfügbarkeit nach subkutaner Applikation
- stärkere relative antithrombotische Wirksamkeit bei geringerem Blutungsrisiko
- geringere aggregationssteigernde Wirkung auf die Thrombozyten, geringere Sensibilisierung hinsichtlich heparininduzierter Thrombozytopenie Typ II (HIT II)
- geringere Neutralisation durch Plättchenfaktor 4 und histidinreiches Glykoprotein
- Anwendung ohne Laborüberwachung möglich (für Prophylaxe und Therapie, sofern nicht gleichzeitig eine akute Gerinnungsstörung oder schwere Niereninsuffizienz vorliegt!).

Nachteile von NMH

Eine Mehrzahl der Argumente spricht aber derzeit gegen einen generellen Einsatz:

- der Stellenwert von Heparinen ist allgemein in der Intensivmedizin nicht gut belegt
- in der Laborüberwachung gibt es wenig Erfahrung, der Stellenwert der gemessenen anti Xa-Aktivität ist unklar
- bei Niereninsuffizienz sind Dosisanpassungen erforderlich
- derzeit liegen noch keine Ergebnisse prospektiver Studien vor
- die Steuerbarkeit ist schlechter wegen der längeren Halbwertszeit
- NMH ist nur teilweise durch Protamin antagonisierbar.

Argumente für einen Einsatz von NMH

Eine Verabreichung von NMH ist im Einzelfall zu diskutieren, wenn die Gabe von herkömmlichem Heparin indiziert ist, jedoch Kontraindikationen dessen Einsatz limitieren oder verbieten. Im Falle einer akuten HIT-II-Symptomatik ist die Gabe von NMH wegen der bekannten in vitro Kreuzreaktivität mit UFH allerdings ebenfalls kontraindiziert, und es empfiehlt sich, Antikoagulanzen mit geringerer oder fehlender Kreuzreaktivität zu geben. Hierzu wurde in der jüngsten Vergangenheit Danaparoid verwendet, ein Gemisch aus Heparansulfat, Dermatansulfat und Chondroitinsulfat. Eigene Erfahrungen haben jedoch gezeigt, daß auch bei diesem Präparat der gewünschte klinische Behandlungseffekt nicht in allen Fällen eintritt. Rekombinantes Hirudin steht jetzt als Alternative zur Verfügung. Im Falle einer anamnestisch bekannten HIT II-Reaktion sollte eine erneute Gabe von UFH vermieden und von vornherein ein alternatives Antikoagulans verwendet werden, da über Boostereffekte berichtet worden ist und diese Patienten bereits nach kurzer Zeit mit erneuter HIT II-Symptomatik reagieren. Anstatt zwischen dem 5. bis 10. Tag der Heparin-gabe muß bei Reexposition mit einer Reaktion bereits ab dem zweiten Tag gerechnet werden. Inwieweit bei länger zurückliegender HIT II-Symptomatik mit einem Boostereffekt nach Gabe von NMH zu gerechnet werden muß, ist nicht bekannt. Aus

Sicherheitsgründen sollte derzeit auch in diesen Fällen ein alternatives Antikoagulans eingesetzt und auf die Gabe von NMH eher verzichtet werden.

Bei anderen Unverträglichkeitsreaktionen von UFH, wie z.B. heparininduzierter Urtikaria, ist eine Umstellung auf NMH meist erfolgreich. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle bildet sich die Urticaria trotz der Gabe von NMH zurück, bzw. sie tritt bei primärem Einsatz von NMH nach anamnestisch bekannter Reaktion gar nicht in Erscheinung.

Passagerer Ersatz einer oralen Antikoagulation in Kombination mit Heparinen

Wie bei der Initiierung einer oralen Antikoagulation ist auch nach Absetzen ein individuell unterschiedlicher Verlauf der Thromboplastinzeit zu erwarten. Die Normalisierung der plasmatischen Gerinnung kann besonders bei Intensivpatienten weit mehr als eine Woche dauern oder in Abhängigkeit von dem akuten Krankheitsbild nicht erreicht werden. Grundsätzlich ist auch bei elektivem Absetzen der oralen Antikoagulation eine ausschleichende Gabe nicht erforderlich.

Der individuell unterschiedliche und nicht vorhersagbare Verlauf der International Normalized Ratio (INR)-Werte bestimmt sowohl die Planung des Eingriffs als auch Beginn und Intensität der ersatzweisen Therapie mit Heparinpräparaten. Letztere sollten je nach aktuellem Blutungsrisiko, etwa bei einem Abfall des INR-Wertes unter 2 begonnen werden.

Muß die Thromboplastinzeit im Notfall rasch angehoben werden, kommen gezielt PPSB-Präparate (eine Einheit pro kg KG hebt die Thromboplastinzeit bzw. die Faktorenkonzentration um 0,5 bis 1%) zum Einsatz.

In Einzelfällen (z. B. bei erforderlicher kontinuierlicher hochdosierter Antikoagulation) kann für kleinere Interventionen eine kurzfristige Verkürzung der Thromboplastinzeit durch PPSB erfolgen. Dabei wird der Effekt von den Faktoren mit kurzer Halbwertszeit limitiert (v.a. Faktor VII mit 6-8 Stunden). Im Verlauf werden dann Cumarin-Derivate unmittelbar wieder weitergegeben.

Niedermolekulare Heparine kommen als Ersatztherapeutika bei Hochrisikopatienten wegen fehlender Studien und problematischer Laborkontrollmöglichkeit nicht an erster Stelle in Frage. Am besten steuerbar ist eine kontinuierliche intravenöse Therapie mit unfraktioniertem Heparin, die vor allem bei floriden thromboembolischen Krankheitsbildern und bei erforderlicher Hochdosistherapie (künstliche Herzklappen, rezidivierende Thromboembolien) eingesetzt werden sollte. Zum raschen Erreichen des PTT-wirksamen Bereiches ist eine Bolusgabe (3000 - 5000 Einheiten) erforderlich.

Durch zunehmende therapeutische Erfahrung mit niedermolekularen Heparinen in der chirurgischen und internistischen Thromboseprophylaxe, aber auch in der Akuttherapie von Thrombosen bekommen sie als

Ersatz für orale Antikoagulation auch in der Intensivmedizin immer mehr Bedeutung. Geringeres Blutungsrisiko und weniger Antikörperbildung sind von Vorteil. Der Einsatz bietet sich vor allem im sogenannten „low dose“-Bereich an (z.B. Embolieprophylaxe bei Vorhofflimmern). Praktikabel ist die „halbe“ Therapiedosis, d. h. körperlsgewichtsadaptierte Dosis nicht zweimal, sondern einmal täglich.

Prophylaxe arterieller Thromboembolien

Indikation zur Antikoagulation

- kardiale Emboliequelle (Vorhofflimmern, eingeschränkte regionale oder globale Funktion, gestörte Klappenfunktion)
- gekreuzte Embolien bei nicht verschlossenem Foramen ovale.

Indikation zur Plättchenhemmung:

- arterio - arterielle Embolien (Cholesterinembolie bei arteriellen Katheterinterventionen)
- Thrombose / Plaqueruptur bei Arteriosklerose
- arterielle Gefäßeingriffe (Dilatation, Stent, Prothese).

Arteriosklerose findet sich bei betroffenen Patienten mehr oder weniger ausgeprägt in allen arteriellen Strombahngebieten. Zur Einschätzung der klinischen Bedeutung müssen immer sämtliche Gefäße beurteilt werden (Pulsstatus, Auskultation, Inspektion der Venen und akralen Durchblutung). Für die Prognose vaskulärer Patienten sind Ereignisse in der kardialen und zerebralen Strombahn entscheidend. Dabei hat sich ASS für koronare Indikationen in der Dosis 100 mg, für zerebrovaskuläre Indikationen und bei Patienten nach Gefäßinterventionen in der Dosis 300 mg pro Tag durchgesetzt. Neue Substanzen (Thienopyridinderivate, Fibrinogenrezeptor-Antagonisten, TXA-Hemmstoffe) sind zugelassen oder in klinischer Prüfung. Sie haben derzeit bei unerwünschten Nebenwirkungen oder Therapieversagern unter ASS einen hohen Stellenwert.

Unabhängig von der aktuellen klinischen Relevanz einer arteriellen Durchblutungsstörung in den verschiedenen Strombahngebieten ergibt sich bei bekannten arteriosklerotischen Gefäßläsionen die Therapieindikation mit Plättchenhemmern zur Verhinderung vital bedrohlicher Ereignisse, vor allem der kardialen und zerebralen Strombahn. Additive Wirkung plättchenhemmender Medikamente bei zusätzlicher gerinnungshemmender Therapie (z.B. Thromboseprophylaxe) sowie veränderte Halbwertszeiten sind kein Grund, eine Prophylaxe arterieller Gefäßereignisse grundsätzlich zu stoppen. Hier sollten die Dosen der Gerinnungs- und Plättchenhemmstoffe individuell reduziert werden. Unter intensivmedizinischen Bedingungen wird zur Abschätzung von Wirkung und Nebenwirkung der klinische Verlauf als wesentliche Ergänzung der Laborparameter in die Festlegung des weiteren Vorgehens eingehen müssen.

Tabelle 1: Labormethoden

Medikament	Laborkontrolle	Vor- und Nachteile
UF Heparin	– aPTT (Thrombinzeit) – Vollblutmethoden („bed-side“-Methoden)	– Unterschiedliche Heparinempfindlichkeit der aPTT-Reagenzien – Geringer Meßbereich der Thrombinzeit – Bei stabilisierter Anwendung im mittleren und hohen Dosisbereich haben sich „bed-side“-Methoden zur Kontrolle von UFH bewährt (Hämochrom / Medtronic)
MW Heparin Danaparoid	– Xa-Hemmteste	– Kalibrierung am internationalen NMH-Standard – Methoden häufig nicht routinemäßig verfügbar
Hirudin	– IIa-Hemmtest, (Thrombinzeit) – Ecarinzeit aPTT	– Der Einfluß der Heparin- bzw. Hirudinplasmaspiegel auf die aPTT ist unterschiedlich und in der klinischen Auswirkung nicht vergleichbar. Blutungsgefahr bei Hirudin!

Tabelle 2: Untere Nachweisgrenzen für Heparinplasmaspiegel bei prophylaktischen Dosierungen

	UFH [I.E./ml Plasma]	NMH anti Xa [I. E./ml Plasma]
aPTT (abhängig von der spezifischen Reagenzzusammensetzung)	0,1 bis 0,2	Nicht meßbar
Thrombinzeit hohe (5 E/ml), niedrige (1 E/ml), Thrombinkonzentration	0,2 0,05 bis 0,1	Nicht meßbar
Heparinkonzentration (anti IIa / Xa Einheiten mit chromogenen Substraten)	< 0,05	< 0,05

Tabelle 3: Prophylaxe und Therapie mit Antithrombotika

	Prophylaxe	Therapie
Unfraktioniertes Heparin	<ul style="list-style-type: none"> ● 2 - 3 x 5000 - 7500 I.E. / 24 h s.c. ● Perfusor: 200 - 600 I.E. / h, in der Regel mit initialem Bolus 1000 - 3000 I.E. (aPTT im oberen Normalbereich) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Perfusorgabe: 1000 - 1500 I.E. / h, mit initialem Bolus 3000 - 5000 I.E. angestrebte aPTT-Verlängerung: etwa 1:5-2fach der individuellen Ausgangswerte alternatives Monitoring: Vollblutmethoden, wie „bed-side“-Verfahren (s.Tab. 1) ● 2 x 15 000 I.E. / 24 h s.c.
Niedermolekulare Heparine*	<ul style="list-style-type: none"> ● Fixe Normaldosis ● Fixe Hochrisikodosis ● Körpergewichtsadaptiert 	<ul style="list-style-type: none"> ● Körpergewichtsadaptiert ● Nach Plasmaspiegel Monitoring: Xa-Hemmtest
Danaparoid (Orgaran®)**	<ul style="list-style-type: none"> ● 2 x 750 IE / 24 h 	<ul style="list-style-type: none"> ● 2 x 1250 IE / 24 h s.c. ● Perfusorgabe: 150 - 400 IE / h, mit Bolus 750 - 1250 IE Monitoring: Xa-Hemmtest
Hirudin	Desirudin (Revasc®) (für Hochrisiko zugelassen) <ul style="list-style-type: none"> ● 2 x 15 mg / 24 h s.c. 	Lepirudin (Refludan®)** <ul style="list-style-type: none"> ● Perfusorgabe: 0,1 - 0,2 mg/kg KG/h, Bolus 0,2 - 0,4 mg/kg KG nach Plasmaspiegel Monitoring: IIa-Hemmtest, Ecarinzeit, (aPTT)
Orale Antikoagulantien	Für Intensivpatienten wegen der schlechten Steuerbarkeit nicht zu empfehlen.	Therapeutische Bereiche <ul style="list-style-type: none"> ● Niedrige Intensität***: INR 1,8 - 2,5 ● Mittlere Intensität: INR 2,5 - 3,5 ● Hohe Intensität: INR ab 3,5

* Die Dosierungen des NMH sind unterschiedlich und müssen den jeweiligen Produktinformationen entnommen werden.
** Zulassung für HIT II
*** INR: International Normalized Ratio
Bei Intensivpatienten ist häufig eine Dosisreduktion nötig, abhängig von Komorbidität und Komedikation.

Labormonitoring

Unter intensivmedizinischen Bedingungen ist wegen der interindividuell sehr unterschiedlichen Ansprechbarkeit auf Gerinnungshemmstoffe eine präzise und reproduzierbare Laborkontrolle erwünscht. Das Monitoring erfolgt mit Hilfe der Thromboplastinzeit sowie Thrombinzeit und insbesondere bei Therapie mit unfraktioniertem Heparin mit Hilfe der partiellen Thromboplastinzeit. Dabei muß die unterschiedliche Heparinempfindlichkeit verschiedener Reagentien berücksichtigt werden. Hierbei werden auch „bed side“-Methoden verwendet, die analog der aPTT-Messung funktionieren. Grundsätzlich treten durch Polymerisationsstörungen (Spaltprodukte) oder Komedikation (z.B. Heparinspülung arterieller Nadeln) verfälschte Gerinnungswerte gerade in der Intensivmedizin häufig auf.

Weiterhin ist zu beachten, daß unfraktioniertes Heparin im Gegensatz zu niedermolekularem in höheren Dosen auch die Thromboplastinzeit verlängern kann.

aPTT-Reagenzien haben eine unterschiedliche Empfindlichkeit für UF-Heparin. Zusammen mit der geringen Sensitivität und der nicht-linearen Dosis-Wirkungsbeziehung in der aPTT erklärt sich die schwierige Steuerung der Gabe über den Perfusor.

Faktor Xa-Hemmteste zum Monitoring der Therapie mit NMH sind häufig nicht im Routinelabor verfügbar. Die Möglichkeit der Kalibrierung am internationalen NMH-Standard könnte die Akzeptanz erhöhen. Bei Komplikationen sind zur Einschätzung des Blutungsrisikos neben der Anamnese die Thrombozytenzahl und -funktion (Blutungszeit) und eventuell auch ergänzende Gerinnungsparameter (z.B. Einzel-faktoren oder DIC-Parameter) erforderlich.

Standardisierte Blutungszeiten zur Beurteilung der Thrombozytenfunktion sind ein wichtiges klinisches Werkzeug auch bei Intensivpatienten. Apparative Hilfen zur einfachen in vitro Messung der Thrombozytenfunktion sind in Erprobung.

Summary: Anticoagulant drugs are frequently used in intensive care medicine for prevention and treatment of thromboembolism. Unfractionated heparin, low molecular weight heparins, heparin derivatives, hirudine, and oral anticoagulants have to be used with regard to the clinical situation. In critically ill patients anticoagulant therapy must be individually adapted and meticulously monitored. Profiles of anticoagulant drugs, recommendations for dosage and drug monitoring are presented. Prophylactic treatment of deep vein thrombosis is widely used, however, there is still a lack of controlled studies in this specific clinical setting.

Key words:**Critical care;****Blood coagulation disorders;****Anticoagulants;****Blood coagulation tests.****Literatur**

(* = Übersichtsartikel zur weiteren Vertiefung)

1. *Adams M, Massicotte MP, Andrew M:* Central venous catheter related thrombosis (CVLT) in children: Analysis of the Canadian registry of venous thromboembolic complications. *Thromb Haemost Suppl* 1997; OC-1618 (abst.)
2. * *Baglin T:* Disseminated intravascular coagulation *BMJ*; 1996; 312 683-687
3. * *Clagett GP, Anderson J, Heit J, Levine MN, Wheeler HB:* Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1995;108 (Suppl.): 312-334
4. *De Cicco M, Matovic M, Balestreri L, Panrello G, Fantin D, Morassut S, Testa V:* Central venous thrombosis: An early and frequent complication in cancer patients bearing long-term silastic catheter. A prospective study. *Thromb Res* 1997; 86: 101-113
5. * Empfehlungen zur stationären und ambulanten Thromboembolie-Prophylaxe in der Chirurgie. Beilage zu den Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, Heft 5/1997, G79
6. *Geerts WH, Jay RM, Code KI, Chen E, Szalai JP, Saibil EA, Hamilton PA:* A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1996; 335: 701-707
7. *Goldhaber S:* Venous thromboembolism in the intensive care unit - The last frontier for prophylaxis. *Chest* 1998; 113: 5-7
8. *Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ:* Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA* 1995; 274: 335-337
9. *Hoyle CF, Swirsky DM, Freedman L, Hayhoe FGJ:* Beneficial effect of heparin in the management of patients with APL. *Br J Haematol* 1988; 68 283-289
10. * International Consensus Statement on prevention of venous thromboembolism: *International Angiology* 1997; S. 1-38
11. *Majumbar G:* Idiopathic chronic DIC controlled with low-molecular-weight heparin. *Blood cCoagulation and Fibrinolysis* 1996; 7: 97-98
12. *Marik PE, Andrews L, Maini B:* The incidence of deep venous thrombosis in ICU patients. *Chest* 1997; 111: 661-664
13. *Sakuragawa N, Hasegawa H, Maki M, Nakagawa M, Nakashima M:* Clinical evaluation of low molecular weight heparin (FR-860) on disseminated intravascular coagulation (DIC) - A multicenter co-operative double-blind trial in comparison with heparin. *Thromb Res* 1993; 72: 475-500
14. * *Vermlyen J, Verhaeghe R:* New platelet aggregation inhibitors. *Hämostasiologie* 1997; 17: 43-48
15. *Weilemann L S, Giesen H-U, Swars H, Schinzel H, Hafner G, Ehrental W:* Einfluß von niedermolekularem Heparin auf die Gerinnungsaktivierung bei Sepsis. *Intensivmed* 1992; 29: 162-165.

Korrespondenzadresse:Dr. med. *Michael Spannagl*

Medizinische Klinik - Intensivstation

Klinikum der Universität - Innenstadt

Ziemssenstraße 1

D-80336 München.