

VERBANDSMITTEILUNGEN

Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe / antithrombotische Medikation

Überarbeitete Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin*

*Regional anaesthesia and thromboembolism prophylaxis / anticoagulation
Revised guidelines of the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine*

W. Gogarten¹, H. Van Aken¹, J. Büttner², H. Riess³, H. Wulf⁴ und H. Buerkle¹

¹ Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Münster (Direktor: Prof. Dr. H. Van Aken)

² Abteilung für Anästhesie, Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Murnau (Direktor: Prof. Dr. H. Wulf)

³ Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie/Onkologie, Charité, Campus Virchow Klinikum, Humboldt-Universität Berlin (Direktor: Prof. Dr. B. Dörken)

⁴ Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Philipps-Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. H. Wulf)

Zusammenfassung: Die Durchführung von rückenmarksnahen Regionalanästhesien bei gleichzeitiger Gabe von Antithrombotika oder Thrombozytenaggregationshemmern erhöht das Risiko eines spinalen epiduralen Hämatoms. Im internationalen Vergleich haben die Erfahrungen der vergangenen Jahre gezeigt, daß das Risiko schwerwiegender Blutungen durch das Einhalten von entsprechenden Zeitintervallen zwischen der Gabe von Antithrombotika und der rückenmarksnahen Punktions sowie durch die Etablierung von Leitlinien reduziert werden kann. Die in den letzten Jahren neu eingeführten Substanzen zur Thromboseprophylaxe haben eine Überarbeitung der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin von 1997 erforderlich gemacht.

Um das Risiko von spinalen epiduralen Hämatomen zu reduzieren, sollte eine rückenmarksnahe Regionalanästhesie so atraumatisch wie möglich durchgeführt werden. Kann eine blutige Punktions nicht verhindert werden, so sollte bei einer geplanten therapeutischen intraoperativen Heparinisierung (z.B. in der Kardiochirurgie) die Verschiebung des operativen Eingriffes erwogen werden. Eine Alternative stellt die Platzierung von Epiduralkathetern bereits am Abend vor der Operation dar.

Bei Patienten mit einer therapeutischen Antikoagulation mit unfraktionierten oder niedermolekularen Heparinen sowie mit Kumarenen bleibt eine rückenmarksnahe Regionalanästhesie auch weiterhin kontraindiziert. Da schwerwiegende spinale epidurale Blutungen genauso häufig beim Entfernen eines Epiduralkatheters auftreten können, gelten hierbei die gleichen strikten Kriterien und Zeitintervalle wie bei der Katheteranlage. Eine engmaschige neurologische Überwachung ist bei allen Patienten mit einem

rückenmarksnahen Regionalanästhesieverfahren erforderlich. Erhalten Patienten die Hämostase beeinflussende Substanzen, so sollte die Entscheidung für oder gegen ein rückenmarksnahes Regionalanästhesieverfahren nach eingehender Nutzen-Risiko-Evaluierung grundsätzlich individuell gefällt werden.

Summary: Performing neuroaxial regional anaesthesia in patients receiving antithrombotic drugs is discussed controversially due to the inherent risk of spinal epidural haematoma. It is generally perceived that the establishment of recommendations and the strict adherence to appropriate time intervals between the administration of drugs for prevention of thromboembolism and the neuroaxial blockade or removal of catheters has improved patient safety and reduced the risk of haematoma formation. The introduction of new anticoagulants necessitates a revision and update of previous recommendations by the German Society of Anaesthesia and Intensive Care Committee and its joint Committee on Regional Anaesthesia.

In order to minimize bleeding complications during regional anaesthetic procedures, care should be taken to avoid a traumatic puncture. If a bloody tap cannot be prevented and intra-operative administration of heparin is planned (for example in cardiac surgery), it should be considered to postpone surgery. Alternatively, there is the possibility to place an epidural catheter the night before surgery.

Regional anaesthesia in patients receiving full anticoagulation with either unfractionated or low-molecular-

* Diese Leitlinie ersetzt die Empfehlungen von 1997 (Anästh. Intensivmed 1997, 12:623-628). Beschuß des Präsidiums der DGAI vom 24.01.2003.

weight heparin or vitamin K antagonists remains contraindicated. As severe spinal epidural haemorrhage may occur equally frequently on the removal of a catheter, the same criteria and time intervals should be used which are applied to the insertion of catheters. Moreover, adequate neurological monitoring is essential during postoperative recovery. Ultimately, however, the final decision to perform regional anaesthesia in patients receiving drugs that alter haemostasis must be made on an individual basis after assessment of individual risks and benefits.

Schlüsselwörter: Thromboembolie – Prophylaxe – Antikoagulanzen – Epiduralanästhesie – Spinalanästhesie – Hämatom – Heparin – Niedermolekulares Heparin – Hirudin – Fondaparinix – Acetylsalicylsäure – Clopidogrel – Danaproid

Key Words: Thromboembolism – Prophylaxis – Anticoagulants – Epidural Anaesthesia – Spinal Anaesthesia – Haematoma – Heparin – Low-Molecular-Weight Heparin – Hirudin – Fondaparinix – Acetylsalicylic Acid – Clopidogrel – Danaproid.

Einleitung

Seit der Veröffentlichung der Empfehlungen zur Durchführung von rückenmarksnahen Regionalanästhesien (RA) und Thromboembolieprophylaxe/ Antikoagulation der DGAI von 1997 (27) sind sowohl neue Substanzen zur Gerinnungshemmung bzw. Thrombembolieprophylaxe in die klinische Praxis eingeführt worden als auch weitere Erkenntnisse über das Risiko einer rückenmarksnahen Regionalanästhesie bei gleichzeitiger Thromboembolieprophylaxe gewonnen worden.

Hierbei ist hervorzuheben, daß Empfehlungen zu rückenmarksnahen Regionalanästhesien bei gleichzeitiger antithrombotischer Medikation, insbesondere auch medikamentöser Thromboembolieprophylaxe, aufgrund der Seltenheit von spinalen epiduralen Hämatomen nicht auf wissenschaftlicher Evidenz beruhen, sondern auf Fallberichten von Hämatomen und Expertenmeinungen. Dementsprechend basieren die Empfehlungen nicht auf prospektiven randomisierten Studien, sondern sind überwiegend aus der Pharmakokinetik sowie den empfohlenen Dosierungsintervallen der einzelnen Substanzen abgeleitet.

Möglicherweise haben diese nationalen Empfehlungen jedoch dazu beigetragen, eine ähnliche Häufung von Komplikationen wie in den USA zu verhindern.

Risiko spinaler epiduraler Hämatome

Spinale oder epidurale Hämatome entstehen wesentlich häufiger spontan als durch rückenmarksnahe Regionalanästhesieverfahren (46). Das absolute Risiko für eine spinale Blutung unter Antikoagulationsprophylaxe (low-dose Heparinisierung) ist nicht bekannt. Nach zentralen Nervenblockaden stellen sie ein so seltenes, wenn auch schwerwiegendes Ereignis dar, daß ihre Inzidenz nicht anhand von prospektiven, randomisierten Studien untersucht werden kann. Tryba schätzte das Risiko von spinalen epiduralen Hämatomen auf 1 : 150.000 nach Epiduralanästhesien und auf 1 : 220.000 nach Spinalanästhesien (53). Damit galten rückenmarksnahe Regionalanästhesien bei

gleichzeitiger Thromboembolieprophylaxe als vergleichsweise sicher. Bereits 1995 kam der wissenschaftliche Arbeitskreis Regionalanästhesie der DGAI in einer Stellungnahme zu dem Ergebnis, daß eine Thromboembolieprophylaxe mit niedermolekularen (NMH) oder unfraktionierten Heparinen das Risiko eines spinalen Hämatoms nach Regionalanästhesien nicht erhöht (64).

Nachdem niedermolekulare Heparine höher dosiert (Enoxaparin 2 x 30 mg/die) auch in den USA zur postoperativen medikamentösen Thromboembolieprophylaxe eingeführt wurden, häuften sich dort Berichte über spinale epidurale Hämatome, welche fast ausnahmslos zu einer bleibenden Querschnittslähmung führten und eine Warnung der American Drug and Food Administration nach sich zogen. Dementsprechend wurde das Risiko von spinalen epiduralen Hämatomen bei gleichzeitiger Gabe von niedermolekularen Heparinen in den USA 1998 für Spinalanästhesien mit 1 : 40.800, für Single-shot-Epiduralanästhesien mit 1 : 6.600 und für Katheter-Epiduralanästhesien mit 1 : 3.100 neu errechnet (48). Die Unterschiede in der Inzidenz von Blutungskomplikationen wurden vor allem auf die unterschiedlichen Dosierungen von Enoxaparin (Europa 1 x 40 mg/die; USA 2 x 30 mg/die) sowie auf bis dahin fehlende Empfehlungen für das Einhalten von Zeitintervallen zwischen rückenmarksnaher Punktion/Katheterentfernung und Thromboembolieprophylaxe zurückgeführt. Die mittlerweile in den USA eingeführten und im Vergleich mit Europa verschärften Empfehlungen sehen vor, auf eine Thromboembolieprophylaxe mit niedermolekularen Heparinen während der gesamten Verweildauer von Epiduralkathetern zu verzichten, ohne daß das erhöhte Thromboserisiko ausreichend berücksichtigt wird (31).

Ein erhöhtes Blutungsrisiko bei gleichzeitiger Gabe von Antithrombotika ist jedoch nicht neu. Vandermeulen berichtete bereits 1994 (59), daß 68% aller Patienten mit spinalen epiduralen Hämatomen gerinnungshemmende Substanzen erhalten hatten. Bei 20% aller Patienten konnten Thrombozytopenien oder medikamentös induzierte Thrombozytenfunktionsstörungen nachgewiesen werden. In einer neueren Analyse von 99 Fällen konnten Gerinnungsstörungen

Verbandsmitteilungen

als Risikofaktor bei 78% aller Patienten nachgewiesen werden (56). Als weitere Risikofaktoren gelten blutige oder traumatische Punktions sowie anatomische Veränderungen (z.B. Spina bifida, Morbus Bechterew). Das Blutungsrisiko ist aufgrund der geringeren Nadelstärke am geringsten bei Spinalanästhesien, am höchsten bei Katheterepiduralanästhesien. Annähernd die Hälfte aller Blutungen ereignen sich beim Entfernen eines Epiduralkatheters (59).

Diese Fallberichte zeigen, daß spinale epidurale Blutungskomplikationen nicht auf die zeitnahe Medikation mit niedermolekularen Heparinen begrenzt sind, sondern generell bei jeder hämostasehemmenden Substanz auftreten können. Zur Beurteilung eines Blutungsrisikos bei einer Thromboembolieprophylaxe sind herkömmliche Gerinnungsparameter nicht hilfreich, da diese in der Regel unverändert bleiben. Das Einhalten von empfohlenen Dosierungen und Zeitintervallen hilft, die Punktionsmöglichst zum Zeitpunkt von Talspiegeln durchzuführen, wobei allgemein gesagt werden kann, daß das Blutungsrisiko umso geringer ist, je größer der zeitliche Abstand zwischen der Punktions und der Gabe der Antithrombotika (bzw. dem Vorliegen wirksamer Medikamentenspiegel) gewählt wird und je niedriger die Dosis des Antikoagulanz ist. Dementsprechend richten sich Empfehlungen von Zeitintervallen sowohl nach der Pharmakokinetik und -dynamik der einzelnen Substanzen als auch nach den Dosierungsintervallen. Des Weiteren gilt, daß das Blutungsrisiko um so weniger eingeschätzt werden kann, je mehr verschiedene Antithrombotika (z.B. niedermolekulare Heparine plus Acetylsalicylsäure) eingesetzt werden, so daß bei einer Kombination mehrerer Substanzen oder bei zusätzlichen Risikofaktoren besondere Zurückhaltung geboten ist.

1. Unfraktionierte Heparine

Eine niedrig dosierte Thromboembolieprophylaxe führt nicht zu einem erhöhten Blutungsrisiko bei Regionalanästhesien, vorausgesetzt, daß ein gewisser zeitlicher Abstand zwischen Heparingabe und Punktions eingehalten wird. So sollte bei niedrigdosierter Applikation von unfraktionierten Heparinen ein Intervall von 4 Stunden zwischen Heparingabe (meist 5000 i.E. s.c.) und epiduraler Punktions bzw. Entfernen des Katheters eingehalten werden, um eine Blutungskomplikation zu vermeiden. Eine erneute niedrig dosierte Heparingabe kann anschließend bereits nach 1 Stunde erfolgen. Gerinnungsanalysen sind mit Ausnahme der Thrombozytenzählung zum Ausschluß einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie bei länger bestehender niedrig dosierter Heparintherapie (> 5 Tage) nicht erforderlich.

Im Gegensatz zur Heparintherapie in prophylaktischer Dosierung kommt es bei therapeutischen Dosierungen zu einem erhöhten Blutungsrisiko, so daß während der Therapie grundsätzlich weder eine Punktions noch ein

Entfernen eines Katheters erfolgen darf. Sollte dennoch nach sorgfältigem Abwagen ein Regionalanästhesieverfahren bzw. das Entfernen eines Epidural- oder Spinalkatheters durchgeführt werden, so müssen die intravenöse Heparinzufluhr mindestens 4 Stunden vorher unterbrochen und die Gerinnungsparameter (aPPT und/oder ACT (activated clotting time)) normalisiert sein. Auch hier sind die Thrombozyten zum Ausschluß einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie regelhaft zu überprüfen.

1.1. Regionalanästhesieverfahren und intraoperative Heparinisierung

Eine geplante intraoperative Vollheparinisierung stellt nicht zwingend eine Kontraindikation für ein Regionalanästhesieverfahren dar. Rao und El-Etr (43) berichteten bereits 1981, daß das Blutungsrisiko nach Epiduralanästhesie und anschließender Vollheparinisierung bei gefäßchirurgischen Patienten nicht erhöht ist, wenn die Heparinisierung frühestens 1 Stunde nach spinaler/epiduraler Punktions erfolgt und engmaschig kontrolliert wird. Andererseits kam es im Rahmen von diagnostischen Lumbalpunktionen zu einer mit 2% sehr hohen Rate an Querschnittslähmungen, wenn die Patienten weniger als 1 Stunde nach der Punktions eine intravenöse Heparinisierung mit gleichzeitiger Gabe von Acetylsalicylsäure erhielten (44). Eine Entfernung des epiduralen Katheters sollte frühestens 4 Stunden nach Beenden der Heparingabe und nach Normalisierung der Gerinnung erfolgen.

Kommt es bei Patienten mit beabsichtigter intraoperativer Heparinisierung zu einer blutigen Punktions, so erscheint es angebracht, von einer niedrig dosierten Antikoagulation (z.B. 5000 i.E. Heparin) für 1 - 2 Stunden, von einer intraoperativen Vollheparinisierung (z.B. für Herz-Lungen-Maschine) für 6 - 12 Stunden Abstand zu nehmen und ggf. die Operation um mindestens 12 Stunden zu verschieben (57). Um Verzögerungen zu vermeiden, kann eine epidurale Punktions alternativ bereits am Vorabend durchgeführt werden. Dies wird insbesondere bei kardiochirurgischen Eingriffen unter Einsatz einer extrakorporalen Zirkulation empfohlen (11).

1.2. Niedermolekulare Heparine

Niedermolekulare Heparine werden sowohl zur peripheren Thromboembolieprophylaxe als auch zur Therapie von tiefen Beinvenenthrombosen eingesetzt. Gerinnungsparameter wie ACT und aPTT bleiben weitestgehend unbeeinflußt, so daß sie nicht zur Kontrolle herangezogen werden können. Der antikoagulatorische Effekt der niedermolekularen Heparine kann durch die Bestimmung der Anti-Faktor Xa-Aktivität im Plasma mittels funktioneller Teste (Anti-Xa-Aktivität, Hep-Test) erfaßt werden, ein regelhaftes Monitoring ist nicht erforderlich. Vorteile bestehen in der hohen Bioverfügbarkeit (ca. 100%) nach subkutaner Applikation sowie der langen Halbwertszeit von

4 - 7 Stunden, so daß sie nur einmal täglich verabreicht werden müssen. Sie sind in der Thromboembolieprophylaxe den unfaktorierten Heparinen bei Patienten mit hohem Risiko (Hüftendoprothesen, Polytraumatisierte) überlegen ohne zu erhöhten Blutungskomplikationen zu führen (25, 35) und gelten mittlerweile als Goldstandard in der Thromboembolieprophylaxe bei Hochrisikopatienten. Obwohl die einzelnen niedermolekularen Heparine sich in ihrem Molekulargewicht sowie in der Pharmakokinetik unterscheiden und ein unterschiedliches Zulassungsspektrum besitzen, konnte bisher kein Unterschied in der klinischen Effektivität zwischen den einzelnen Präparaten nachgewiesen werden. Bei allen Präparaten ist mit einer Akkumulation bei stark eingeschränkter Nierenfunktion zu rechnen. Eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie wird durch niedermolekulare Heparine wesentlich seltener hervorgerufen als durch unfaktorierte Heparine (61), dennoch sollten sie nicht bei Patienten mit einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie verabreicht werden, da eine hohe Kreuzreaktivität von 90% besteht.

Nach subkutaner Gabe von niedermolekularen Heparinen werden nach ca. 4 Stunden maximale Wirkspiegel erreicht, während nach 12 Stunden immer noch mehr als 25% der maximalen Wirkspiegel mit einer ausreichenden antithrombotischen Wirkung nachgewiesen werden können (1). Niedermolekulare Heparine weisen im Gegensatz zu unfaktorierten Heparinen eine deutlichere dosisabhängige Förderung der fibrinolytischen Aktivität sowie eine geringere Thrombozyteninteraktion auf (2, 3). Dies spiegelt sich in einer größeren Thrombusregression bei der Therapie der tiefen Venenthrombosen wider (29). Zwischen der subkutanen Gabe von niedermolekularen Heparinen und der Anlage bzw. dem Entfernen eines Epiduralkatheters sollte ein Zeitintervall von 10 - 12 Stunden nicht unterschritten werden, um Blutungskomplikationen zu vermeiden (4, 59). Dies bedeutet, daß niedermolekulare Heparine zur Thromboseprophylaxe am Abend vor der Operation verabreicht werden können ohne mit einer geplanten Regionalanästhesie zu interferieren. Dieses Vorgehen ist im Vergleich zu einer Gabe am Morgen des Operationstages nicht mit einer erhöhten Inzidenz an Thrombosen verbunden (28), führt jedoch vermutlich zu einem verminderten Risiko spinaler Hämatome nach Durchführung eines rückenmarknahen Anästhesieverfahrens. Werden niedermolekulare Heparine hingegen in therapeutischer Dosierung 1 oder 2 mal täglich verabreicht, so sollte mindestens 24 Stunden nach der letzten Applikation abgewartet werden. Nur bei hohem Thrombembolierisiko aufgrund der Grundkrankheit (z.B. künstliche Herzklappe in Mitrallposition plus weiterer Risikofaktor) kann eine prophylaktische Dosis des niedermolekularen Heparins 12 Stunden vor der Durchführung einer rückenmarknahen Anästhesie erwogen werden. Bei einem geplanten Regionalanästhesieverfahren muß eine morgendliche Gabe am Operationstag unterbleiben. Nach spinaler/epiduraler Punktion bzw. nach Entfernen eines spi-

nalen/epiduralen Katheters sollte eine erneute Gabe von niedermolekularen Heparinen frühestens nach 2 - 4 Stunden erfolgen. Da die maximalen Plasmaspiegel bei subkutaner Gabe erst nach 4 Stunden erreicht werden, resultiert hieraus ebenfalls ein Gesamtzeitintervall von 6 - 8 Stunden von der Punktion bzw. dem Zeitpunkt des Entfernen des Katheters bis zum maximalen Wirkspiegel des Heparins.

Aufgrund der fehlenden Häufung von Blutungen nach niedermolekularen Heparinen in Europa und unter Berücksichtigung des hohen perioperativen Thromboserisikos werden die amerikanischen Empfehlungen, auf NMH während der gesamten Katheterverweildauer zu verzichten (31), nicht unterstützt.

1.3. Thromboembolieprophylaxe bei nichtelektiven Eingriffen

Unfallchirurgische Patienten unterliegen einem erhöhten Thromboembolierisiko, so daß mit einer Prophylaxe in der Regel direkt nach Aufnahme präoperativ begonnen wird. Andererseits unterliegen diese Patienten einem erhöhten Aspirationsrisiko, so daß Regionalanästhesien gerade bei traumatologischen Patienten bevorzugt eingesetzt werden. Entsprechend den Leitlinien zur stationären und ambulanten Thromboembolieprophylaxe in der Chirurgie sollten diese Patienten deshalb möglichst frühzeitig nach stationärer Aufnahme 5000 I.E. unfaktoriertes Heparin erhalten, um ein größtmögliches Zeitintervall zwischen der Gabe von Heparinen und einer rückenmarksnahen Punktions zu erzielen (17). Die Gabe von niedermolekularen Heparinen erfolgt erst postoperativ und frühestens 7 - 9 Stunden nach der Gabe von unfaktorierten Heparinen. Das Einhalten des bei elektiven Eingriffen geforderten 4-Stundenintervalls zwischen Gabe von unfaktorierten Heparinen und rückenmarksnaher Punktions kann in dieser besonderen Situation nach sorgfältiger individueller Nutzen-Risiko-Analyse umgangen werden, erfordert jedoch eine engmaschige neurologische Kontrolle.

2. Synthetisches Pentasaccharid (Fondaparinux (Arixtra®))

Fondaparinux ist ein vollsynthetisch hergestelltes Pentasaccharid. Es führt zu einer durch Antithrombin vermittelten selektiven Inhibition von Faktor Xa ohne Inhibition von Thrombin (Faktor IIa). Sie kann durch Anti-Faktor-Xa-Teste überprüft werden. Die Thrombozytenaggregation wird nicht beeinträchtigt. Eine Kreuzreaktivität mit Heparin-induzierten Antikörpern besteht nicht. Mehrere klinische Studien zeigen eine deutliche Überlegenheit von Fondaparinux in der Thromboembolieprophylaxe bei Patienten mit Knie- und Hüftendoprothesen im Vergleich mit niedermolekularen Heparinen (38, 54). Fondaparinux wird auch in Europa im Gegensatz zu niedermoleku-

Verbandsmitteilungen

laren Heparinen einheitlich als einzige Substanz postoperativ verabreicht. Um chirurgische Blutungskomplikationen zu vermeiden, wird hierbei ein Zeitintervall von 6 Stunden nach Operationsende empfohlen. Die Dosierungsempfehlung beträgt 2,5 mg, höhere Dosierungen erhöhen die Rate an Blutungskomplikationen ohne die Thromboembolierate zu senken (54). Aufgrund der mit 18 Stunden langen Halbwertszeit ist die Gabe von Fondaparinux nur 1 x täglich erforderlich. Die Plasmaspiegel erreichen auch bei Nierengesunden erst 2 - 3 Tage nach Beginn der Gabe von Fondaparinux ein stabiles Plateau (6). Trotz einer weitestgehend renalen Elimination ist eine Dosisanpassung seitens des Herstellers bis zu einer Kreatinin-clearance von 30 - 50 ml/m nicht vorgesehen, unterhalb einer Kreatinin-clearance von 30 ml/h kommt es zu einer erheblichen Akkumulation mit Verdopplung der Plasmaspiegel, welche auch nach 24 Stunden noch im therapeutischen Bereich liegen (45). Fondaparinux ist deshalb bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert.

Aufgrund des postoperativen Ansatzes könnte die Substanz Vorteile bei rückenmarksnahen Regionalanästhesien bieten, da die Gerinnung zum Zeitpunkt der Punktions nicht beeinträchtigt wird. In allen bisherigen Studien zu Fondaparinux galten kontinuierliche Regionalanästhesien mit postoperativem Verbleiben des Katheters als Ausschlußkriterium, so daß bisher nur Patienten mit einer Spinalanästhesie oder einem Single-shot-Epiduralanästhesieverfahren untersucht wurden. Die fehlende Datenlage, die hohe Potenz der Substanz sowie die enge therapeutische Breite lassen zum jetzigen Zeitpunkt keine Aussage über die Sicherheit bei kontinuierlichen rückenmarksnahen Regionalanästhesien zu, dieser Aspekt wird jedoch zur Zeit in klinischen Studien untersucht. Die ansteigenden Plasmaspiegel über die ersten Therapietage sowie die Akkumulation bei Niereninsuffizienz sind insbesondere bei der Entfernung eines Epiduralkatheters zu berücksichtigen. Fondaparinux sollte deshalb bei kontinuierlichen Techniken mit Zurückhaltung und nach individueller Nutzen-Risiko-Evaluierung verwendet werden. Alternativ sollte für die Katheterverweildauer auf Substanzen zurückgegriffen werden, für die mehr Erfahrungen bestehen (unfraktionierte oder niedermolekulare Heparine). Wird Fondaparinux trotz verbleibendem Epiduralkatheter verabreicht, so sollte ein möglichst großer Zeitabstand zwischen der Gabe von Fondaparinux und dem Entfernen des Epiduralkatheters eingehalten werden, umgekehrt sollte das Zeitintervall zwischen Katheterentfernung und anschließender Gabe von Fondaparinux analog der postoperativen Gabe ebenfalls nicht zu gering gewählt werden. Hieraus ergeben sich potentielle Zeitintervalle von 20 - 22 Stunden für die letzte Gabe vor Katheterentfernung bzw. 2 - 4 Stunden für die erste erneute Gabe nach Katheterentfernung. Liegt bei mehrtägiger Fondaparinuxgabe (Kumulation) eine leicht- bis mittelgradige Niereninsuffizienz vor, kommt es postoperativ zu einer schweren Beeinträchtigung der Nierenfunktion oder wurde Fondaparinux entge-

gen der Herstellerempfehlung bei Patienten mit einer Kreatinin-clearance < 30 ml/min eingesetzt, so sollte aus Sicherheitsgründen Fondaparinux einmalig ausgesetzt und wenigstens 36 - 42 Stunden vor Entfernen des Epiduralkatheters abgewartet werden (45).

3. Direkte Thrombininhibitoren

Weitere neue Substanzen zur perioperativen Thromboembolieprophylaxe sowie zur Therapie von tiefen Venenthrombosen sind direkte Thrombininhibitoren, welche im Gegensatz zu Heparinen auch bereits an Fibrin gebundenes Thrombin inaktivieren und somit ein weiteres Thrombuswachstum inhibieren können. Die Bindung an Thrombin resultiert in einer Inhibition der proteolytischen Eigenschaften, ohne daß hierfür Antithrombin oder andere Kofaktoren erforderlich wären. Thrombininhibitoren beeinflussen in unterschiedlichem Ausmaß alle auf der Fibrinbildung beruhenden funktionellen Hämostaseteste, insbesondere die aPTT, die meist zur Laborkontrolle herangezogen wird. Spezifischer ist die Ecarin-Clotting-Time (ECT), die bei hochdosierter Therapie mit Thrombininhibitoren verwendet werden sollte. Die wichtigste Nebenwirkung von direkten Thrombininhibitoren in höherer Dosierung besteht, insbesondere in Kombination mit anderen Antithrombotika oder Thrombozytenaggregationshemmern, in einer erhöhten Blutungsneigung (49). Ein spezifisches Antidot existiert nicht, Hirudine und vermutlich auch Melagatran können durch Dialyse eliminiert werden.

3.1. Hirudine (Desirudin, Lepirudin)

Die rekombinanten Hirudine Desirudin (Revasc[®]) und Lepirudin (Refludan[®]) sind parenteral applizierbare direkte Thrombininhibitoren, sie haben sich bisher weder in der Thromboseprophylaxe noch in der Thrombosedetherapie breiter durchsetzen können, werden jedoch bevorzugt bei Heparin-induzierten Thrombozytopenien eingesetzt.

Nach einer einmaligen intravenösen oder subkutanen Gabe wird die aPTT auch in niedrigen Dosierungen verlängert. Eine verlängerte aPTT scheint im Gegensatz zu Heparinen für die Wirksamkeit der Thromboembolieprophylaxe erforderlich zu sein. Hirudin wird nicht metabolisiert, sondern unverändert renal ausgeschieden, dementsprechend können die Substanzen auch bei einer leicht- bis mäßig eingeschränkten Nierenfunktion akkumulieren. Nach einer subkutanen Injektion von Hirudin kommt es zu einem schnellen Anstieg der aPTT, der innerhalb von 30 Minuten meßbar ist und sein Maximum nach 2 Stunden erreicht (60). 8 Stunden nach der subkutanen Gabe von 15 mg Hirudin (Prophylaxedosis 2 x 15 mg/die) ist noch eine verlängerte aPTT nachweisbar (21). Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 2 - 3 Stunden und ist aufgrund der überwiegenden renalen Ausscheidung bei eingeschränkter Nierenfunktion deutlich verlängert.

Desirudin wurde in 2 Studien insgesamt 891 Patienten direkt nach Durchführung des Regionalanästhesieverfahrens verabreicht, ohne daß es zur Entstehung eines spinalen epiduralen Hämatoms kam (21, 23). Es zeigte sich dabei in der Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen im Vergleich mit unfraktioniertem Heparin oder niedermolekularen Heparinen (Enoxaparin) als überlegen, ohne daß es zu einem erhöhten Blutverlust oder Transfusionsbedarf kam. Allerdings sind die Patientenzahlen noch viel zu gering, um Aussagen über ein tatsächliches spinale epidurale Blutungsrisiko machen zu können. Generell erscheint es empfehlenswert, bei Gabe von Hirudin einen möglichst großen Abstand (z.B. 8 - 10 Stunden) zwischen der Gabe der Substanzen und der rückenmarksnahen Punktionsentsprechend dem Dosierungsintervall (Hirudin 12 stündlich, Dosierung 2 x 15 mg) einzuhalten sowie die Kombination mit anderen Antithrombotika zu vermeiden.

Obwohl Desirudin (Revasc[®]) bei einer geringen Anzahl von Patienten direkt nach rückenmarksnaher Punktionsverabreicht wurde, ohne daß es zu spinalen epiduralen Hämatomen kam, ist eine solche Vorgehensweise aufgrund der Pharmakokinetik der Substanz sowie der geringen Erfahrungen und der Gefahr der Akkumulation bei Niereninsuffizienz zur Zeit nicht empfehlenswert. Es sollte ein Abstand von mindestens 4 Stunden nach Durchführung der rückenmarksnahen Regionalanästhesie eingehalten werden. Ein erstes spontanes epidurales Hämatom unter Lepirudin (Refludan[®]) wurde beschrieben (41).

3.2. Melagatran und Ximelagatran (Exanta[®])

Melagatran und seine nicht aktive Vorstufe Ximelagatran gehören ebenfalls zu den direkten Thrombininhibitoren. Ein wesentlicher Vorteil von Ximelagatran ist die orale Bioverfügbarkeit, so daß tägliche Injektionen nicht erforderlich sind. Melagatran wird in der Regel subkutan direkt nach der Anästhesieeinleitung vor dem Schnitt verabreicht, eine weitere subkutane Gabe erfolgt am Abend nach der Operation, anschließend wird auf das oral zu verabreichende Ximelagatran umgestellt. Verglichen mit der Gabe des niedermolekularen Heparins Dalteparin führt Melagatran/Ximelagatran zu einer signifikanten Reduktion von tiefen Beinvenenthrombosen, gleichzeitig wurde jedoch eine dosisabhängige Steigerung von Blutungskomplikationen beobachtet (20). Im Rahmen dieser Studie erhielten 256 Patienten Melagatran in einer effektiven Dosierung nach Durchführung der rückenmarksnahen Regionalanästhesie direkt vor Hautschnitt, ohne daß ein spinale epidurale Hämatom beobachtet wurde. Die Zahlen sind jedoch viel zu gering, um hieraus auf eine Sicherheit für dieses Vorgehen zu schließen. Nach der subkutanen Gabe von Melagatran werden innerhalb von 0,5 - 1 Stunde maximale Plasmaspiegel erreicht, diese korrelieren mit einer Verlängerung der aPTT auf das 1,7fache (22). Die Halbwertszeit von subkutanem Melagatran beträgt 2 - 3 Stunden, Talspiegel werden

nach 8 - 10 Stunden erreicht (19). Nach der oralen Gabe von Ximelagatran werden maximale Melagatranplasmaspiegel nach 2 - 3 Stunden erreicht, die Halbwertszeit beträgt 4 - 5 Stunden (19). Melagatran wird nicht metabolisiert, sondern überwiegend unverändert renal eliminiert, wobei die Plasma-Clearance von der Kreatininclearance des Patienten abhängig ist (24). Somit ist eine Akkumulation von Melagatran bei eingeschränkter Nierenfunktion denkbar.

Anhand der pharmakokinetischen Parameter sollte Melagatran/Ximelagatran zuletzt 8 - 10 Stunden vor der rückenmarksnahen Punktion bzw. dem Entfernen des Katheters verabreicht werden. Nach der Punktions- bzw. dem Entfernen des Katheters sollte ein Zeitintervall von 2 - 4 Stunden bis zur nächsten Gabe von Melagatran/Ximelagatran eingehalten werden. Diese Zeitintervalle können mit der erforderlichen Gabe von Melagatran direkt vor dem Hautschnitt interferieren, sollten jedoch aus Sicherheitsgründen eingehalten werden.

4. Danaparoid (Orgaran[®])

Danaparoid ist ein Glykosaminoglykangemisch bestehend aus 84% Heparansulfat, 12% Dermatansulfat und 4% Chondroitinsulfat. Die Wirkung erfolgt überwiegend durch eine Antithrombin III-vermittelte Inhibition von Faktor Xa. Danaparoid wird zur Thromboseprophylaxe und Therapie bei Heparin-induzierter Thrombozytopenie angewendet, obwohl es bei 10 - 20% aller Patienten zu einer Kreuzreaktivität mit Heparin-induzierten Antikörpern kommen kann. Die Wirksamkeit in der perioperativen Thromboembolieprophylaxe und das Blutungsrisiko ist mit niedermolekularen Heparinen vergleichbar (52) und damit den unfraktionierten Heparinen überlegen. Da die terminale Halbwertszeit von Danaparoid bei Niereninsuffizienz von 24 auf mehr als 31 Stunden verlängert sein kann, ist eine Dosisanpassung erforderlich. Unter Danaparoid wurden schwere Blutungen beobachtet, ein Antidot existiert nicht und die Substanz ist nicht hämofiltrierbar, aber durch Plasmapherese zu entfernen (36). Eine Überwachung der Gerinnung ist ausschließlich anhand der Anti-Xa-Aktivität möglich. Trotz der sehr langen Halbwertszeit wird die Substanz zur Thromboembolieprophylaxe zweimal täglich verabreicht, so daß echte Talspiegel vermutlich nicht erreicht werden. Empfehlungen zur Thromboseprophylaxe sehen vor, Danaparoid erstmalig 2 Stunden präoperativ zu verabreichen. Obwohl rückenmarksnahe Regioanalästhesien bei einer sehr geringen Anzahl von Patienten 1 Stunde nach der Gabe von Danaparoid durchgeführt wurden, kann diese Vorgehensweise nicht empfohlen werden, da zu diesem Zeitpunkt bereits eine hohe Anti-Xa-Aktivität erreicht ist (15). Vielmehr bietet es sich an, die präoperative Danaparoidgabe bei einem geplanten rückenmarksnahen Regionalanästhesieverfahren auszusetzen. Aufgrund der sehr langen Halbwertszeit und der Akkumulation bei Niereninsuffizienz sollten bevorzugt Single-shot-Regio-

Verbandsmitteilungen

nalanästhesien durchgeführt und auf einen Katheter verzichtet werden.

5. Kumarine (Phenprocoumon, Warfarin)

Eine therapeutische Antikoagulation mit Kumarinen stellt in der Regel eine absolute Kontraindikation für Regionalanästhesieverfahren dar. Da die Normalisierung der Gerinnungsparameter auch nach Absetzen dieser Substanzen mehrere Tage in Anspruch nehmen kann, muß die Normalisierung entsprechend abgewartet und die Gerinnung laborchemisch überprüft werden. Eine schnellere Normalisierung kann durch Gabe von Vitamin K, Frischplasmen, insbesondere aber durch die Substitution der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (PPSB) erreicht werden. Dies sollte jedoch nur bei entsprechender Indikation und unter einer individuellen Nutzen-Risiko-Analyse erfolgen. Eine Normalisierung der Gerinnung mit Gerinnungsfaktoren allein mit dem Ziel, eine rückenmarksnahe Regionalanästhesie durchzuführen, ist nicht indiziert.

Im Gegensatz zu Europa ist der postoperative Einsatz von Kumarinen zur Thromboseprophylaxe in den USA weit verbreitet. Verglichen mit unfaktorierten oder niedermolekularen Heparinen ist die Thromboseprophylaxe mit Kumarinen weniger effektiv und aufwendiger, da regelmäßige Gerinnungskontrollen erforderlich sind. Horlocker et al. (33) berichteten über 188 Patienten, die nach einer Epiduralanalgesie postoperativ eine niedrig dosierte Thromboseprophylaxe mit Warfarin erhielten. Die Epiduralkatheter wurden unter fortgeführter Warfaringabe entfernt, ohne daß es zu einem epiduralen Hämatom kam. Dies läßt sich vor allem durch die geringe Anzahl untersuchter Patienten sowie durch das sehr frühzeitige Entfernen des Epiduralkatheters vor Eintreten einer effektiven Antikoagulation (INR < 1,4) erklären. Von dem Ziehen eines Epiduralkatheters bei bereits voll eingetretener Kumarinwirkung muß dringend abgeraten werden, dementsprechend sollte die Gabe von Kumarinen grundsätzlich erst nach Katheterentfernung erfolgen.

Eine weitere Analyse von 950 Patienten mit einer Epiduralanalgesie und präoperativer Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten konnte ebenfalls keine Blutungskomplikationen nachweisen. Es wurden jedoch keine genaueren Angaben über den Gerinnungsstatus der Patienten gemacht (40). Außerhalb dieser beiden Studien wurden mehrere Fallberichte über spinale epidurale Hämatome nach rückenmarksnaher Regionalanästhesie bei gleichzeitiger Einnahme von Kumarinen beschrieben (56). Dies ist in Anbetracht der hohen Rate an Blutungskomplikationen unter therapeutisch dosierten Kumarinen nicht überraschend. Wie in Europa wird die chronische orale Antikoagulation auch in den USA als eine Kontra-

indikation für ein rückenmarksnahe Regionalanästhesieverfahren betrachtet, im Gegensatz zu Europa wird jedoch eine perioperative Thromboseprophylaxe mit Warfarin trotz der Problematik der Katheterentfernung für möglich erachtet (18).

6. Acetylsalizylsäure

Acetylsalizylsäure führt bereits in niedrigen Dosierungen zu einer irreversiblen Hemmung der Thrombozytenfunktion über eine Inhibierung der Cyclooxygenase. Aufgrund des fehlenden Nukleus sind Thrombozyten nicht in der Lage, die Cyclooxygenase neu zu synthetisieren, so daß der Effekt auch nach Absetzen von Acetylsalizylsäure für die Lebensdauer der Thrombozyten, in der Regel 7 - 10 Tage, anhält. Ein gesundes Knochenmark ist jedoch in der Lage, innerhalb von 3 Tagen mehr als 30 - 50 % der irreversibel gestörten Thrombozyten zu ersetzen. Bei einer normalen Thrombozytenzahl genügt dies, um die ersten beiden Schritte der Hämostase zu normalisieren. Horlocker et al. (34) untersuchten in einer prospektiven Studie an 924 Patienten den Einfluß einer präoperativen Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern auf die Inzidenz von blutigen Punktationen und spinalen Hämatomen. Die Acetylsalizylsäureeinnahme wurde jeweils eine Woche vor der Operation beendet. Obwohl es zu erhöhten perioperativen Blutverlusten kam, wurde keine erhöhte Inzidenz an blutigen spinalen/epiduralen Punktationen und nicht ein einziges spinale Hämatom beobachtet. Die Autoren schlossen hieraus und aus einer früheren retrospektiven Analyse (32), daß die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern allein nicht mit einer erhöhten Rate an spinalen Blutungen korreliert. Sowohl in einer multizentrischen Studie zur Prävention von Lungenembolien als auch in der Prävention von Präekklampsien erhielten Patienten bei gleichzeitiger Gabe von niedrigdosierter Acetylsalizylsäure eine rückenmarksnahe Regionalanästhesie (12, 42). Dabei wurden keine spinalen Blutungen nachgewiesen, es wurden jedoch in beiden Untersuchungen keine dezierten Angaben zur gleichzeitigen Thromboseprophylaxe mit Heparinen sowie über das genaue Zeitintervall zwischen der letzten Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern und der rückenmarksnahen Punktation gemacht. Untersuchungen der Thrombozytenfunktion bei kardiochirurgischen Patienten haben gezeigt, daß eine weitgehend normale Thrombozytenaggregation erreicht wird, wenn Acetylsalizylsäure mehr als 2 Tage präoperativ abgesetzt wurde (26).

Nichtsteroidale Antiphlogistika hemmen ebenfalls die Cyclooxygenase und somit die Thrombozytenaggregation. Dieser Effekt ist reversibel und hält entsprechend der Halbwertszeit der verwendeten Substanz an. Damit normalisiert sich die Thrombozytenfunktion mit Ausnahme von Tenoxicam und Piroxicam innerhalb von 24 Stunden nach Absetzen der Substanzen (14).

Für selektive COX2-Inhibitoren (Rofecoxib, Celecoxib, Valdecoxib) liegen keine Hinweise für eine relevante Beeinflussung der Thrombozytenaggregationsfähigkeit oder eine erhöhte Blutungsneigung vor (10, 47, 62).

Generell ist anhand der vorliegenden Daten davon auszugehen, daß nichtsteroidale Antiphlogistika einschließlich der Acetylsalicylsäure allein nicht zu einem erhöhten Risiko von spinalen epiduralen Hämatomen nach rückenmarksnahen Regionalanästhesien führen und somit keine Kontraindikation darstellen. Diese Auffassung wird auch von der American Society of Regional Anesthesia geteilt (55).

6.1. Acetylsalicylsäure in Kombination mit anderen Antikoagulantien

Während die Gabe von Acetylsalicylsäure nicht zu vermehrten Blutungen führt, wurden sowohl bei chirurgischen als auch bei internistischen Patienten vermehrte Komplikationen bei gleichzeitiger Gabe von Heparinen beobachtet. Bei gleichzeitiger Gabe von Heparinen zur Thromboseprophylaxe kalkulierte eine kanadische Arbeitsgruppe (51) das Risiko von spinalen epiduralen Hämatomen unter Acetylsalicylsäure mit 1 : 8500 nach Epiduralanästhesien und 1 : 12000 nach Spinalanästhesien.

Ist eine Acetylsalicylsäureeinnahme auch innerhalb der letzten 3 Tage erfolgt, so sollte die Entscheidung für oder gegen eine Regionalanästhesie nach Nutzen-Risiko-Analyse unter Zuhilfenahme von Blutungsanamnese, körperlicher Untersuchung (Zeichen von Petechien, Hämatomen), Laborkontrolle (Thrombozyten, evtl. standardisierte Blutungszeit, PFA-100 Test) individuell gefällt werden (58). Wird ein Regionalanästhesieverfahren angestrebt, so ist eine Spinalanästhesie aufgrund des geringeren Traumas und somit des geringeren Blutungsrisikos empfehlenswert. Bei einer blutigen oder mehrfachen Punktions sollte die routinemäßige Thromboseprophylaxe mit Heparinen (NMH oder UFH) mindestens einmalig ausgesetzt werden.

Für Acetylsalicylsäure in Kombination mit anderen Medikamenten gilt:

Die gleichzeitige Therapie mit anderen NSAID vom Typ der gemischten COX1- und COX2-Inhibitoren (z.B. Ibuprofen, Diclofenac), Thienopyridinen und / oder die Therapie mit Heparinen stellt unabhängig von der Acetylsalicylsäure-Dosierung eine relative Kontraindikation für eine zentrale Nervenblockade dar (56). Dies gilt sowohl für die Katheteranlage als auch das Entfernen des Katheters.

Während in den USA bei rückenmarksnahen Regionalanästhesien auf niedermolekulare Heparine verzichtet wird und somit Thrombozytenaggregationshemmer keine Kontraindikation darstellen, wird in Europa aufgrund des hohen perioperativen Thromboembolierisikos das regelmäßige Aussetzen der Throm-

boembolieprophylaxe abgelehnt. Dementsprechend empfiehlt es sich, Acetylsalicylsäure mehr als 2 Tage präoperativ abzusetzen, um eine Kombination mit Heparinen zu vermeiden.

7. Thienopyridine (Ticlopidin, Clopidogrel)

Ticlopidin (Tyklid®) und Clopidogrel (Iscover®, Plavix®) sind Thrombozytenaggregationshemmer aus der Gruppe der Thienopyridine. Sie wirken über einen Antagonismus von ADP an Purinorezeptoren der Thrombozyten. Die ADP-induzierte Aggregation wird nicht-kompetitiv und irreversibel gehemmt, während der Arachidonsäurestoffwechsel nicht beeinflußt wird. Der allmähliche, innerhalb von Tagen erfolgende Wirkungseintritt wird dadurch erklärt, daß beide Substanzen erst in vivo in aktive Metabolite umgewandelt werden müssen, um ihre Wirkung zu entfalten. Die Metabolisierung zur aktiven Wirksubstanz erfolgt dabei in der Leber, die aktiven Metabolite werden hingegen renal eliminiert (50). Letztlich erfolgt eine Abnahme der ADP-abhängigen Aktivierung des Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptors und damit eine Verminderung der Fibrinogenbindung und Plättchenvernetzung. Die Blutungszeit wird unter der Einnahme von Ticlopidin oder Clopidogrel etwa auf das 2 - 3fache verlängert.

Im Vergleich mit Acetylsalicylsäure sind beide Substanzen in der Prävention ischämischer Hirninfarkte, Myokardinfarkte oder gefäßbedingter Todesfälle überlegen (9). Die Inzidenz von schwerwiegenden Blutungen ist mit Acetylsalicylsäure vergleichbar und wird durch eine gleichzeitige Therapie mit Kumarinen, Dextranen oder Heparinen erhöht (50). Bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder höherem Alter bleibt die Thrombozytenaggregationshemmung oder die Verlängerung der Blutungszeit unverändert. (8). Eine umgehende Aufhebung der Hämostasestörung ist durch Gabe von Thrombozytenkonzentraten möglich.

Ticlopidin (Tyklid®)

Nach oraler Gabe von 500 mg Ticlopidin täglich ist ein maximaler aggregationshemmender Effekt erst nach 8 - 11 Tagen zu erwarten. Aufgrund der irreversiblen Plättchenfunktionshemmung ist bei einer Eliminationshalbwertszeit von 24 - 32 Stunden auch mehr als 72 Stunden nach Absetzen von Ticlopidin ein Einfluß auf die Thrombozyten nachweisbar (16, 63). Die Eliminationshalbwertszeit steigt nach Langzeitannahme auf über 90 Stunden an, mit einer Normalisierung ist erst 10 - 14 Tage nach Absetzen der Substanz zu rechnen (8). Dementsprechend sollte bei elektiven rückenmarksnahen Anästhesieverfahren Ticlopidin mindestens 10 Tage vorher abgesetzt werden.

Im Gegensatz zu Clopidogrel führt Ticlopidin bei 1 % aller Patienten zu einer schweren Neutropenie, die den

Verbandsmitteilungen

Tabelle 1: Empfohlene Zeitintervalle vor und nach rückenmarksnaher Punktion bzw. Katheterentfernung.

	Vor Punktion / Katheterentfernung	nach Punktion / Katheterentfernung	Laborkontrolle
Unfraktionierte Heparine (low dose)	4 h	1 h	Thrombozyten bei Therapie > 5 Tagen
Unfraktionierte Heparine (high dose)	4 h	1 h	aPPT, (ACT), Thrombozyten
Niedermolekulare Heparine (low dose)	10 - 12 h	2 - 4 h	Thrombozyten bei Therapie > 5 Tagen
Niedermolekulare Heparine (high dose)	24 h	2 - 4 h	Thrombozyten bei Therapie > 5 Tagen
Fondaparinux**	20 - 22 h	2 - 4 h	
Kumarine	INR < 1,4	nach Katheterentfernung	
Hirudine (Lepirudin, Desirudin)	8 - 10 h	2 - 4 h	
Melagatran	8 - 10 h	2 - 4 h	
Acetylsalicylsäure	> 2 Tage	nach Katheterentfernung	
Clopidogrel	> 7 Tage	nach Katheterentfernung	
Ticlopidin	> 10 Tage	nach Katheterentfernung	

** bei normaler Nierenfunktion, bei eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin clearance < 50 ml/min) 36 - 42 h.

breiten Einsatz der Substanz limitiert und regelmäßige Blutbildkontrollen erforderlich macht.

Clopidogrel (Iscover®, Plavix®)

Nach oraler Gabe von 75 mg Clopidogrel wird der maximale thrombozytenfunktionshemmende Effekt nach 3 - 7 Tagen, bei initialer Loading-Dose (300 mg) nach etwa 6 Stunden beobachtet. Für Clopidogrel resultieren Zeitintervalle von 7 Tagen nach Absetzen, bevor von einer weitgehenden Erholung der Thrombozytenfunktion ausgegangen werden kann.

Klinische Erfahrungen mit kardiovaskulären Operationen bei gleichzeitiger Einnahme von Clopidogrel zeigen, daß es unter der Einnahme von Clopidogrel zu schweren chirurgischen Blutungen kommen kann, welche bei 10% aller Patienten eine Reoperation erforderlich machen und in einzelnen Fällen tödlich verlaufen können. Da bereits ein erster Fallbericht über ein spiniales epidurales Hämatom bei rückenmarksnahen Regionalanästhesien unter Clopidogrel existiert (56), muß von einer Durchführung zentraler Nervenblockaden bei zeitgleicher Einnahme von Thienopyridinen dringend abgeraten werden. Bei elektiven Eingriffen sollte Clopidogrel mindestens 7 Tage vor einem geplanten Eingriff abgesetzt werden.

7.1. Acetylsalicylsäure und Thienopyridine (Clopidogrel)

Die kombinierte Thrombozytenfunktionshemmung mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel wird zunehmend, insbesondere nach koronarer Stentimplantation

und bei akuten Koronarsyndromen angewandt. Im Vergleich zur Monotherapie mit Acetylsalicylsäure zeigt sich eine überlegene Wirksamkeit bei diesen Indikationen, allerdings begleitet von einer vermehrten Rate an Blutungen. Klinische Erfahrungen mit kardiovaskulären Operationen bei gleichzeitiger Einnahme von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel zeigen, daß es zu schweren chirurgischen Blutungen kommen kann (65), welche bei 10% aller Patienten eine Reoperation erforderlich machen und in einzelnen Fällen tödlich verlaufen können (37). Bei koronaren Bypassoperationen 5 Tage nach Absetzen von Acetylsalicylsäure bzw. Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel zeigte sich dagegen keine Erhöhung der Blutungsrate durch die Kombination (CURE-Studie).

Aufgrund der bisher limitierten Erkenntnisse zur rückenmarksnahen Regionalanästhesie bei Kombination mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel wird bei elektiver Durchführung die Beendigung der Clopidogrelmedikation 7 Tage, für Ticlopidin 10 Tage und für Acetylsalicylsäure 3 Tage vorher empfohlen.

8. Glykoprotein-II b/IIIa -Inhibitoren

Die Hemmung der gemeinsamen Endstrecke der Thrombozytenaggregation mittels Inhibierung des Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptors stellt die maximale Form der Thrombozytenfunktionsinhibition dar. Der Thrombozytenaggregations-hemmende Effekt ist dementsprechend stark ausgeprägt, die Aggregations-hemmung ist reversibel. Nach intravenöser Gabe führt

Tabelle 2: Generische Namen und Handelsnamen zur Zeit verwendeter Antithrombotika/Thrombozytenaggregationshemmer

	Generikum	Handelsname (Auswahl)
Acetylsalicylsäure	Acetylsalicylsäure	Aspisol® Aspirin® ASS® Togal® Thomapyrin®
Unfraktioniertes Heparin	Heparin	Calciparin® Heparin® Liquemin® Thrombophob®
Niedermolekulares Heparin	Certoparin Dalteparin Enoxaparin Nadroparin Reviparin Tinzaparin	Mono-Embolex® Fragmin® Clexane® Fraxiparin® Clivarin® Innohep®
Synthetisches Pentasaccharid	Fondaparinux Danaparoid	Arixtra® Orgaran®
Thrombininhibitoren	Desirudin Lepirudin Melagatran	Revassc® Refludan® Exanta®
Kumare (Vitamin-K Antagonisten)	Phenprocoumon Warfarin	Faltithrom®, Marcumar® Coumadin®
Thienopyridine (ADP-Antagonisten)	Ticlopidin Clopidogrel	Tiklyd® Iscover® Plavix®
GIIb/IIIa-Antagonisten	Abciximab Eptifibatid Tirofiban	Reopro® Integrilin® Aggrastat®

Abciximab (Reopro® in Standarddosis) zu einer über 80%igen Hemmung der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation sowie zu einer Abnahme der Thrombingeneration. Daneben besitzt Abciximab zusätzliche antithrombotische Eigenschaften, die es von anderen Substanzen dieser Gruppe unterscheidet. Die Substanz wird schnell an Thrombozyten gebunden und kann dort noch 2 Wochen nach der letzten Gabe nachgewiesen werden, eine signifikante renale Elimination findet nicht statt. Muß nach Koronarinterventionen eine Bypass-Operation durchgeführt werden, so sollte die Zufuhr von Abciximab so früh wie möglich, die Gabe von niedermolekularen GIIb/IIIa-Antagonisten wie Eptifibatid (Integrilin®) und Tirofiban (Aggrastat®) wenigstens vier Stunden präoperativ beendet werden (5). Erste Berichte zeigen keine erhöhte perioperative Blutungsneigung sowie einen verbesserten Funktionserhalt der Thrombozyten bei gleichzeitiger Reduktion von ischämischen Ereignissen. Bei schweren Blutungskomplikationen bleibt nur die Gabe von Thrombozytenkonzentraten, wobei eine Umverteilung von Abciximab auf die frisch infundierten Thrombozyten

auch diese partiell hemmen kann. Bei Eptifibatide und Tirofiban ist 4 Stunden nach Beenden der intravenösen Gabe von einer 50 bzw. 80%igen Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten auszugehen (13).

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Blutungen und Thrombozytopenien (30). Die Inzidenz von Thrombozytopenien beträgt bei Abciximab 0,3 - 1% (13) und tritt innerhalb der ersten 24 Stunden mit einem Maximum nach 1 Stunde auf, so daß eine Kontrolle der Thrombozyten zu diesem Zeitpunkt erforderlich ist (5). Gp IIb/IIIa-Inhibitoren senken bei akuten koronaren Interventionen die Rate an Myokardinfarkten sowie die Mortalität. Hierbei ist Abciximab effektiver als Tirofiban oder Eptifibatide. (7). Im Gegensatz zu den Akuteffekten der intravenösen GP-IIa/IIIb-Inhibitoren scheinen orale Präparate bei Langzeitanwendung kardiovaskuläre Komplikationen nicht zu senken, vielmehr wurde eine erhöhte Blutungsneigung sowie eine erhöhte Mortalität beobachtet (13).

Da Erfahrungen über rückenmarksnahe Punktionsunter GPIIa/IIIb-Inhibitoren fehlen und diese Sub-

Verbandsmitteilungen

stanzen in der Regel in Kombination mit Heparin und Acetylsalicylsäure eingesetzt werden, ist eine zentrale Nervenblockade kontraindiziert.

9. Vermeiden von Komplikationen/ Patientenüberwachung

Rückenmarksnahe Regionalanästhesien erfordern eine sorgfältige entsprechende Aufklärung sowie einen in der Technik erfahrenen Anästhesisten. Nach ihrer Anwendung sollten die Patienten zumindest solange nachbeobachtet werden, bis die Wirkung der Regionalanästhesie deutlich rückläufig ist, z.B. Abnahme der sensiblen Analgesieausdehnung um 2 Segmente. Hierbei ist auf persistierende sensorische oder motorische Ausfälle, radikuläre Rückenschmerzen, Druckdolenz im Punktionsbereich und eine Blasenentleerungsstörung zu achten. Bei klinischem Verdacht auf ein rückenmarknahes Hämatom sind unverzüglich geeignete diagnostische oder therapeutische Maßnahmen einzuleiten.

Bei der Anwendung eines kontinuierlichen oder Patienten-kontrollierten Analgesieverfahrens sind daher regelmäßige Visiten durch den Anästhesisten sowie eine hohe Aufmerksamkeit aller an der Betreuung des Patienten beteiligten Personen, inklusive des Patienten selbst, geboten. Die postoperative Epiduralanalgesie sollte möglichst mit einem niedrig konzentrierten Lokalanästhetikum als differenzierte Blockade mit einer primären Ausschaltung der sensorischen Nervenfasern durchgeführt werden, um die motorische Funktion als Indiz für spinale oder chirurgische Komplikationen heranziehen zu können. Die Anlage einer thorakalen Epiduralanalgesie kann aufgrund der fehlenden motorischen Blockade der unteren Extremitäten von Vorteil sein.

Die diagnostische Methode der Wahl bei klinischem Verdacht auf eine spinale Blutung ist die Kernspintomographie, da die Blutung hiermit genau lokalisierbar und in ihrer Ausdehnung bestimmbar ist. Die fehlende Möglichkeit zur Durchführung einer Kernspintomographie darf jedoch keinesfalls zur Verzögerung der Diagnostik und damit der Therapie führen. In diesem Fall sollte alternativ sofort eine Myelographie oder CT-Myelographie durchgeführt werden. Dies hilft auch, unnötige Patiententransporte und damit Zeitverluste für den Patienten zu vermeiden. Die einzige Therapie besteht in einer schnellstmöglichen entlastenden Laminektomie. Nur hierdurch kann bei frühzeitigem Eingriff die Prognose des Patienten verbessert werden. Dabei sollten nicht mehr als 6 bis maximal 12 Stunden zwischen dem Auftreten von Symptomen und der operativen Entlastung vergehen (39). Idealerweise sollten entsprechende Algorithmen mit den operativen Kollegen sowie den Radiologen bereits vorher abgesprochen werden.

10. Zusammenfassung

Die Durchführung von zentralen Nervenblockaden bei Patienten, bei denen eine Antikoagulation durchgeführt oder geplant ist, bleibt kontrovers. Das Risiko von spinalen Hämatomen ist zwar äußerst gering, kann jedoch insbesondere bei beeinträchtigter Gerinnung dramatische neurologische Folgen für den Patienten haben.

Dennoch ist eine Durchführung solcher Nervenblockaden unter Beachtung der genannten Vorsichtsmaßnahmen, atraumatischer Vorgehensweise und einer individuellen Nutzen-Risiko-Analyse auch bei Patienten möglich, die perioperativ Antithrombotika erhalten werden oder bereits haben. Während Acetylsalicylsäure allein vermutlich nicht das Risiko für ein spinale epidurales Hämatom nach rückenmarksnahen Regionalanästhesien erhöht, sollte eine Kombination mit weiteren die Gerinnung beeinträchtigenden Substanzen vermieden werden.

Sowohl bei unfaktionsierten als auch bei niedermolekularen Heparinen ist das Risiko eines spinalen epiduralen Hämatoms erhöht, wenn diese Substanzen in höheren Dosierungen oder in einem zu geringen zeitlichen Abstand zur Punktions- bzw. dem Entfernen eines epiduralen Katheters verabreicht werden. Bei bestehender therapeutischer Antikoagulation mit Heparinen oder Vitamin-K-Antagonisten bleiben die Punktions- und das Entfernen eines Epiduralkatheters auch weiterhin kontraindiziert.

Bisher fehlende Fallberichte über spinale epidurale Hämatome bei rückenmarksnahen Regionalanästhesien und neueren Substanzen zur Thromboembolieprophylaxe erlauben nicht den Rückschluß, daß diese Substanzen zu weniger schwerwiegenden Blutungskomplikationen führen, da die untersuchten Patientenzahlen zu gering sind (z.B. Hirudine) oder die Studien aufgrund des größeren Problembeußseins entsprechend vorsichtig geplant wurden (z.B. Fondaparinux).

Danksagung

Die Autoren danken allen Kolleginnen und Kollegen, die in der Entstehung dieser revidierten Empfehlungen mit ihren Diskussionsbeiträgen und individuellen Expertisen dazu beigetragen haben, einen möglichst umfassenden Wissensstand im gleichzeitigen Bezug zur aktuellen anästhesiologischen Praxis widerzuspiegeln. Besonderen Dank gilt hier dem Wissenschaftlichen Arbeitskreis Kardioanästhesie der DGAI und natürlich den Mitgliedern des Wissenschaftlichen Arbeitskreis Regionalanästhesie der DGAI.

Literatur

1. Aiach M, Michaud A, Balian JL, Lefebvre M, Woler M, Fourtillan J: A new low molecular weight heparin derivative. Thromb Res 1983, 31: 611

2. Bacher P, Welzel D, Iqbal O, Hoppensteadt D, Callas D, Walenga JM, Fareed J: The thrombolytic potency of LMW-heparin compared to urokinase in a rabbit jugular vein clot lysis model. *Thromb Res* 1992, 66: 151
3. Basic-Micic M, Breddin HK: Effects of unfractionated and low molecular weight heparin on platelet-induced thrombin formation time and platelet adhesion. *Semin Thromb Hemost* 1993, 19: 22
4. Bergquist D, Lindblad B, Mätzsch T: Risk of combining low molecular weight heparin for thromboprophylaxis and epidural or spinal anesthesia. *Sem Thromb Hemost* 1993, 19: 147
5. Bhatt DL, Topol EJ: Current role of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. *JAMA* 2000, 284: 1549
6. Boneu B, Necciari J, Cariou R, Sié P, Gabaig AM, Kieffer G, Dickinson J, Lamond G, Moelker H, Mant T, Magnani H: Pharmacokinetics and tolerance of the natural pentasaccharide (SR90107/ORG31540) with high affinity to antithrombin III in man. *Thromb Haemost* 1995, 74: 1468
7. Brown DL, Fann CSJ, Chang CJ: Meta-analysis of effectiveness and safety of abciximab versus eptifibatide or tirofiban in percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2001, 87: 537
8. Buur T, Larsson R, Berglund U, Donat F, Tronquet C: Pharmacokinetics and effect of ticlopidine on platelet aggregation in subjects with normal and impaired renal function. *J-Clin-Pharmacol* 1997, 37: 108
9. Caprie Steering Committee: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996, 348: 1329
10. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA: Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001, 345: 1809
11. Chaney MA: Intrathecal and epidural anesthesia and analgesia for cardiac surgery. *Anesth Analg* 1997, 84: 1211
12. CLASP: A randomized trial of low dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 1994, 343: 619
13. Coller BS: Anti-GPIIb/IIIa drugs: Current strategies and future directions. *Thromb Haemost* 2001, 86: 427
14. Cronberg S, Wallmark E, Soderberg I: Effect on platelet aggregation of oral administration of 10 non-steroidal analgesics to humans. *Scand J Haematol* 1984, 33: 155
15. Danhof M, de Boer A, Magnani HN, Stiekema JCJ: Pharmacokinetic considerations on Orgaran (Org 10172) therapy. *Haemostasis* 1992, 22: 73
16. Denninger MH, Necciari J, Serre-Lacroix E, Sissmann J: Clopidogrel antiplatelet activity is independent of age and presence of atherosclerosis. *Sem Thromb Hemost* 1999, 25 (Suppl 2): 41
17. Encke A: Leitlinien zur stationären und ambulanten Thromboembolie-Prophylaxe in der Chirurgie. Expertengespräche zur Thromboembolie-Prophylaxe 1997 und 2000. Deutsche Gesellschaft für Chirurgie 2000, 3: G91
18. Enneking FK, Benzon H: Oral anticoagulants and regional anesthesia: a perspective. *Reg Anesth Pain Med* 1998, 23(Suppl 2): 140
19. Eriksson BI, Arfwidsson AC, Frison L, Eriksson UG, Bylock A, Kälebo P, Fager G, Gustafsson D: A dose-ranging study of the oral direct thrombin inhibitor, ximelagatran, and its subcutaneous form, melagatran, compared with dalteparin in the prophylaxis of thromboembolism after hip or knee replacement: METHRO I. *Thromb Haemost* 2002, 87: 231
20. Eriksson BI, Bergquist D, Kälebo P, Dahl OE, Lindblatt S, Bylock A, Frison L, Eriksson UG: Ximelagatran and melagatran compared with dalteparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the METHRO II randomised trial. *Lancet* 2002, 360: 1441
21. Eriksson BI, Ekman S, Kälebo P, Zachrisson B, Bach D, Close P: Prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement: direct thrombin inhibition with recombinant hirudin, CGP 39393. *Lancet* 1996, 347: 635
22. Eriksson BI, Ögren M, Eriksson UG, Kälebo P, Ahnfelt L, Björkström S, Sjöstedt Å, Folestad A, Arfwidsson AC, Elvander CS, Frison L: Prophylaxis of venous thromboembolism with subcutaneous melagatran in total hip or total knee replacement: results from Phase II studies. *Thromb Res* 2002, 105: 371
23. Eriksson BI, Wille-Jorgensen P, Kälebo P, Mouret P, Rosencher N, Bösch P, Baur M, Ekman S, Bach D, Lindblatt S, Close P: A comparison of recombinant hirudin with a low-molecular-weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *N Engl J Med* 1997, 337: 1329
24. Eriksson H, Eriksson UG, Frison L, Hansson PO, Held P, Holmström M, Hägg A, Jonsson T, Lapidus L, Leijd N, Stockelberg D, Säfvenberg U, Taghavi A: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of melagatran, a novel synthetic LMW thrombin inhibitor, in patients with acute DVT. *Thromb Haemost* 1999, 81: 358
25. Geerts WH, Jay RM, Code CI, 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
26. Gibbs NM, Weightman WM, Throckray NM, Michaelopoulos N, Weidmann C: The effects of recent aspirin ingestion on platelet function in cardiac surgical patients. *Eur J Anaesthesiol* 2001, 15: 55
27. Gogarten W, Van Aken H, Wulf H, Klose R, Vandermeulen E, Harenberg J: Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe/Antikoagulation. *Anäst Intensivmed* 1997, 12: 623
28. Haas S, Flosbach CW: Prevention of postoperative thromboembolism with enoxaparin in general surgery: a german multicenter trial. *Sem Thromb Hemost* 1993, 19 (Suppl. 1): 164
29. Harenberg J, Huisman MV, Tolle AR, Breddin HK, Kirchmaier CM: Reduction in thrombus extension and clinical end points in patients after initial treatment for deep vein thrombosis with the fixed-dose body weight-independent low molecular weight heparin certoparin. *Semin Thromb Hemost* 2001, 27: 513
30. Harrington RA, Armstrong PW, Graffagnino C, Van de Werf F, Kereiakes DJ, Sigmon KN, Card T, Joseph DM, Samuels R, Granett J, Chan R, Calif RM, Topol E: Investigators for the Anti-Platelet Useful Dose (APLAUD) Study Investigators: Dose-finding, safety, and tolerability study of an oral platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor, lotrafiban, in patients with coronary or cerebral atherosclerotic disease. *Circulation* 2000, 102: 728
31. Horlocker TT, Wedel DJ: Neuraxial block and low-molecular-weight heparin: Balancing perioperative analgesia and thromboprophylaxis. *Reg Anesth Pain Med* 1998, 23(Suppl 2): 164
32. Horlocker TT, Wedel DJ, Offord KP: Does preoperative antiplatelet therapy increase the risk of hemorrhagic complications associated with regional anesthesia? *Anesth Analg* 1990, 70: 631
33. Horlocker TT, Wedel DJ, Schlichting JL: Postoperative epidural analgesia and oral anticoagulant therapy. *Anesth Analg* 1994, 79: 89
34. Horlocker TT, Wedel DJ, Schroeder DR, Rose SH, Elliott BA, McGregor DG, Wong GY: Preoperative antiplatelet therapy does not increase the risk of spinal hematoma asso-

Verbandsmitteilungen

- ciated with regional anesthesia. *Anesth-Analg* 1995, 80: 303
35. *Imperiale TF, Speroff T*: A meta-analysis of methods to prevent venous thromboembolism following total hip replacement. *JAMA* 1994, 271: 1780
36. *Januzzi JL, Jang I-K*: Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and contemporary antithrombin management. *J Thromb Thrombolysis* 1999, 7: 259
37. *Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, Raizner ME, Raizner AE*: Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000, 35: 1288
38. *Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, Turpie AGG*, for the European Pentasaccharide HIP Elective Surgery Study (EPHESUS) Steering Committee: Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet* 2002, 359: 1715
39. *Lawton MT, Porter RW, Heiserman JE, Jacobowitz R, Sonntag VKH, Dickman CA*: Surgical management of spinal epidural hematoma: relationship between surgical timing and neurological outcome. *J Neurosurg* 1995, 83: 1
40. *Odoom JA, Sih IL*: Epidural analgesia and anticoagulant therapy. Experience with one thousand cases of continuous epidurals. *Anaesthesia* 1983, 38: 254
41. *Poidevin P, Salome V, Riegel B, Verdin MF, Bernard A, Krivosic-Horber R*: [Recombinant hirudin in neurosurgery]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2001, 20: 570
42. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group: Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: pulmonary embolism prevention (PEP). *Lancet* 2000, 355: 1295
43. *Rao TKL, El-Etr AA*: Anticoagulation following placement of epidural and subarachnoid catheters: an evaluation of neurologic sequelae. *Anesthesiology* 1981, 55: 618
44. *Ruff RR, Dougherty JH*: Complications of lumbar puncture followed by anticoagulation. *Stroke* 1981, 12: 879
45. *Sanofi-Synthelabo*: Data on file. 2002
46. *Schmidt A, Nolte H*: Subdurale und epidurale Hämatome nach rückenmarksnahen Regionalanästhesien. *Anaesthesist* 1992, 41: 276
47. *Schnitzer TJ*: Cyclooxygenase-2-specific inhibitors: are they safe? *Am J Med* 2001, 110: S46
48. *Schroeder DR*: Statistics: Detecting a rare adverse drug reaction using spontaneous reports. *Reg Anesth Pain Med* 1998, 23(Suppl 2): 183
49. *Schröer K*: Antiplatelet drugs. A comparative review. *Drugs* 1995, 50: 7
50. *Sharis PJ, Cannon CP, Loscalzo J*: The antiplatelet effects of ticlopidine and clopidogrel. *Ann Intern Med* 1998, 129: 394
51. *Stafford-Smith M*: Impaired haemostasis and regional anaesthesia. *Can J Anaesth* 1996, 43: R129
52. TIFDED Study Group: Thromboprophylaxis in hip fracture surgery: a pilot study comparing danaparoid, enoxaparin and dalteparin. *Haemostasis* 1999, 29: 310
53. *Tryba M*: Rückenmarksnahe Regionalanästhesie und niedermolekulare Heparine: Pro. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1993, 28: 179
54. *Turpie AGG, Gallus AS, Hoek JA*: A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 2001, 344: 619
55. *Urmey WF, Rowlingson J*: Do antiplatelet agents contribute to the development of perioperative spinal hematoma? *Reg Anesth Pain Med* 1998, 23: 146
56. *Vandermeulen E*: Is anticoagulation and central neural blockade a safe combination? *Curr Opin Anaesthesiol* 1999, 12: 539
57. *Vandermeulen E, Gogarten W, Van Aken H*: Risiken und Komplikationsmöglichkeiten der Periduralanästhesie. *Anaesthesist* 1997, 46: 179
58. *Vandermeulen EP*: Central nerve blocks and anticoagulants. In: *Martin E, Nawroth P* (Hrsg) *Fachübergreifende Aspekte der Hämostaseologie II* Springer Verlag Berlin 1997
59. *Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermylen J*: Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1994, 79: 1165
60. *Verstraete M, Nurmohamed M, Kienast J, Siebeck M, Silling-Engelhardt G, Büller H, Hoet B, Bichler J, Close P*: Biologic effects of recombinant hirudin (CGP 39393) in human volunteers. *J Am Coll Cardiol* 1993, 22: 1080
61. *Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, Kelton JG*: Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *New Engl J Med* 1995, 332: 1331
62. *Weaver AL*: Rofecoxib: clinical pharmacology and clinical experience. *Clin Ther* 2001, 23: 1323
63. *Weber AA, Schröer K*: Pharmakologie von Ticlopidin und Clopidogrel im Vergleich zu Acetylsalicylsäure. *Internist* 1997, 38: 1115
64. *Wulf H*: Thromboembolieprophylaxe und rückenmarksnahe Regionalanästhesie. Bericht von der Sitzung des Wissenschaftlichen Arbeitskreises Regionalanästhesie der DGAI. *Anästh-Intensivmed* 1995, 36: 216
65. *Yende S, Wunderink RG*: Effect of clopidogrel on bleeding after coronary artery bypass surgery. *Crit Care Med* 2001, 29: 2271.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. *Hartmut Buerkle*
 Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und
 operative Intensivmedizin
 Universitätsklinikum Münster
 Albert-Schweitzer-Straße 33
 D-48129 Münster.

Fortbildungskurse mit dem "Würzburger Anästhesie- und Notfallsimulator" CME

14.06.2003

Narkose im Rettungsdienst

05.04.2003, 08.11.2003

Anästhesietraining

24.05.2003, 20.09.2003, 29.11.2003

Notfalltraining

Auskünfte: Klinik für Anaesthesiologie der Universität Würzburg, Dr. H. Kuhnigk, DEAA / Frau U. Götz,
 Josef-Schneider-Straße 2, D-97080 Würzburg, Tel.: 0931 / 201-30128 oder -30343, Fax: 0931 / 201-30354,
 E-Mail: sefrinsek@anaesthesia-uni-wuerzburg.de