

Antikoagulanzen und deren Reversierung*

Anticoagulation and pharmacological reversal

S.A. Kozek-Langenecker, M. Duris und B. Rottmann

Univ.-Klinik für Anästhesie, Allgemeine Intensivmedizin und Schmerztherapie, Medizinische Universität Wien
(Klinikvorstand: M. Zimpfer, MD, M.B.A.)

► **Zusammenfassung: Hintergrund:** Vor blutungsrisikanten Interventionen kann es erforderlich sein, die Wirkung des prophylaktisch oder therapeutisch eingesetzten gerinnungshemmenden Medikaments aufzuheben (Reversierung), um den Gerinnungsstatus des Patienten zu verbessern. Die präinterventionelle Korrektur von Gerinnungsstörungen soll zur klinisch relevanten Verringerung der Bluttransfusionsrate und Komplikationsrate führen.

Methodik: Literaturrecherche

Ergebnisse: Es gibt wenige Evidenz-basierte Daten zur Reversierung.

Schlussfolgerungen: Bei positiver Medikamentenanamnese können spezifische Tests zum Drugmonitoring eingesetzt werden wie Prothrombinzeit, aktivierte partielle Thromboplastinzeit, Anti-Xa-Aktivität, Ecarinzeit, Thrombozytenfunktionstests (Platelet Function Analyzer PFA-100, Aggregometrie). Speziell bei therapeutischer Gerinnungshemmung wird die Absprache mit einem Internisten empfohlen. Zur Reversierung der gerinnungshemmenden Wirkung stehen prinzipiell Antidote (Protamin, Vitamin K₁), medikamentöse Therapieoptionen (Desmopressin, Prothrombinkomplekonzentrat, rekombinanter Faktor VIIa, Thrombozytenkonzentrate, Aprotinin, Östrogene) sowie nicht-medikamentöse Eliminationsverfahren zur Verfügung. Während für die alten Antikoagulanzen wie Kumarine und Heparine Therapieleitlinien zur Reversierung existieren, basieren die Angaben bei modernen Gerinnungshemmern teilweise nur auf Einzelfallberichten, präklinischen Untersuchungen oder auf theoretischen Überlegungen und können aufgrund des experimentellen Charakters noch nicht als Standardtherapien empfohlen werden. Die Reversierung muss eine engmaschige postoperative oder postinterventionelle Beobachtung hinsichtlich einer überschießenden Thromboseneigung und einer wiederkehrenden Blutungsneigung nach sich ziehen.

► **Schlüsselwörter:** Antikoagulanzen – Thrombozytenfunktionshemmer – Hämostyptika – Vitamin K.

► **Summary: Background:** Reversal of anticoagulation may be indicated in acute situations in order to improve the coagulation status and to reduce serious bleeding complications.

Methods: Literature review.

Results: Evidence-based data on reversal are limited.

Conclusions: In individual cases it may be necessary to improve the coagulation status by counteracting the effect of therapeutic or prophylactic anticoagulants before or after critical surgery or locoregional block. Discussion with the internal specialist is recommended especially with therapeutic anticoagulation. If emergency reversal is necessary, the main means available will consist in the application of specific antidotes (protamine, vitamin K₁), haemo-

static pharmacotherapy (desmopressin, coagulation factor concentrates, recombinant factor VIIa, platelet concentrates, aprotinin, oestrogens). Physical elimination procedures may be an option (plasmapheresis, haemofiltration). While there are clear guidelines for the reversal of anticoagulants in use for many years (warfarin, heparins), information on more modern anticoagulants and platelet function inhibitors is based partially on isolated case reports, preclinical studies, or theoretical considerations. Because of their experimental nature, they also cannot be recommended for standard therapy. Specific drug-monitoring tests may be indicated in the case of a positive pre-anaesthetic coagulation history. In the postoperative period, the risk of ischaemic complications resulting from reversal and the risk of bleeding resulting from recurrent effects of anticoagulation have to be considered carefully.

► **Keywords:** Anticoagulants – Platelet Aggregation Inhibitors – Haemostatics – Vitamin K.

Einleitung

Die Möglichkeiten der medikamentösen Antikoagulation werden zusehends vielfältiger. AnästhesistInnen werden zunehmend mit PatientInnen konfrontiert, die im Rahmen einer koronaren Herzkrankheit, nach zerebralem Insult oder bei peripheren Gefäßerkrankungen mit hochwirksamen antikoagulatorischen Medikamenten und/oder neuen Thrombozytenfunktionshemmern behandelt werden. Die Markteinführung von neuen Substanzen zur perioperativen Thromboseprophylaxe erweitert das medikamentöse Repertoire.

Das Risiko von Blutungskomplikationen ist bei antithrombotisch behandelten Patienten erhöht [1,2]. Zur Vermeidung von Blutungen werden allgemein Therapiepausen zwischen der letzten Verabreichung der gerinnungshemmenden Medikation und der blutungsrisikanten Operation oder anästhesiologischen Intervention empfohlen [3,4]. In Akutsituationen bleibt jedoch nicht die Zeit zum Abwarten, sondern muss notfallmäßig der Wirkeffekt aufgehoben bzw. abgeschwächt werden. Diese Maßnahme soll im Folgenden als Reversierung bezeichnet werden. In diesem Artikel sollen Strategien der Reversierung, Gerinnungsmonitoring und Gefahren der Reversierung durch die Provokation von perioperativen Thromboembolien diskutiert werden. Aufgrund des Fehlens von systematischen Studien beruhen die Ausführungen vor allem auf Fallberichten und theoretischen Überlegungen.

* Rechte vorbehalten

► Indikationen zur Reversierung

Wenn die sorgfältige präanästhesiologische Gerinnungsanamnese die Einnahme von gerinnungsaktiven Substanzen mit oder ohne klinische Blutungssymptome zeigt und gegebenenfalls die Laboranalytik therapeutische Wirkeffekte nachweist, dann ist vor blutungsrisikanten Eingriffen eine Optimierung der Gerinnung indiziert. Das Ziel der präoperativen Korrektur ist die Verringerung der Bluttransfusions- und Komplikationsrate. Vor der Reversierung sollte geklärt werden, warum dem Patienten gerinnungshemmende Medikamente verordnet wurden, wie groß die thrombotische Gefahr bei zeitweiliger reduzierter oder aufgehobener Antikoagulation ist und wie hoch das Blutungsrisiko bei dem geplanten Eingriff ist. Wenn im interdisziplinären Konsil (chirurgisches Fach, Innere Medizin) für den individuellen Patienten das Risiko für thrombotische Komplikationen durch das Absetzen bzw. die Reversierung von Antithrombotika niedriger erscheint, als das perioperative Blutungsrisiko bei der vorgesehenen Operation und keine Zeit für Therapiekeuz gegeben ist, dann ist eine Reversierung indiziert. Der Operateur muss hierbei festlegen, ob und wie lange er für den geplanten Eingriff eine optimale Blutgerinnung braucht.

Es gibt nicht-blutungsrisikante Eingriffe, die problemlos auch unter Gerinnungshemmung durchzuführen sind (z.B. Zahnextraktionen). Entsprechend der gängigen Praxis soll zur Einstufung einer Operation in blutungsrisikant oder nicht-blutungsrisikant a) die Lokalisation einer potenziellen Blutungsquelle und b) das Ausmaß der Blutung berücksichtigt werden. Eingriffe im oder nahe dem Zentralnervensystem, Eingriffe an Augen oder Ohren, die bei Blutung zu einem Verlust der Sinnesfunktion führen können, und Eingriffe mit vorhersehbaren großen Blutungsmengen, die unbehandelt vital bedrohlichen sind, können als Beispiele für blutungsrisikante Operationen angeführt werden. Neuroaxiale und andere Regionalblockaden mit schwerwiegenden Folgen durch Blutungskomplikationen fallen auch in die Kategorie der blutungsrisikanten Eingriffe. Bei Notfalloperationen und fehlender Narkosetauglichkeit des Patienten kann eine Ausnahme-situation entstehen, in welcher eine notfallmäßige Reversierung indiziert ist. Die komplikationslose Durchführung einer Spinalanästhesie nach prophylaktischer Thrombozytentransfusion bei einer Patientin unter dualer Antiplättchentherapie wurde beschrieben [5]. Obwohl es dazu keine systematischen Studien gibt, so erscheint die prophylaktische Gerinnungsoptimierung vor rückenmarksnahen Blockaden sinnvoll. Ebenso kann eine Reversierung nach der Anlage von Regionalanästhesien bei intraoperativer Steigerung des Blutungsrisikos erwogen werden, z.B. nach blutiger Punktion, Mehrfachpunktionen, intraoperativer Antikoagulation, intraoperativ erworbener Gerinnungsstörung durch Verlust-, Verdünnungs-, Verbrauchskoagulopathie.

Möglichkeiten der Reversierung

Zur Reversierung der gerinnungshemmenden Wirkung stehen prinzipiell Antidote (Protamin, Vitamin K₁) und medikamentöse Therapieoptionen wie Desmopressin (DDAVP), Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB, FEIBA), rekombi-

nanter Faktor VIIa (rVIIa), Thrombozytenkonzentrate, Fibrinogen, Aprotinin, Glukokortikoide, Östrogene zur Verfügung [6]. Theoretisch können gerinnungshemmende Substanzen aus dem Körper physikalisch eliminiert werden. Entsprechend der pharmakologischen Eigenschaften der Gerinnungshemmer (Molekülgröße, Plasmaproteinbindung, Metabolisierung, Rezeptorbindung, Internalisierung) kann die Elimination über Plasmapherese oder Hämodialyse (-filtration) erfolgen. Aufgrund des apparativen und zeitlichen Aufwandes sowie relevanter Nebenwirkungen und Komplikationen werden Eliminationsverfahren jedoch derzeit in der klinischen Routine nicht zur Reversierung empfohlen (Ausnahme: Hämodialyse nach Herzlungenmaschine).

Während für die alten Antikoagulanzen wie orale Antikoagulanzen (OAK) und Heparine klinische Erfahrungen und Therapieleitlinien zur Reversierung existieren, basieren die Angaben bei modernen Gerinnungshemmern teilweise nur auf Einzelfallberichten, präklinischen Untersuchungen oder auf theoretischen Überlegungen. Kontrollierte Studien zum Vergleich der Reversierungsstrategien von Antikoagulanzen und zur Erarbeitung geeigneter Dosierungen sind dringend gefordert.

In **Tabelle 1** sind die Optionen der Reversierung zusammengefasst.

Die langsame i.v. Gabe von Vitamin K₁ (5-10 mg) wird zur Reversierung der OAK-induzierten Gerinnungsstörung empfohlen. Der verzögerte Wirkeintritt von Vitamin K₁ ist zu berücksichtigen. Daher wird die gleichzeitige Verabreichung von Gerinnungsfaktoren durchgeführt. Um eine Erhöhung der Prothrombinzeit (PT) um ca. 1% zu erreichen, müssen 1 IE/kg Gerinnungsfaktorenkonzentrate (PPSB, FEIBA) oder 15-20 ml/kg Frischplasma verabreicht werden [7]. Der rVIIa wurde zur Reversierung von K₁-antagonisten eingesetzt [8,9]. Der Wirkmechanismus der Gerinnungsoptimierung beruht auf der Interaktion von rVIIa mit Thrombozyten und Gewebethromboplastin und mündet in der Thrombozytenaktivierung und Thrombin-generierung.

Unfraktionierte Heparine werden in der klinischen Praxis mit Protamin reversiert (1 mg pro 100 IE insgesamt verabreicht in den letzten 4 h vor Reversierung) [10]. Bei niedermolekularen Heparinen (LMWH) besteht in Abhängigkeit des Schwefelgehaltes nur ca. 60% der Wirksamkeit von Protamin (1 mg pro 100 anti-Xa oder 1 mg LMWH) [11]. Desmopressin soll die Reversierung mittels Protamin verbessern [12]. Rekombinanter Faktor VIIa (40-120 µg/kg mit Repetition) wurde auch zur Verbesserung der LMWH-induzierten Gerinnungsstörung erprobt [8,13,14]. In präklinischen Experimenten waren Heparinase-1 und chromogene Substrate sogar potenter als Protamin [15,16].

Protamin ist zur Reversierung von Fondaparinux unwirksam, Heparinase war im präklinischen Versuch wirksam [17]. Das gilt auch für die Reversierung von Heparinoiden [18]. Der rVIIa konnte den Effekt von Fondaparinux und Heparinoiden zumindest teilweise aufheben [19,20]. Desmopressin konnte die Verlängerung der aPTT unter Lepirudin in vitro und bei Probanden normalisieren [21,22]. Im Tierversuch konnte eine Reduktion des Blutverlustes und der Gerinnungszeiten nach Desmopressin gezeigt ►

Tab. 1: Notfallmäßige Reversierung der gerinnungshemmenden Wirkung.

Substanzen	Antidot Antagonisierung	medikamentöse Therapieoptionen	nicht-medikamentöse Elimination
MEDIKAMENTE MIT ANGRIFFPUNKT IN DER PLASMATISCHEN GERINNUNG:			
Orale Antikoaguation	Vitamin K ₁	Frischplasma PPSB, FEIBA, rVIIa	
Unfraktionierte Heparine	Protamin	Desmopressin	
Niedermolekulare Heparine	Protamin (eingeschränkt wirksam)	rVIIa (Heparinase; Chromogen)	
Heparinoide	(Heparinase)	PPSB, rVIIa	Plasmapherese
Fondaparinux	(Heparinase)	rVIIa	Plasmapherese
Desirudin, Lepirudin		Desmopressin PPSB, FEIBA, rVIIa	Hämodialyse, Hämofiltration
Argatroban		Frischplasma	
MEDIKAMENTE MIT ANGRIFFPUNKT IN DER ZELLULÄREN GERINNUNG:			
Acetylsalizylsäure		Desmopressin TK	
Clopidogrel, Ticlopidin		Desmopressin TK, rVIIa, (Aprotinin, Östrogene, Corticoide)	Plasmapherese
Abciximab		Desmopressin TK, rVIIa	
Tirofiban, Eptifibatid		TK (+ DDAVP) rVIIa	Hämodialyse, Hämofiltration

FEIBA = Gerinnungsfaktorenkonzentrat (Faktor II, VIIa, IX, X), PPSB = Gerinnungsfaktorenkonzentrat (Faktor II, VII, IX, X), TK = Thrombozytenkonzentrat, rVIIa = rekombinanter Faktor VIIa
() = in präklinischem Einsatz bzw. Fallzahlen von behandelten Patienten derzeit gering, Reversierungseffekt unsicher.

werden [23,24]. Tierversuche und humane Fallberichte zeigen die Reversierbarkeit von Lepirudin mit Faktorenkonzentraten und rFVIIa [24-26]. Ein anderes mögliches Antidot wäre Meizothrombin, welches aber derzeit noch nicht für den klinischen Einsatz zur Verfügung steht. Argatroban konnte mittels Frischplasma reversiert werden, nicht aber mittels Hämodialyse [27,28]. Der Effekt von Bivalirudin konnte mittels rFVIIa reversiert werden. Die Elimination über Ultrafiltration ist eine nicht-medikamentöse Variante der Behandlung von Überdosierungen. Die Gabe von Frischplasma und Faktorenkonzentraten erscheint ebenfalls Ziel führend.

Für Thrombozytenfunktionshemmer gibt es keine Antidote. Zur Thrombozytenstimulation bei Cyclooxygenase-1-Hemmung wurden Desmopressin [29-32], Thrombozytenkonzentrate [2,32] und Aprotinin [33] erfolgreich eingesetzt. Die intravenöse Einzelgabe von Desmopressin wird mit 0,3 (- 0,4) µg/kg KG empfohlen, bei Bedarf kann die Dosis intra- oder postoperativ repetiert werden. Als Desmopressin-response-Test soll die Gabe zeitnahe zum Operationsbeginn bzw. der blutungsrisikanten Phase der Operation durchgeführt werden. Eine Normalisierung des Thrombozytenfunktionstests (PFA-100) nach Desmopressin wird als positive Desmopressin-response bewertet. Der Wirkmechanismus der Funktionsverbesserung durch Desmopressin dürfte auf der Freisetzung von von-Willebrand-Faktor und Faktor VIII aus den Endothelzellen und auf direkten thrombozytenstimulierenden Effekten beruhen [34,35]. Eine Tachyphylaxie wird nach wiederhol-

ter Repetition von Desmopressin und Entleerung der Speicher beobachtet. Auch wenn der reversierende Effekt bei Cyclooxygenase-1-Hemmern am stärksten ist, so ist ein Therapieversuch bei anderen medikamentös induzierten Thrombopathien sinnvoll. Als wichtige Gegenanzeigen sind schwere Herzinsuffizienz sowie Flüssigkeits- und Elektrolytstörungen zu beachten. Desmopressin kann bei Kindern zu Elektrolytentgleisungen und Krämpfen führen [36].

Für Aprotinin gibt es die wissenschaftliche Evidenz, dass die Blutungs- und Transfusionsrate bei bestimmten blutungsrisikanten Eingriffen gesenkt wird [37]. Der Wirkmechanismus von Aprotinin dürfte neben der indirekten Gerinnungshemmung via Thrombin, Kallikrein, Plasmin auch auf einem anti-thrombozytären Plasmineffekt beruhen (Glykoprotein Ib-Rezeptor). Aprotinin schwächt die Aggregation und den Verbrauch von Thrombozyten in der Kardiochirurgie ab [38-40]. Aprotinin kann das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Nierenfunktionsstörungen steigern [41]. Eher anekdotischen Charakter haben Berichte über die Verbesserung der Thrombozytenfunktion durch Glucocorticoide. Ein möglicher Wirkmechanismus könnte die Freisetzung von von-Willebrand-Faktor und die Sekretion von P-Selektin sein [42]. Andererseits wurde eine Glucocorticoid-Rezeptor-vermittelte Hemmung der Thrombozyten beobachtet [43]. Östrogene können ebenfalls Blutungen abschwächen. Der Effekt der Östrogene könnte über eine verminderte Expression der endothelialen NO-Synthetase vermittelt sein [44].

► Zur Aufhebung der Thrombozytenfunktionsstörung durch ADP-Rezeptor-Antagonisten wurden neben der Gabe von Thrombozytenkonzentraten ebenfalls Desmopressin [45,46], Aprotinin und Corticoide eingesetzt [47-49]. Auch rFVIIa wurde untersucht [50]. Theoretisch könnten auch das Faktorenkonzentrat (VIII / von-Willebrand-Faktor) bei der Reversierung eingesetzt werden. Aufgrund der Wirksamkeit der Thrombozytentransfusion durch den Ersatz funktionsfähiger Thrombozyten muss die Verfügbarkeit von Konzentraten für die Indikation der Reversierung von ADP-Rezeptor-Antagonisten auch bei normalen Thrombozytenzahlen krankenhausintern mit der Blutbank geregelt werden.

Auch der potente Effekt des Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitors Abciximab kann am ehesten durch die Thrombozytentransfusion verringert werden [51]. Die synthetischen Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren (Eptifibatid und Tirofiban) hemmen transfundierte Thrombozyten; die gleichzeitige Verabreichung von Desmopressin oder Fibrinogen soll die Effektivität der Transfusion steigern [52,53]. Desmopressin begünstigt die Verkürzung der Verschlusszeit im PFA-100 [54]. Die Gerinnungsaktivierung mit rFVIIa wurde beschrieben [55]. Die physikalische Elimination der synthetischen Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren ist bei akuten chirurgischen Eingriffen nach erfolgloser Kardiointervention mittels Hämofiltration während Herzlungenmaschine anwendbar.

Gerinnungsdiagnostik vor und nach der Reversierung

Die Effektivität der Reversierung kann anhand von Gerinnungstests überwacht werden. Prinzipiell lassen sich zwei Arten von plasmatischen Gerinnungstests unterscheiden: 1.) koagulometrische Methoden, z.B. Prothrombinzeit (PT), aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Hep-test, Ecarin Clotting Time (ECT), Prothrombinase-induced Clotting Time (PICT) und 2.) chromogene Substratmethoden, z.B. Anti-Xa-Aktivität, chromogener Ecarin-Test.

Zur Thrombozytenfunktionstestung sind die In-vivo-Blutungszeit und die Thrombozytenzahl ungeeignet. Derzeit stehen verschiedene Methoden zur Verfügung: z.B. der Platelet Function Analyzer (PFA-100, Dade) oder die Vollblut-Aggregometrie (z.B. Multiplate, Dynabyte oder der Platelet Mapping Assay, TEG, Haemoscope). Funktionsprinzipien dieser Testverfahren werden an anderer Stelle dargestellt [56]. Trotz relevanter Limitationen wird der PFA-100 als der älteste Test der Point-of-Care-tauglichen Geräte zur Detektion des von-Willebrand-Syndroms und einer Aspirin-induzierten Thrombozytenfunktionsstörung in der präoperativen Diagnostik empfohlen [57]. Auch das Ansprechen auf Desmopressin wird traditionell mit dem PFA-100 überwacht. Die diagnostische Lücke bei ADP-Rezeptor-Antagonisten ist als wesentliche Limitation des PFA-100 bei der Überwachung der Reversierung dieser Substanzgruppe zu berücksichtigen. Die Vollblut-Aggregometrie kann jedoch nicht nur in dieser, sondern auch ►

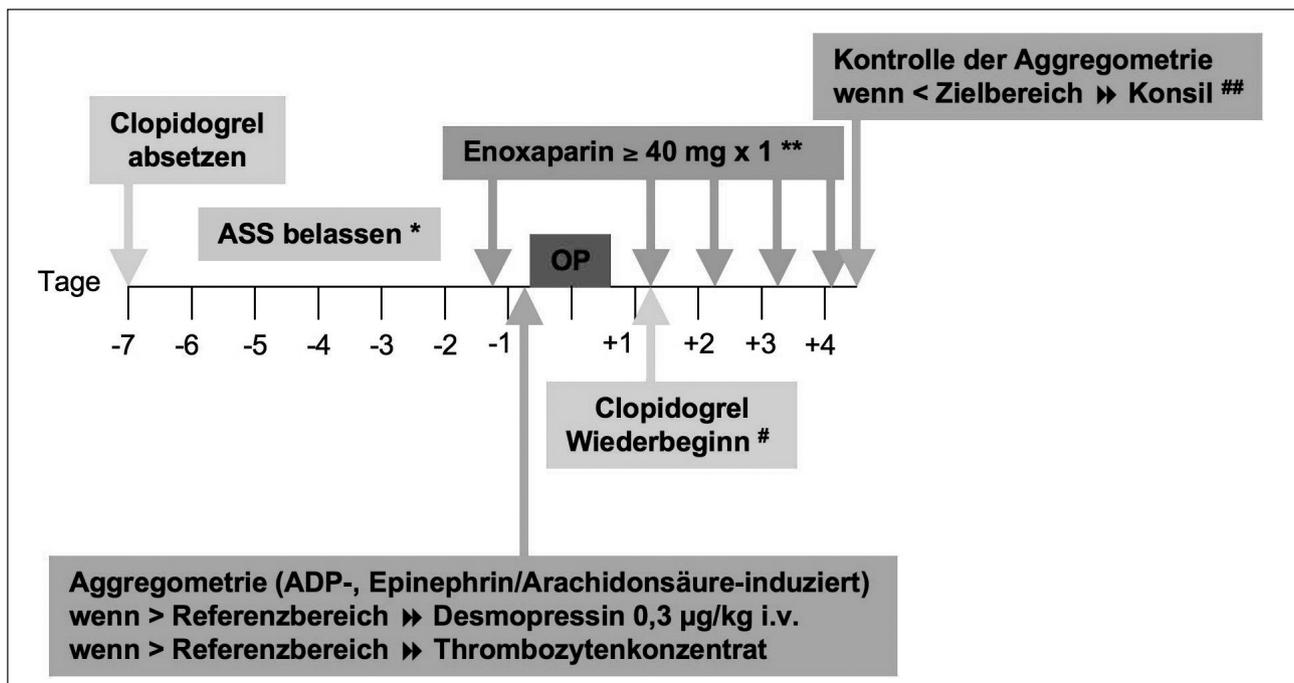


Abb. 1: Umstellung der dualen Antiplättchentherapie vor blutungsrisikanten Eingriffen.

* oder absetzen oder umstellen auf nichtsteroidale Antirheumatika je nach internistisch-chirurgischer Risikoabwägung

** Dauer der Prophylaxe entsprechend der Empfehlungen für den erfolgten Eingriff; Dosis entsprechend dem individuellen Thromboserisiko (beachte: Therapiepause präoperativ)

wenn von Blutungssituation her möglich

Konsil Innere Medizin.

► in weiteren Fragestellungen eingesetzt werden [58]. Die Reversierung der dualen Antiplättchentherapie unter Monitoring der Aggregationsfähigkeit erscheint sinnvoll (Abb. 1). Es wäre wünschenswert, die Wirksamkeit von Reversierungsstrategien vor der Verabreichung abschätzen zu können. Dies war jedoch mittels Ex-vivo-spiking mit Desmopressin, Aprotinin, Corticoiden hinsichtlich der Reversierung der Cyclooxygenase-1-Hemmung in der Vollblutaggregometrie nicht möglich [59]. Gerinnungstests zum Drugmonitoring sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Zielbereiche der wirksamen Gerinnungshemmung liegen naturgemäß über jenen, welche für eine sichere Durchführung von blutungsrisikanten Interventionen anzustreben sind. Exakte Grenzwerte und Zielwerte bei einer Reversierung wurden bislang noch nicht erarbeitet. Die Indikation zur Reversierung ist nur bei verlängerten Gerinnungstests gegeben. In der gängigen Praxis werden bei der Reversierung Werte im oberen Referenzbereich der jeweiligen Tests (für das jeweilige Labor) angestrebt.

Management nach der Reversierung

Nach der Reversierung sind allgemeine Maßnahmen zur Optimierung der Blutgerinnung zu berücksichtigen, z.B. das Vermeiden von Hypothermie, Azidose, schwerer Anämie, Elektrolytentgleisungen sowie das Vermeiden von Blutdruckspitzen. Es ist zu beachten, dass der chirurgische Eingriff per se und die Reversierung das Thromboserisiko bei Hochrisikopatienten steigern. Bei antikoagulierten Patienten soll auch nach Reversierung besonderes Augenmerk auf Faktoren gelegt werden, welche die Sicherheit dieser Patienten steigern können, wie z.B. der großzügige Einsatz von Drainagen, Wahl einer möglichst atraumatischen Operationstechnik, Wahl eines routinierten Operateurs, Allgemein- oder periphere Regionalanästhesie anstatt rückenmarksnaher Regionalanästhesie, geschulte postoperative Überwachung in Aufwachraum oder Intensivstation. Es ist hohe Aufmerksamkeit aller an der Betreuung des Patienten beteiligten Fachdisziplinen gefordert, um die Prognose des Patienten bei Blutungen oder Thrombosen zu verbessern. Bei klinischem Verdacht auf derartige Komplikationen sind unverzüglich diagnostische und therapeutische Maßnahmen einzuleiten. Der frühzeitige postoperative Wiederbeginn der Antikoagulation (innerhalb von 6 h für die duale Antiplättchentherapie) soll das Ischämierisiko der Patienten reduzieren.

Literatur

1. Kakkar V, Cohen A, Edmonson R, et al. Low molecular weight versus standard heparin for prevention of thromboembolism after major abdominal surgery. The Thromboprophylaxis Collaborative Group. *Lancet* 1993;341:259-265.
2. Samama C, Bastien O, Forestier F, et al. Antiplatelet agents in the perioperative period: expert recommendations of the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR) 2001 - summary statement. *Can J Anaesth* 2002;49:S26-S35.
3. Kozek-Langenecker S, Fries D, Gütl M, et al. Locoregional anesthesia and coagulation inhibitors. Recommendations of the Task Force on Perioperative Coagulation of the Austrian Society for Anesthesiology and Intensive Care Medicine. *Anaesthesist* 2005;54:476-484.
4. Gogarten W. The influence of new antithrombotic drugs on regional anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19:545-550.
5. Herbstreit F, Peters J. Case report: Spinal anaesthesia despite combined clopidogrel and aspirin therapy in a patient awaiting lung transplantation: effects of platelet transfusion on clotting tests. *Anaesthesia* 2005;60:85-87.
6. Powner DJ, Hartwell EA, Hoots WK. Counteracting the effects of anticoagulants and antiplatelet agents during neurosurgical emergencies. *Neurosurgery* 2005;57:823-831; discussion 823-831.
7. Warkentin T, Crowther M. Reversing anticoagulants both old and new. *Can J Anaesth* 2002;49:S11-S25.
8. Kubisz P, Stasko J. Recombinant activated factor VII in patients at risk of bleeding. *Hematology* 2004;9:317-332.
9. Sorensen B, Johansen P, Nielsen G, et al. Reversal of the International Normalized Ratio with recombinant activated factor VII in central nervous system bleeding during warfarin thromboprophylaxis: clinical and biochemical aspects. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:469-477.
10. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:188S-203S.
11. Crowther MA, Berry LR, Monagle PT, et al. Mechanisms responsible for the failure of protamine to inactivate low-molecular-weight heparin. *Br J Haematol* 2002;116:178-186.
12. Mannucci P. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood* 1997;90:2515-2521.
13. Chan S, Kong M, Minning DM, et al. Assessment of recombinant factor VIIa as an antidote for bleeding induced in the rabbit by low molecular weight heparin. *J Thromb Haemost* 2003;1:760-765.
14. Jaschinski U, Ried M, Lichtwarck-Aschoff M, et al. Bleeding diathesis due to failed antagonism of heparin: successful treatment with recombinant factor VIIa. *Anesth Analg* 2004;99:1872.
15. Schick B, Maslow D, Moshinski A, et al. Novel concatameric heparin-binding peptides reverse heparin and low-molecular-weight heparin anticoagulant activities in patient plasma in vitro and in rats in vivo. *Blood* 2004;103:1356-1363.
16. Heres E, Horrow J, Gravlee G, et al. A dose-determining trial of heparinase-I (Neutralase) for heparin neutralization in coronary artery surgery. *Anesth Analg* 2001;93:1446-1452. ►

Tab. 2: Optionen des Drugmonitorings während Reversierung.

orale Antikoagulation	PT, INR
unfraktioniertes Heparin	aPTT, (Heptest)
niedermolekulare Heparine	Anti-Xa-Aktivität, (Heptest, PICT)
Heparinoid	Anti-Xa-Aktivität*, (Heptest)
Fondaparinux	Anti-Xa-Aktivität *, (Heptest, PICT)
Argatroban	aPTT, (Anti-IIa-Aktivität*, PICT)
Hirudine	aPTT, (ECT, chrom. Ecarintest, Anti-IIa-Aktivität*, PICT)
ADP-Rezeptor-Antagonisten	Aggregometrie (ADP-induziert)
Cyclooxygenase-1-Hemmer	PFA-100 (Epinephrin-induziert), Aggregometrie (Kollagen- oder Arachidonsäure-induziert)

Abkürzungen siehe Text

* wenn der zu überwachende Gerinnungshemmer als Kalibrator verwendet wird.

- **17. Yu G, LeBrun L, Gunay NS, et al.** Heparinase I acts on a synthetic heparin pentasaccharide corresponding to the antithrombin III binding site. *Thromb Res* 2000;100:549-556.
- 18. Schick BP, Gradowski JF, San Antonio JD, et al.** Novel design of peptides to reverse the anticoagulant activities of heparin and other glycosaminoglycans. *Thromb Haemost* 2001;85:482-487.
- 19. Levi M, Bijsterveld NR, Keller TT.** Recombinant factor VIIa as an antidote for anticoagulant treatment. *Semin Hematol* 2004;41:65-69.
- 20. Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM, et al.** Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation* 2002;106:2550-2554.
- 21. Ibbotson SH, Grant PJ, Kerry R, et al.** The influence of infusions of 1-desamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) in vivo on the anticoagulant effect of recombinant hirudin (CGP39393) in vitro. *Thromb Haemost* 1991;65:64-66.
- 22. Amin DM, Mant TG, Walker SM, et al.** Effect of a 15-minute infusion of DDAVP on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of REVASC during a four-hour intravenous infusion in healthy male volunteers. *Thromb Haemost* 1997;77:127-132.
- 23. Bove CM, Casey B, Marder VJ.** DDAVP reduces bleeding during continued hirudin administration in the rabbit. *Thromb Haemost* 1996;75:471-475.
- 24. Butler KD, Dolan SL, Talbot MD, et al.** Factor VIII and DDAVP reverse the effect of recombinant desulphatohirudin (CGP 39393) on bleeding in the rat. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993;4:459-464.
- 25. Irani MS, White HJ, Jr., Sexon RG.** Reversal of hirudin-induced bleeding diathesis by prothrombin complex concentrate. *Am J Cardiol* 1995;75:422-423.
- 26. Fareed J, Walenga JM, Pifarre R, et al.** Some objective considerations for the neutralization of the anticoagulant actions of recombinant hirudin. *Haemostasis* 1991;21 Suppl 1:64-72.
- 27. Yee AJ, Kuter DJ.** Successful recovery after an overdose of argatroban. *Ann Pharmacother* 2006;40:336-339.
- 28. Murray PT, Reddy BV, Grossman EJ, et al.** A prospective comparison of three argatroban treatment regimens during hemodialysis in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2004;66:2446-2453.
- 29. Beck KH, Mohr P, Bleckmann U, et al.** Desmopressin effect on acetylsalicylic acid impaired platelet function. *Semin Thromb Hemost* 1995;21 Suppl 2:32-39.
- 30. Peter FW, Benkovic C, Muehlberger T, et al.** Effects of desmopressin on thrombogenesis in aspirin-induced platelet dysfunction. *Br J Haematol* 2002;117:658-663.
- 31. Cattaneo M, Lombardi R, Bettega D, et al.** Shear-induced platelet aggregation is potentiated by desmopressin and inhibited by ticlopidine. *Arterioscler Thromb* 1993;13:393-397.
- 32. Kövesi T, Royston D.** Is there a bleeding problem with platelet-active drugs? (editorial). *Br J Anaesth* 2002;88:159-163.
- 33. Murkin JM, Lux J, Shannon NA, et al.** Aprotinin significantly decreases bleeding and transfusion requirements in patients receiving aspirin and undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:554-561.
- 34. Kaufmann JE, Vischer UM.** Cellular mechanisms of the hemostatic effects of desmopressin (DDAVP). *J Thromb Haemost* 2003;1:682-689.
- 35. Lethagen S.** Desmopressin--a haemostatic drug: state-of-the-art review. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1997;14:1-9.
- 36. Das P, Carcao M, Hitzler J.** DDAVP-induced hyponatremia in young children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:330-332.
- 37. Levi M, Cromheecke ME, de Jonge E, et al.** Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet* 1999;354:1940-1947.
- 38. Day JR, Landis RC, Taylor KM.** Aprotinin and the protease-activated receptor 1 thrombin receptor: antithrombosis, inflammation, and stroke reduction. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;10:132-142.
- 39. Kozek-Langenecker SA, Mohammad SF, Masaki T, et al.** The effects of aprotinin on platelets in vitro using whole blood flow cytometry. *Anesth Analg* 2000;90:12-16.
- 40. Poullis M, Manning R, Laffan M, et al.** The antithrombotic effect of aprotinin: actions mediated via the protease-activated receptor 1. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:370-378.
- 41. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C.** The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006;354:353-365.
- 42. Jilma B, Cvitko T, Winter-Fabry A, et al.** High dose dexamethasone increases circulating P-selectin and von Willebrand factor levels in healthy men. *Thromb Haemost* 2005;94:797-801.
- 43. Moraes LA, Paul-Clark MJ, Rickman A, et al.** Ligand-specific glucocorticoid receptor activation in human platelets. *Blood* 2005;106:4167-4175.
- 44. Noris M, Todeschini M, Zappella S, et al.** 17-Estradiol corrects hemostasis in uremic rats by limiting vascular expression of nitric oxide synthases. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;279:F626-635.
- 45. Nacul FE, de Moraes E, Penido C, et al.** Massive nasal bleeding and hemodynamic instability associated with clopidogrel. *Pharm World Sci* 2004;26:6-7.
- 46. Calenda E, Papion H, Borg JY et al.** [Correction of bleeding time after administration of desmopressin in a woman treated with ticlopidine]. *Presse Med* 1988;17:2143.
- 47. Herbert JM, Bernat A, Maffrand JP.** Aprotinin reduces clopidogrel-induced prolongation of the bleeding time in the rat. *Thromb Res* 1993;71:433-441.
- 48. Kovesi T, Royston D.** Pharmacological approaches to reducing allogeneic blood exposure. *Vox Sang* 2003;84:2-10.
- 49. van der Linden J, Lindvall G, Sartipy U.** Aprotinin decreases postoperative bleeding and number of transfusions in patients on clopidogrel undergoing coronary artery bypass graft surgery: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Circulation* 2005;112:1-276-280.
- 50. von Heymann C, Schoenfeld H, Sander M, et al.** Clopidogrel-related refractory bleeding after coronary artery bypass graft surgery: a rationale for the use of coagulation factor concentrates? *Heart Surg Forum* 2005;8:E39-41.
- 51. Scarborough RM, Kleiman NS, Phillips DR.** Platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists. What are the relevant issues concerning their pharmacology and clinical use? *Circulation* 1999;100:437-444.
- 52. Reiter R, Jilma-Stohlavetz P, Horvath M, et al.** Additive effects between platelet concentrates and desmopressin in antagonizing the platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide. *Transfusion* 2005;45:420-426.
- 53. Li Y, Spencer F, Becker R.** Comparative efficacy of fibrinogen and platelet supplementation on the in vitro reversibility of competitive glycoprotein IIb/IIIa (IIb/3) receptor-directed platelet inhibition. *Am Heart J* 2001;142:204-210.
- 54. Reiter RA, Mayr F, Blazicek H, et al.** Desmopressin antagonizes the in vitro platelet dysfunction induced by GPIIb/IIIa inhibitors and aspirin. *Blood* 2003;102:4594-4599.
- 55. Stepinska J, Banaszewski M, Konopka A, et al.** Activated recombinant factor VII (rFVIIa) in bleeding management after therapy with IIb/IIIa-inhibitor tirofiban. *Thromb Haemost* 2002;87:355-356.
- 56. Kozek-Langenecker SA.** Management of massive operative blood loss. *Minerva Anesthesiol* 2007;73:401-415.
- 57. Lillicrap D, Nair SC, Srivastava A, et al.** Laboratory issues in bleeding disorders. *Haemophilia* 2006;12 Suppl 3:68-75.
- 58. Bauriedel G, Skowasch D, Schneider M, et al.** Antiplatelet effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors compared with aspirin and clopidogrel: a pilot study with whole-blood aggregometry. *Am Heart J* 2003;145:343-348.
- 59. Rottmann B, Marschalek C, Scharbert G et al.** Glukokortikoide zur Reversierung der Cyclooxygenase-I-induzierten Thrombozytenaggregationshemmung (Abstrakt). *Hämostaseologie* 2006;26:S88-S89.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Sibylle A. Kozek-Langenecker
 Universitäts-Klinik für Anästhesie,
 Allgemeine Intensivmedizin und Schmerztherapie
 Medizinische Universität Wien
 Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien, Österreich
 Tel: +43 1 40400 4144, Fax: +43 1 40400 4165
 E-Mail: sibylle.kozek@meduniwien.ac.at