

Komplikationen bei Antikoagulation und Lysetherapie

Complications during anticoagulation and thrombolysis

H. Böhler und P. P. Nawroth

Die Gabe von Antikoagulantien ist mit einer Vielzahl von Komplikationen vergesellschaftet. Spezifische Substanzen weisen in der Regel inhärente Nebenwirkungsprofile auf. Für Heparin reicht dieses Spektrum von der Alopezie über hepatotoxische Effekte bis hin zur heparininduzierten Thrombozytopenie vom Typ I und II. Im Vordergrund der Nebenwirkungen jeglicher Antikoagulation steht jedoch die Zunahme der Blutungsneigung.

Blutung unter Antikoagulation

Unter Antikoagulation lassen sich zwei unterschiedliche Formen der Blutung differenzieren. Zum einen ist dies die Blutung beim operativen Patienten, wobei die Nachblutung nach einer Operation durch die Antikoagulation ausgelöst und unterhalten werden kann. Zum anderen handelt es sich um spontane Blutungen, die sich im Bereich der Niere und ableitenden Harnwege, im Nasen-Rachen-Raum, im Magen-Darm-Trakt, im Auge, in der Nebenniere, im zentralen Nervensystem oder in der Lunge manifestieren können. Einzelne Arbeitsgruppen haben versucht, Risikoscores zu etablieren, um die Wahrscheinlichkeit einer antikoagulantien-assoziierten Blutung vorherzusagen zu können (11). Bisher haben solche Scoresysteme jedoch keinen Eingang in die klinische Routine gefunden.

Im Vordergrund der Therapiemaßnahmen steht das Absetzen des Antikoagulans. Diese Maßnahme ist bei vorheriger Heparin-gabe am effektivsten, da diese Substanz eine Halbwertszeit von 60 - 90 Minuten aufweist. Bei ausgeprägtem Blutverlust muß der Kreislaufstatus des Patienten normovolämisch gehalten werden. Neben der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten ist die Gabe von Frischplasma und Thrombozytenkonzentraten zu erwägen. Weiterhin sollte ein operatives oder ein interventionell radiologisches Verfahren zur Blutstillung diskutiert werden.

Intrazerebrale Blutung bei Patienten mit künstlichen Herzklappen

Patienten mit künstlichen Herzklappen, die unter oraler Antikoagulation eine intrazerebrale Blutung erlei-

den, sind einerseits durch die Blutungskomplikation vital gefährdet, so daß Antikoagulantien kontraindiziert erscheinen. Andererseits besteht ohne Antikoagulation ein hohes Thromboembolierisiko, so daß die Vorgehensweise im Einzelfall entschieden werden muß. Zu bedenken ist, daß das Thromboembolierisiko ohne Antikoagulation abhängig von der Klappenposition zwischen 12 % und 22 % pro Jahr variiert (2). Patienten mit Aortenklappenersatz weisen dabei ein geringeres Risiko auf als Patienten nach Mitralklappenersatz. Wesentlich höher ist dieses Risiko bei Doppel- oder Mehrfachklappenersatz (17). Bei modernen Klappen kann davon ausgegangen werden, daß das Thromboembolierisiko ohne Antikoagulation niedriger liegt, da diese Patienten auch unter oraler Antikoagulation niedrigere Thromboembolieraten aufweisen als Patienten mit älteren Klappentypen. Somit ergibt sich die Möglichkeit, bei einer Kontraindikation durch eine intrazerebrale Blutung die Antikoagulation kurzfristig abzusetzen. Ein häufig benutztes praktisches Vorgehen ist, daß bei Patienten mit Kunstklappen und intrazerebraler Blutung unter oraler Antikoagulation diese abgesetzt wird, die Gerinnungssituation mittels Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB) und Vitamin K normalisiert wird und - wenn möglich - eine Therapie mit niedrigdosiertem Heparin i.v. begonnen wird. In Abhängigkeit vom Verlauf sollte möglichst rasch wieder auf eine therapeutische Dosierung gesteigert werden. Ist ein Risikofaktor für die intrazerebrale Blutung bekannt und beseitigt (z.B. nicht eingestellte arterielle Hypertonie, Aneurysma), kann der Patient im weiteren Verlauf wieder auf eine orale Antikoagulation eingestellt werden. Ist ein Risikofaktor nicht bekannt, oder kann er nicht abgestellt werden, muß eine Antikoagulation z.B. mit niedermolekularem Heparin (subkutan 2x/die, anti-Xa-Spiegel im therapeutischen Bereich) erwogen werden. Allerdings ist unter einem solchen Regime das Thromboembolierisiko höher als unter oraler Antikoagulation.

Spezifische Faktoren der Blutungsneigung

Beim operierten Patienten führt die Gabe von Heparin zu einer Zunahme der lokalen Blutungs-

neigung, wobei die Lokalisation der Operation als Hauptfaktor gilt. Besonders herzchirurgische Patienten mit ihren komplexen Störungen des Hämostasesystems neigen bei frühzeitiger postoperativer intravenöser Heparinapplikation zu Blutungen im Thoraxbereich. Nicht übersehen werden darf hierbei eine sich rasch entwickelnde Perikardtamponade (8). Eine ausgeprägte Anämie, die unabhängig von einer Blutung vorliegt, erhöht die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Blutung unter Antikoagulation deutlich. Eine perioperativ durchgeführte Hämodilution kann zur sogenannten „Dilutionskoagulopathie“ führen, die zusammen mit einer intravenösen Heparin-gabe eine Blutung fördert. Insbesondere wenn größere Mengen an Dextran- oder Hydroxyäthylstärkelösungen appliziert werden, kann es zu diesem Effekt kommen.

Mit steigendem Alter des Patienten scheint die Blutungsneigung unter Heparintherapie zuzunehmen (5). Eine Vielzahl von Grund- oder Begleiterkrankungen führt zu einer erkrankungsinhärenten erhöhten Blutungsneigung, die unter Antikoagulantientherapie verstärkt wird. Hierzu zählen Patienten mit Urämie (1), Leberzirrhose, Paraproteinämie, Morbus Osler, Morbus Cushing oder auch angeborenen hämorrhagischen Diathesen.

Die medikamentöse Therapie mit verschiedenen Betalaktam-Antibiotika kann ebenfalls die Blutungsneigung erhöhen (16). Insbesondere Cephalosporine mit einer Methylthiotetrazolgruppe können eine Hypoprothrombinämie zur Folge haben, während Substanzen mit einer Alpha-Carboxylgruppe die Plättchenfunktion beeinflussen können. Auch Tumorerkrankungen gelten beim hospitalisierten Patienten als Risikofaktor für eine erhöhte Blutungsneigung.

Beim antikoagulierten Intensivpatienten zählt neben der Applikationsart und der Dosis des Antikoagulans insbesondere die Häufigkeit invasiver Maßnahmen zu den Blutungsrisiken. Bei zentralvenösen Punktionen ist, wenn sie durch erfahrenes Personal durchgeführt werden, das Risiko deutlich reduziert.

Heparin

Heparin ist aufgrund seiner guten Steuerbarkeit beim Intensivpatienten das Antikoagulans der Wahl. Abhängig von der Therapiemodalität und der klinischen Ausgangssituation werden in der Literatur schwere Blutungskomplikationen unter Heparintherapie bei 0,8% der Patienten pro Therapietag angegeben (10). Der überwiegende Anteil dieser Komplikationen muß dabei als Therapienebenwirkung gesehen werden, während der Rest auf die Grunderkrankung des Patienten oder auf eine koexistente Erkrankung zurückgeführt werden kann.

Bei einer Blutung im Rahmen der Heparinisierung kann neben dem Abstellen der Heparininfusion der Antagonist Protamin appliziert werden. Die Messung der aktivierten Gerinnungszeit (ACT) kann bei der

Dosisfindung helfen, wobei nach Antagonisierung Werte unter 140 Sek. angestrebt werden sollten. Es muß allerdings berücksichtigt werden, daß eine großzügige Antagonisierung mit Protamin negative Effekte, wie z.B. eine Bypasssthemobosierung, begünstigen kann. Niedermolekulare Heparine lassen sich mittels Protamin nur partiell antagonisieren.

Orgaran® und Hirudin

Die Inzidenz von Blutungskomplikationen unter Orgaran oder Hirudin ist im wesentlichen abhängig von der Dosierung der Substanzen. Bisher liegen jedoch kaum kontrollierte Daten vor. Wird Orgaran® als Alternativtherapeutikum bei heparininduzierter Thrombozytopenie Typ II (HIT II) eingesetzt, so ist mit Blutungen in 17 % (10 % leichte, 7 % schwere Blutungen) der Patienten zu rechnen (12). Beim Einsatz von Hirudin als Antikoagulans bei HIT II wurden Blutungen bei 39 % der Patienten (11 % schwere Blutungen) beobachtet (s. Hoechst Firmeninformation Refludan®) (7).

Ein Antidot für Orgaran® liegt nicht vor; bei Überdosierung und lebensbedrohlicher Blutung kann eine Senkung des Orgaranplasmaspiegels mittels Plasmapherese versucht werden. Auch für Hirudin existiert kein spezifischer Antagonist; im Blutungsnotfall kann die Gabe von Desmopressin und Prothrombinkomplexkonzentrat erwogen werden (3, 9).

Vitamin-K-Antagonisten (Marcumar®)

Die Häufigkeit der Blutungskomplikationen unter Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten hängt im wesentlichen von der Dauer des Beobachtungszeitraumes ab (6, 15). Die Inzidenz schwerer Blutungen liegt bei 1%, wenn man einen Einjahreszeitraum betrachtet.

Bei Blutungen unter Marcumarisierung sollte Vitamin K (Konaktion®) in einer Dosierung von 10 mg verabreicht werden. Hierbei muß berücksichtigt werden, daß erste Effekte frühestens nach drei Stunden zu erwarten sind. Ist die Blutung lebensbedrohlich, so ist die Gabe von Prothrombinkomplexkonzentrat notwendig. Die Verabreichung einer Einheit pro Kilogramm Körpergewicht erhöht dabei den Quickwert um etwa 1%. Alternativ können - wenn der Patient mit Volumen belastbar ist - mehrere Frischplasmaeinheiten gegeben werden, wobei 1 ml Frischplasma pro Kilogramm Körpergewicht den Faktorengehalt um 1 - 2% erhöht. Bei lebensbedrohlichen Blutungen sollte dabei ein Quickwert > 70 % angestrebt werden.

Thrombozytenaggregationshemmer

Unter einer Langzeittherapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) nimmt das Risiko der Blutungen aus Magen-

ulzera deutlich zu. Auch niedrige Dosierungen der Substanz können zu Blutungskomplikationen führen (19). Beim operativen Patienten erhöht die Therapie mit Acetylsalicylsäure das Risiko der intra- und postoperativen Blutung. Da es keinen klinisch einsetzbaren Test gibt, um die „Restaktivität“ von Acetylsalicylsäure zu bestimmen, erscheint es sinnvoll, die Substanz mindestens 7 - 10 Tage vor elektiven Eingriffen abzusetzen. Auch neuere Plättchenaggregationshemmer, wie Ticlopidin, oder monoklonale Antikörper gegen den Glykoprotein-IIb/IIIa-Komplex, wie Abciximab (ReoPro), müssen berücksichtigt werden. Abciximab bewirkt dabei eine funktionell vollständige Inhibition der Thrombozytenaggregation über mehrere Stunden (18).

Bei leichten thrombozytär bedingten Blutungen bietet sich der Einsatz von Desmopressin (Minirin parenteral) an. Es handelt sich hierbei um ein Vasopressin-Analogon, das Willebrand-Faktor aus Endothelzellen freisetzt. Die Dosierung liegt bei 0,3-0,4 µg/kg als langsame intravenöse Kurzinfusion. Es muß darauf hingewiesen werden, daß derzeit keine Zulassung von Desmopressin für diese Indikation vorliegt. Der positive Einfluß von Desmopressin auf die gestörte Hämostase nach ASS und Ticlopidin ist belegt (13), während für die neueren Thrombozytenfunktionshemmer (18) noch keine publizierten Erfahrungen vorliegen. Diese Dosierung kann alle 6 - 12 Stunden insgesamt 2 bis 3 Mal wiederholt werden, wobei auf den Flüssigkeitshaushalt zu achten ist. Bei schweren thrombozytärbedingten Blutungskomplikationen steht die Gabe von Thrombozytenkonzentraten im Vordergrund. In der Regel werden dabei initial 4 - 6 Einzelspenderthrombozytenkonzentrate oder ein Zytapheresekonzentrat verabreicht. Über die Gabe von homologem Frischblut bei lebensbedrohlichen Blutungen wurde in Einzelfällen berichtet, sie ist für den klinischen Einsatz jedoch abzulehnen.

Blutung unter Lysetherapie

Blutungskomplikationen nach Einsatz von Thrombolytika treten in den ersten 24 Stunden in bis zu 20% der Fälle auf (14). Am häufigsten sind dabei Blutungen im Bereich der Kanülierungsstellen. Eine besonders ernste Prognose weisen intrakranielle Blutungen auf, die in bis zu 1% aller Lysetherapien beobachtet werden. Die Risikofaktoren entsprechen dabei weitestgehend den Kontraindikationen der Lysetherapie (4).

Bei bedrohlichen Blutungen nach Gabe eines Thrombolytikums kann versucht werden, mit Antifibrinolytika wie Tranexamsäure bis zu 2,5 g, oder dem Kallikreininhibitor Aprotinin in einer Dosierung von 500.000 KIE initial und danach 250.000 KIE stündlich einen therapeutischen Einfluß auszuüben. In Einzelfällen kann auch die Gabe eines Fibrinogen-Präparates (Haemocomplettan®) in einer Dosis von 2 - 4 g sinnvoll sein.

Summary: The main complication of systemic anticoagulation is bleeding, which may manifest as spontaneous bleeding or as postoperative hemorrhage from surgical sites. Bleeding during heparin treatment requires discontinuation of therapy and in severe cases antagonisation with protamin. Bleeding complications during oral anticoagulant treatment can be managed by antagonisation with vitamin K, possibly combined with prothrombin complex concentrates. In these cases, heparin should be administered for prophylaxis of thromboembolism whenever possible. One of the most critical clinical situations is intracerebral bleeding during oral anticoagulation for prosthetic cardiac valve replacement. Patients treated with platelet aggregation inhibitors or thrombolytic agents also need special consideration.

Key words:
Critical care;
Anticoagulants;
Thrombolytic therapy;
Hemorrhage.

Literatur

(* = Übersichtsartikel zur weiteren Vertiefung)

1. *Andrassy K, Ritz E*: Uremia as a cause of bleeding. *Am J Nephrol* 1985; 5: 313-9
2. *Baudet EM, Oca CC, Roques XF, Laborde MN, Hafez AS, Collot MA, Ghidoni IM*: A 5 1/2 year experience with the St. Jude Medical cardiac valve prosthesis. Early and late results of 737 valve replacements in 671 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90: 137-144
3. *Bove CM, Casey B, Marder VJ*: DDAVP reduces bleeding during continued hirudin administration in the rabbit. *Thromb Haemost* 1996; 75: 471-5
4. *Califf RM, Fortin DF, Tenaglia AN, Sane DC*: Clinical risks of thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1992; 69: 12A-20A
5. *Campbell NR, Hull RD, Brant R, Hogan DB, Pineo GF, Raskob GE*: Aging and heparin-related bleeding. *Arch Intern Med* 1996; 156: 857-60
6. *Gitter MJ, Jaeger TM, Petterson TM, Gersh BJ, Silverstein MD*: Bleeding and thromboembolism during anticoagulant therapy: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 725-33
7. *Greinacher A, Pötzsch B, Mateblowski M, Völpel H*: r-hirudin in the treatment of patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 1998 (in press)
8. *Hiraide A, Tazaki O, Fujii N, Yoshioka T, Sugimoto T*: Cardiac tamponade secondary to hemorrhagic pericarditis during continuous hemofiltration for renal failure. The role of the anticoagulant. *Ren Fail* 1994; 16: 299-301
9. *Irani MS, White HJ, Sexon RG*: Reversal of hirudin-induced bleeding diathesis by prothrombin complex concentrate. *Am J Cardiol* 1995; 75: 422-3
10. *Landefeld CS, Beyth RJ*: Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med* 1993; 95: 315-28
11. *Landefeld CS, McGuire E, Rosenblatt MW*: A bleeding risk index for estimating the probability of major bleeding in hospitalized patients starting anticoagulant therapy. *Am J Med* 1990; 89: 569-78

12. *Magnani HN*: Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): An overview of 230 patients treated with Orgaran (Org 10172). *Thromb Haemost* 1993; 70: 554-561

13. *Mannucci PM*: Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood* 1997; 90: 2515-2521

14. * *McLeod DC, Coln WG, Thayer CF, Perfetto EM, Hartzema AG*: Pharmacoepidemiology of bleeding events after use of r-alteplase or streptokinase in acute myocardial infarction. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 956-62

15. *Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V, Erba-N, Moia M, Ciavarella N, Devoto G, Berrettini M, Musolesi S*: Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996; 348: 423-8

16. *Sattler FR, Weitekamp MR, Sayegh A, Ballard JO*: Impaired hemostasis caused by beta-lactam antibiotics. *Am J Surg* 1988; 155: 30-9

17. * *Stein PD, Alpert JS, Copeland J, Dalen JE, Goldman S, Turpie AGG*: Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 1995; 108 (Suppl): 371S-379S

18. * *Vermeylen J, Verhaeghe R*: New platelet aggregation inhibitors. *Hämostaseologie* 1997; 17: 43-8

19. *Weil J, Colin-Jones D, Langman M, Lawson D, Logan R, Murphy M, Rawlins M, Vessey M, Wainwright P*: Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *Br Med J* 1995; 310: 827-301.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. *Hubert Böhler*
Klinik für Anästhesiologie
Universitäts-Klinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 110
D-69120 Heidelberg.

Kirsch
Ihr Partner für Kühlung
im Gesundheitswesen

Medikamenten-Kühlschränke
Blutkonserven-Kühlschränke
Blutplasma-Gefrierschränke

Kirsch
gegründet 1865
Fabrik für Gewerbekühlschränke
Postfach 1840 77608 Offenburg
Tel.: 07 81/9227-0
Fax: 07 81/9227-200