

# **Venöse Thromboembolien**

## **- Prophylaxe, Diagnostik und Therapie -**

**Prof. Dr. K . Jaschonek**  
**Dr. med. W. Bethge**

**Version 3.0 9/2000**

# Venöse Thromboembolien

## I. Venöse Thrombosen

**1. Inzidenz:** 84/100.000 Jahr bei TBVT

**2. Klinik:** Schwellung, Schmerz, Zyanose, Schwere-/Spannungsgefühl, Druckempfindlichkeit im Venenverlauf, Überwärmung, Venenzeichnung, Wadenschmerz bei Ballotement, Wadenschmerz bei Dorsalflexion (Homann), Fußsohlenschmerz bei Druck auf Fußsohle (Payr), Druckschmerz entlang Tibiakante

### 3. Klinischer Score zur Thrombosewahrscheinlichkeit:

Tabelle I:

Malignomkrankung (derzeit behandelt oder innerhalb letzter 6/12)	1
Lähmung oder Gipsimmobilisierung der unteren Extremität	1
Kürzlich immobilisiert > 3 Tage o. chirurg. Eingriff innerhalb letzter 12 Wochen unter Einsatz von Vollnarkose oder Lokalanästhesie	1
Schmerz entlang des Verlaufs der tiefen Beinvenen	1
Schwellung des gesamten Beines	1
Schwellung des Unterschenkels 3 cm > Gegenseite (10 cm unter Tub. Tibiae)	1
„Pitting Edema“ isoliert am betroffenen Bein	1
Sichtbare oberflächliche Kollateralvenen	1
Alternative Diagnose genauso oder wahrscheinlicher als TBVT	-2

Klinische Wahrscheinlichkeit: Hoch (3), Mittel (1 oder 2), Niedrig (0)

*Nach Wells et al. Lancet '97, 350:1795-1798*

## 4. Ätiologie:

Tabelle II:

<b>Prädisponierende Risikofaktoren</b>
<p><i>Angeborene Risikofaktoren (hereditäre Thrombophilie)</i>            APC-Resistenz (Faktor V-Leiden Defekt), quantitative und qualitative Defekte von Protein S, Protein C, Antithrombin III, Prothrombin-Mutation G 20210 A, Hyperhomocysteinämie            Seltener: Defekte von Fibrinogen, Plasminogen, Heparin-Kofaktor II, Faktor XII, t-PA, (PAI-1?).            Familiäre Belastung ?</p>
<p><i>Erworbene Risikofaktoren</i>            Lupusantikoagulans und Antiphospholipidantikörper (Cardiolipin-Ak, Anti-<math>\beta_2</math>GPI), Alter, frühere Thromboembolien, Malignome, Immobilisierung, Schlaganfall, kardiale Insuffizienz, Sepsis, Volumenmangel und Dehydratation, Polyzythaemie und Thrombozytose, Östrogentherapie, Adipositas, nephrotisches Syndrom, Trauma, Verbrennung, paroxysmale nächtliche Haemoglobinurie, entzündliche Darmerkrankungen, Varizen (?).</p>

Literatur: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie  
 ([www.uni-duesseldorf.de/www/awmf/II](http://www.uni-duesseldorf.de/www/awmf/II))

## 5. Komplikationen:

Gefahr der Thrombembolie in ersten 8 Tagen (Lungenembolie, Apoplexie, Organinfarkt), hohes Risiko einer LE bei proximaler TBVT (Beckenvenen). Risiko auch bei Subclavia-Thrombose.

Langfristig: Postthrombotisches Syndrom, pulmonale Hypertonie

## 6. Prognose:

Hohes Risiko für das Auftreten einer Rezidivthrombose und eines Postthrombotischen Syndroms (PTS):

Kumulatives Risiko Rezidivthrombose  $\approx 30\%$  /5 Jahre

Kumulatives Risiko postthrombotisches Syndrom 30 %, schweres PTS 5-10%

Literatur: Prandoni et al. *Annals Intern. Med.* 1996; 125, 1-7

## 7. Risikostratifikation:

In Abhängigkeit vom thromboembolischen Risiko sind verschiedene Risikokategorien zu definieren. Grundsätzlich ist eines jeden Patienten individuelles Risikoprofil zu ermitteln. Hierzu sind zu berücksichtigen:

- Dispositionelle Risikofaktoren z.B.: Höheres Alter (>50 J), Malignome, Thrombophilie

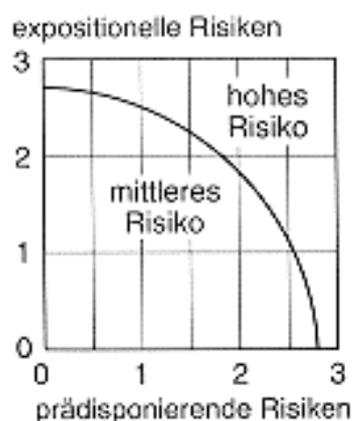
und

- Expositionelle Risikofaktoren z.B.: Immobilisation, operativer Eingriff, immobilisierende Verbände, ...

In Abhängigkeit von expositionellen und dispositionellen Risikofaktoren kann man mit Hilfe eines Nomogramms das individuelle Risiko einschätzen:

### Nomogramm zur Ermittlung des Risikoprofils

<u>Expositionelle Risiken:</u>	
Hüft-, Kniegelenkersatz Ausgedehnter Malignom-OP	Hoch (3)
Allgemeinchirurgie > 30 Min. Frakturen untere Extremität Liegegips, Arthroskopie	Mittel (2)
Allgemeinchirurgie < 30 Min. Bandläsionen untere Extremität, Gehgips	Niedrig (1)
<u>Prädisponierende Faktoren:</u>	
Thrombophilie	1,5
Thromboseanamnese	1,5
Alter > 70 Jahre	1,5
Alter > 60 Jahre	1,0
Malignom	1,0
Adipositas	0,5
Ausgedehnte Varikose	0,5
Östrogene (>50µg)	0,5



Literatur: Haas, S.; Orthopäde, 1997;26, 1062-1074

Tabelle III:

Thromboserisiko-Kategorien		
Risiko Kategorie	Chirurgie, Gynäkologie, Geburtshilfe	Internistische Patienten
<b>Hohes Risiko</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Größere Operationen, Alter &gt; 60</li> <li>▪ Große Eingriffe, Alter 40 - 60, bei Malignom oder früherer Thromboembolie</li> <li>▪ Fraktur oder größere orthopädische Operationen Becken, Hüfte oder Beine</li> <li>▪ Thrombophilie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schlaganfall</li> <li>▪ Alter &gt; 70</li> <li>▪ Kardiale Dekompensation, Schock</li> <li>▪ Vorgeschichte von Thromboembolie</li> <li>▪ Thrombophilie</li> </ul>
<b>Mittleres Risiko</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Große Eingriffe, Alter 40 - 60 ohne weitere Risikofaktoren</li> <li>▪ Kleinere Eingriffe, Alter über 60</li> <li>▪ Kleine Chirurgie im Alter 40 – 60 mit früherer Thromboembolie oder Östrogentherapie, Alter &gt; 60</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Immobilisierung, kardiale Insuffizienz</li> </ul>
<b>Niedriges Risiko</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Große Chirurgie, Alter &lt; 40 ohne Risikofaktoren</li> <li>▪ Kleine Chirurgie ohne Risikofaktoren 40 - 60 Jahre, kleinere Traumen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leichtere internistische Erkrankungen</li> </ul>

Als "**großer chirurgischer Eingriff**" werden jede intraabdominelle Operation sowie alle Operationen verstanden, die länger als 45 Minuten dauern, als "**kleine Chirurgie**" nichtabdominelle Operationen mit einer Operationszeit unter 45 Minuten.

Literatur: *Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie*  
([www.uni-duesseldorf.de/www/awmf/II](http://www.uni-duesseldorf.de/www/awmf/II))

Tabelle IV:

Risikokategorien nach ACCP				
Risiko	Unterschenkel-Thrombose	Proximale Venenthrombose	Lungenembolie	Fulminante Lungenembolie
<b>Niedriges Risiko</b> Unkomplizierte kleine Eingriffe, < 40 J., keine RF	2 %	0,4 %	0,2 %	0,002 %
<b>Mittleres Risiko</b> Alle Eingriffe 40-60 J., keine RF, größerer Eingriff <40 J.	10-20 %	2-4 %	1-2 %	0,1-0,4 %
<b>Hohes Risiko</b> Großer Eingriff >60 J., keine RF, 40-60 J. OP + RF	20-40 %	4-8 %	2-4 %	0,4-1 %
<b>Sehr hohes Risiko</b> Großer Eingriff > 40J. + vorausgeg. Thrombose, LE, Malignom, orthop. Chirurgie	40-80 %	10-20 %	4-10 %	1-5 %

Literatur: 5<sup>th</sup> ACCP Consensusconference on Antithrombotic Therapy, Chest 1998

## 8. Thrombophilie: Prävalenz der zugrundeliegenden Defekte

Vorkommen bei bis zu 40-60% der Patienten mit einer TVT und positiver Familienanamnese.

Tabelle V:

	Patienten mit Thrombose	Bevölkerung	OR*
AT III – Mangel	1-2 %	0.1-0.3 %	2.2
Protein-C Mangel	2-3 %	0.2-0.5 %	3.1
Protein-S Mangel	2-3 %	0.2-0.5 %	1.7
Faktor V-Leiden	10-20 %	3-7 %	6.6
Hyperhomozysteinämie	10-20 %	2-6 %	2.5
Prothrombin 20210A	5-6 %	1-3 %	2.8
Hohe Faktor VIII Konz.	10-15 %	6-8 %	2.1

Literatur: - Lancet '99, 353:479-85  
- \*OR nach Leiden Thrombophilie-Studie, Thrombosis and Haemostasis 78(1):631-635; 1997, (LETS)

## 8.1 Indikationen Thrombophiliescreening

- Alter < 45J. bei Thromboseerstmanifestation
- Atypische Thrombose (Mesenterial-, Sinusvenen-,...)
- Positive Familienanamnese
- Rezidivierende Thrombosen
- Thrombose ohne disponierende Faktoren

## 9. Thromboseprophylaxe

### 9.1 Medikamentöse Prophylaxe

UFH (2-3x5000-7500 E) und LMWH (2500-5000 anti Xa E) haben sich zur medikamentösen Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen als wirkungsvoll erwiesen.

Vorteile der LMWH gegenüber UFH sind:

- tägliche Einmalgabe möglich
- höhere Bioverfügbarkeit nach s.c. Gabe
- geringeres Osteopenierisiko
- geringere Inzidenz Heparin-induzierter Thrombopenien (HIT II)
- Mittel- und Hochrisikobereich zeichnet sich zudem eine überlegene Wirksamkeit der LMWH ab
- dosisunabhängige Eliminationskinetik
- kein Labormonitoring erforderlich außer bei Nieren- und Leberfunktionsstörung (Anti-Xa-Messung)

## 9.2 LMWH und ihre Indikationsbereiche zur Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen

<b><u>Dosierung niedermolekularer Heparine in der Prophylaxe</u></b>		
	<b>Mittelrisiko</b> (ACCP-Risikobereiche)	<b>Hochrisiko</b>
	Einmal 1750-3000 Anti-Xa-E./Tag	Einmal 4000-6000 Anti-Xa-E./Tag
<b>Enoxaparin</b> * (Clexane®)	Einmal 2000(-3000) (Clexane 20)	Einmal 4000 (bis 2x3000) (Clexane 40)
<b>Dalteparin</b> * (Fragmin®)	Einmal 2500 (Fragmin P)	Einmal 5000 (Fragmin P-forte)
<b>Certoparin</b> (Monoembolex®)	Einmal 3000	Einmal 3000
<b>Tinzaparin</b> (Innohep®)	Einmal 3500	(Einmal 4500)
<b>Nadroparin</b> (Fraxiparin®)	Einmal 2850	körpergewichtsadaptiert**
<b>Reviparin</b> (Clivarin®)	Einmal 1750	(einmal 4200)
Vergleich: UFH (Heparin-Na®)	2 x 7500	PTT-adjustiertes Heparin- Bis zu 3x7500 E
•	zu beachten für die Hochrisikoprophylaxe: Am OP-Tag präoperativ Gabe von Fragmin P® bzw. Clexane® 20. 12 Std nach OP bei intakter Hämostase Wiederholung der Gabe von Fragmin P® bzw. Clexane®, anschließend nach 24 Stunden täglich Fragmin P-forte® bzw. Clexane® 40. Nachdem neuen Zulassungsstatus ist bei internistischen Patienten auch im Mittelrisikobereich Clexane® 40 zu verwenden.	
**	Nadroparin 40 U/kgKG 2 Std prä-OP und über 3 Tage 1 x täglich, anschließend Dosis auf 60 U /kgKG	
Anmerkung:	Angaben in Klammern bedeuten, daß die Zulassung für die entsprechende Indikation bzw. Dosierung in Deutschland noch aussteht.	

## 9.2 Weitere Methoden der Thromboembolieprophylaxe:

- mechanisch:
- Antiemboliestrümpfe (nur im Niedrigrisikobereich allein ausreichend, Risikoreduktion –25%)
  - Intermittierend pneumatische Kompression (Neurochirurgie)
- medikamentös:
- niedrig dosiertes Warfarin
  - Danaparoid (Orgaran®) 2-3X 750E
  - Desirudin (Revasc®) 2x15 mg (hohe Tagestherapiekosten, Cave Niereninsuffizienz)

## 9.3 Effizienz verschiedener Methoden der Thromboseprophylaxe

Prophylaxe	Inzidenz TVT (%)	Rel. Risikominderung (%)
Placebo	51	-
Low dose Heparin	34	32
Adj. Heparin	11	78
LMWH	15	71
ASS	56	-
Dextran 70	30	41
IPK	22	57
Kompressionstrümpfe	38	25

## 9.4 Thromboseprophylaxe im ambulanten Bereich

Eine medikamentöse Thromboseprophylaxe wird bei Patienten mit gelenkübergreifenden Gips- und Kunststoffverbänden empfohlen

Eine Verlängerung der Thromboseprophylaxe über den stationären Aufenthalt hinaus ist für Patienten nach Hüft- und Kniegelenkersatz bei gleichzeitig vorhandenen dispositionellen Risikofaktoren zu erwägen. Obgleich einzelne Studien auf einen möglichen Benefit der prolongierten Prophylaxe hindeuten, ist eine generelle Empfehlung (Thromboembolieprophylaxe bis 30 Tage post OP nach alloplastischem Gelenkersatz) nicht ausgesprochen worden (ACCP, Chest 1998). In den USA liegt jedoch inzwischen für diese Indikation die Zulassung vor.

## 9.5 Thromboseprophylaxe bei onkologischen Patienten

### 9.5.1 Venenkatheter

Bei Patienten mit zentral-venösen Verweilkathetern oder Portsystem kann durch die Gabe von 2500E Dalteparin (Fragmin P®) die Inzidenz katheterassoziierter thromboembolischer Komplikationen reduziert werden.

*Literatur: Monreal et al.; Thrombosis and Haemostasis, 75(2), 251-253, 1996*

### 9.5.2 Thromboseprophylaxe bei onkologischen Patienten und Chirurgie

Bei Immobilisation Prophylaxe mit LMWH (Mittelrisikobereich), bei ausgedehnter abdomineller Chirurgie Prophylaxe nach Hochrisikoprotokoll.

Eine Thromboembolieprophylaxe erscheint auch bei Patientinnen mit metastasierten Mamma Ca während der Chemotherapie sinnvoll, soll jedoch in einer Studie evaluiert werden (Studienzentrale Abt. II, Medizinische Klinik).

- Literatur:*
- Agnelli; *Thrombosis and Haemostasis*, 78(1), 117-120, 1997
  - Lipp H-P: *Heparine, Heparinoide und Hirudin-Derivate. Prophylaxe und Therapie venöser Thromboembolien. Krankenhauspharmazie* 1999, 8 317-330
  - *Deutsche Gesellschaft für Phlebologie. Leitlinie* ([www.uni-duesseldorf.de/www/awmf/II](http://www.uni-duesseldorf.de/www/awmf/II))

## 10. Diagnostik der Beinvenenthrombose:

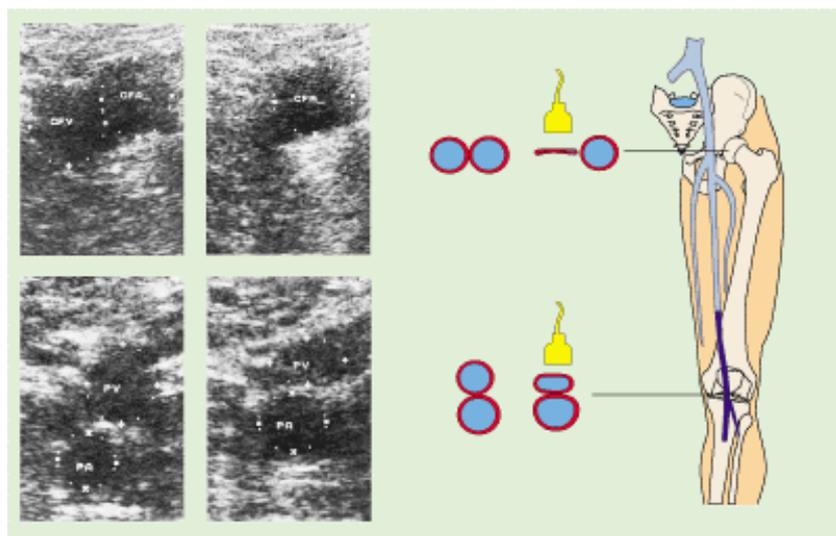
Diagnosestellung mittels

- a) klinischer Wahrscheinlichkeit (Score siehe 3.)
- b) Duplex Sonographie
- c) Dimer-Test

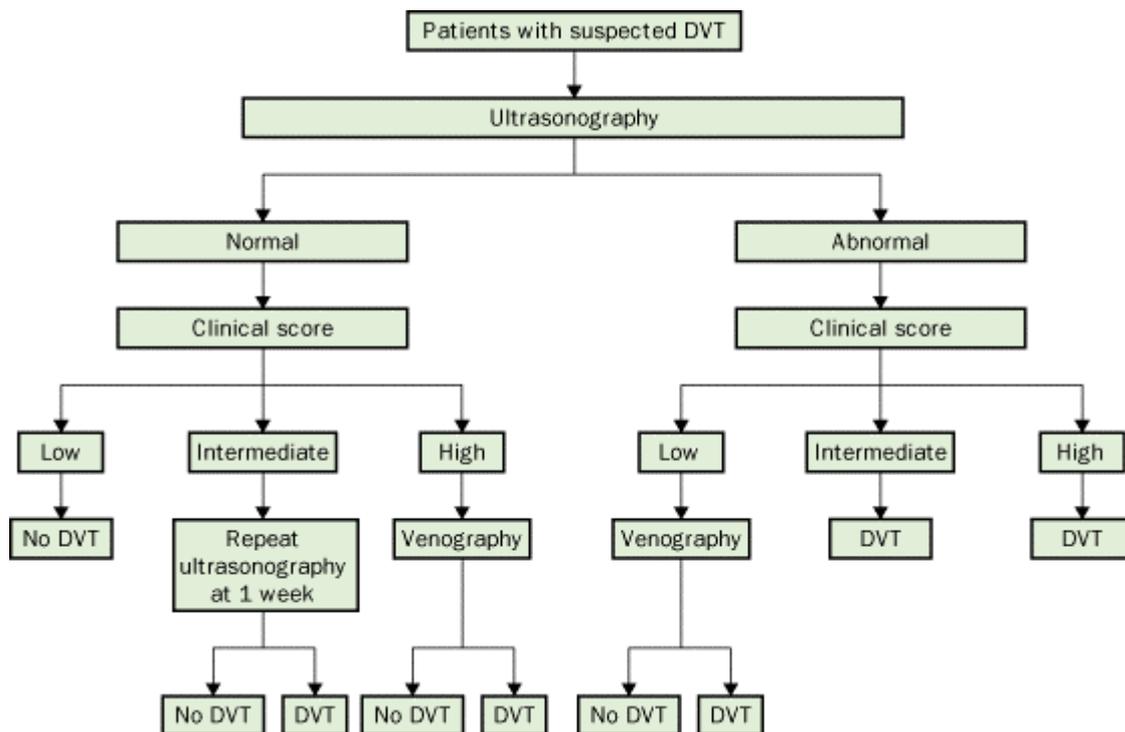
1. Kompressions-Dopplersonographie: Sensitivität 96 %, Spezifität 98 % für proximale Thrombosen, aber Probleme bei Unterschenkelthrombose.

*Literatur: Ann. Intern. Med. 1998, 128:663-677*

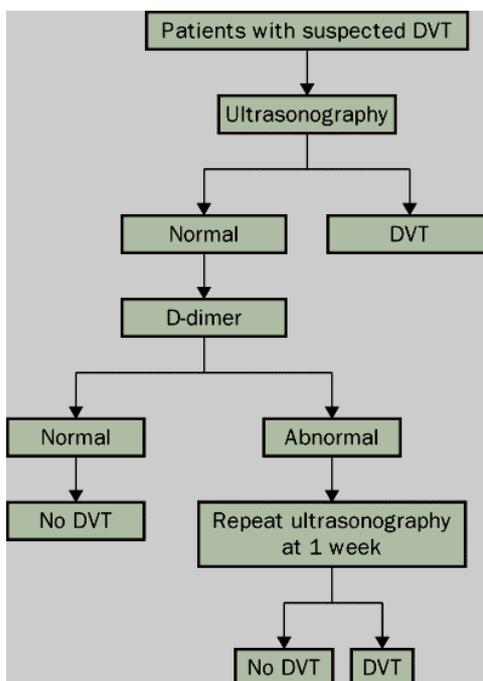
Da bei isolierter Unterschenkelthrombose Gefahr des langsamen Aufsteigens. Nachuntersuchung nach Tag 7 empfohlen (zumindest „Popliteamonitoring“).



2. Bestätigung bzw. sicherer Ausschluß durch Phlebographie



2. Bestimmung des D-Dimers (hoher negativ prädiktiver Wert >95%, Cave: unterschiedliche Sensitivität der verschiedenen Testkits)



Literatur: Ginsberg; NEJM, 1996 335 (24):1816

## 11. Therapie der tiefen Beinvenenthrombose

1. Bei V.a. auf TVT: Gerinnung, Thrombozyten, D-Dimer, Klärung der Kontraindikation für Heparin, Gabe von 5000 i.E. UFH und Beginn der weiteren Diagnostik
2. Diagnosesicherung durch Duplexsonographie, ggf. Phlebographie. Bei gesicherter Diagnose Antikoagulation mit UFH oder LMWH (vgl. Anhang):  
Ziel-PTT 1,5-2faches der Norm, Plasmaheparin Anti Xa-Aktivität 0,3-0,7 E/ml  
*Bolus 80 E/kg KG UFH und Erhaltung mit 18 E/kg/Stunde, PTT-Kontrolle nach 6h*  
*Alternativ: Innohep 1 x 175 E/kg KG s.c. (Cave: Nieren- Leberinsuffizienz)*
3. praktisches Vorgehen nach Thromboselokalisation:

a) Unterschenkelthrombose (V. poplitea frei, Wadenvenenthrombose):

- Immobilisation nur bei schmerzhafter Schwellung
- LMWH in therapeut. Dosis (Innohep: 1x175E/kg KG s.c. ; Fraxiparin: 85 E Anti Xa/kg KG, 2 x täglich s.c., Clexane 2 x 100 E/kg Kg s.c.)
- Bein wickeln bis Oberschenkel
- Dopplersonokontrolle nach 7 Tagen (Cave: Thrombusaszension)
- Orale Antikoagulation über ca. 8-12 Wochen, Beginn ab Tag 1
- Bei Befall lediglich einer Venengruppe z.B. V. fibularis auch Therapie alternativ zur oralen Antikoagulation mit dosisreduziertem LMWH für 8-12 Wochen möglich (in Ausnahmefällen, da keine Studien, Kosten)
- Phlebologische Nachuntersuchung, Hämatologische Evaluation (Hämatologische Ambulanz)

b) Unterschenkelthrombose (V. Poplitea mitbetroffen):

- ambulante Behandlung nach Aufklärung (nicht ambulante), Immobilisation bei schmerzhafter Schwellneigung
- LMWH in therapeut. Dosis (Innohep: 1x175E/kg KG s.c.; Fraxiparin: 85 E Anti Xa/kg KG, 2 x täglich s.c., Clexane 2 x 100 E/kg Kg s.c.)
- Überlappend mit oralen Antikoagulantien beginnen (bereits ab Tag 1). Antikoagulation über mindestens 3 Monate (INR 2.0-3.0)
- Kompressionsstrumpf Klasse II
- Phlebologische Nachuntersuchung, Hämatologische Evaluation (Hämatologische Ambulanz)

c) Oberschenkelthrombose:

- Behandlung mit LMWH in therapeut. Dosis (1x175 E /kg KG Innohep®, Fraxiparin: 85 E Anti Xa/kg KG, 2 x täglich s.c., Clexane 2 x 100 E/kg Kg s.c.) oder UFH über mindestens 5 Tage. Überlappend nach Abschluss der Diagnostik und Ausschluss von Kontraindikationen einschleichend Marcumar 3 Tabl. täglich (ab Tag 1 oder 2 der Vollheparinisierung)
- Kompressionstherapie
- Orale Antikoagulation über 3-6 Monate (INR 2.0-3.0)
- Vor Absetzen der Antikoagulation: Phlebologische Nachuntersuchung, Hämatologische Evaluation (Hämatologische Ambulanz (ggf. passager LMWH))
- Mobilisation (gelockerte Bettruhe) individuell entscheiden nach Aufklärung:
- 1) Lokalbefund 2) bereits mobile Patienten können eher mobil gehalten werden, während die Mobilisation bei einer während Immobilisation aufgetretenen Thrombose vorsichtig erfolgen sollte, Bein wickeln. *Hinsichtlich Immobilisation ist die Meinungsbildung noch nicht abgeschlossen. Insbesondere in der phlebologischen Literatur wird die Auffassung vertreten, dass diese nicht zwingend erforderlich ist. Hierzu werden aktuell noch Studien durchgeführt.*

d) Beckenvenenthrombose:

- Therapie mit UFH oder LMWH. Bei unklarer klinischer Situation (Lungenembolie?, Entscheidung Lyse noch anstehend) Beginn mit UFH. Sonst LMWH s.o.
- Immobilisation, Bein wickeln und hochlagern (Frühmobilisation im Rahmen von Studien)
- Weiteres siehe unter c)

4. Dauer der Heparintherapie mindestens 5 Tage. Überlappend Beginn mit oraler Antikoagulation mit Phenprocoumon (Start 3 Tbl. Marcumar®) in Abhängigkeit von Klinik evtl. bereits ab 1. Tag. Vor Absetzen des Heparins muß die INR an 2 aufeinanderfolgenden Tagen im therapeutischen Bereich (INR 2-3) gelegen haben.
5. Die Behandlung mit oralen Antikogulantien sollte über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten erfolgen (INR 2.5, Bereich 2.0-3.0). Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist auf die Notwendigkeit einer adäquaten Kontrazeption hinzuweisen.
6. Bei Kontraindikationen für Phenprocoumon können auch LMWH zur Sekundärprophylaxe eingesetzt werden:
  - Fragmin® 5000-10000 E/Tag
  - Clexane® 40 A (4000 E/Tag)
  - Fraxiparin® 1 x 85 E/kg KG/Tag

Da diese Therapieform hinsichtlich Zulassungstatus und Studienlage noch nicht als etabliert gelten kann, ist sie Ausnahmefällen vorzubehalten und nur nach spezieller Aufklärung der Patienten durchzuführen.

### **11.1 Dosierung LMW-Heparin (entsprechend einer Vollheparinisierung):**

Dalteparin (Fragmin®)	1 x 200 IE/kg KG pro Tag oder 2 x 100 IE/kg KG/Tag s.c.
Reviparin (Clivarin®)	2 x 87,5 IE/kg KG pro Tag s.c.
Enoxaparin (Clexane®)*	1 x 200IE/kg KG pro Tag oder (2 x 1 mg/kg KG ) s.c.
Nadroparin (Fraxiparin®)*	2 x 87,5 IE/kg KG pro Tag s.c.
Tinzaparin (Innohep®)*	1 x 175 IE/kg KG pro Tag s.c.
Certoparin (MonoEmbolex®)	2 x 8000 IE/Tag s.c.

nur diese 3 Präparate haben derzeit (4/2000) die Zulassung zur Therapie der TBVT. Innohep® ist zusätzlich zur Therapie der Lungenembolie Stadium I/II zugelassen.

### **Indikationen zum Anti Xa-Monitoring bei Therapie mit LMWH:**

- Patient >90kg KG
- Patient <50kg KG
- Engeschränkte oder grenzwertige Leber- und Nierenfunktion
- Schwangerschaft

11.2

Dauer der Antikoagulation nach Phlebothrombosen (nach ACCP-Consensus 1998):	
3-6 Monate	Reversible, zeitlich begrenzte Risikofaktoren, heterozygote Faktor V Leiden, 1. Ereignis
Mindestens 6 Monate	Idiopathische Thrombose, 1. Ereignis, Beckenvenenthrombose, Lungenembolie
>12 Monate bzw. langfristig	Rezidivthrombose (idiopathisch), Erstthrombose + Tumorerkrankung, homozygoter Faktor V-Leiden, Antiphospholipid AK, Antithrombinmangel, Protein C/S-Mangel *

Literatur: Chest 1998, 114 (5), 445S-469S

\*Vorstellung hämatolog. Ambulanz zur Risikostratifikation

Algorithmus zur Dauer der Antikoagulation:

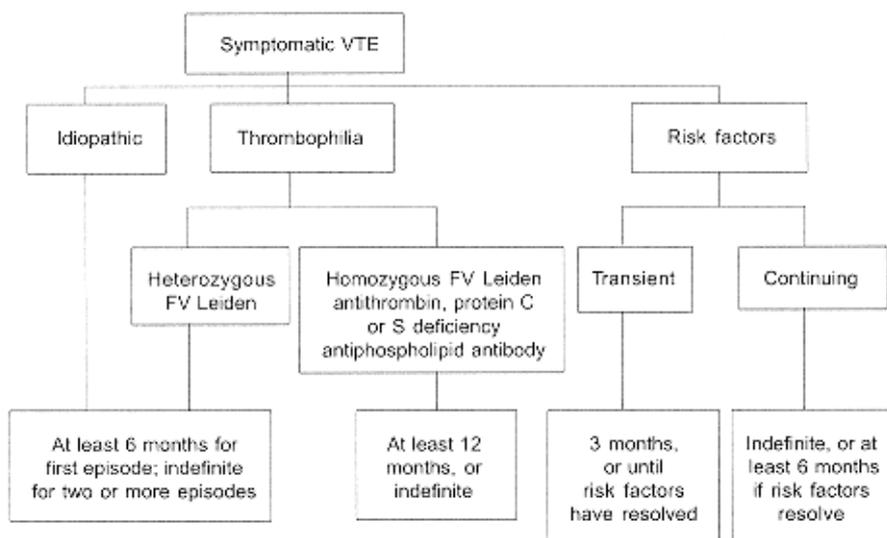


Figure 1. Duration of anticoagulation therapy.

Bei Protein C oder S-Mangel individuelle Entscheidung über Dauer der Antikoagulation nach Familienanamnese und Schweregrad des Erstereignisses, Phlebologischem Befund (**Hämatologische Ambulanz**).

Literatur: ASH-Educational Book 1999

### 11.3 Thrombolyse bei venösen Thrombosen:

Einsatz nur bei:

- ausgedehntester iliofemoraler Thrombose
- Phlegmasia cerulea dolens
- Thrombose + Lungenembolie Stad. III und niedrigem Blutungsrisiko

Bei Lyse erhöhte Gefahr einer Lungenembolie bei Beckenvenenthrombose.  
Deutlich vermehrt Blutungskomplikationen, insbesondere bei Patienten >50 J.

#### Kontraindikationen einer Thrombolyse:

Absolute:

- Aktive Blutung oder hämorrhagische Diathese
- ZNS-Neoplasie, AV-Malformation, Aneurysma
- Allergie gegen verwendetes Präparat
- Apoplexie in den letzten 3 Monaten
- Großer chirurgischer Eingriff oder signifikantes Trauma innerhalb des letzten Monats
- Schwere Hypertension nach Initialtherapie (systolisch > 200 mmHg or diastolisch > 110 mmHg).

Relative:

- Schwangerschaft oder Puerperium
- Organpunktion oder schwer komprimierbare Gefäßpunktion in letzten 10 Tagen
- GI-Blutung oder Ulkuserkrankung innerhalb letzten 10 Tagen
- Septische Thrombophlebitis

#### Durchführung:

##### **Schemata:**

- Urokinase (mittelhohe Dosierung)\*  
250.000 U in 1h, anschließend 2000 U/kg/h, Anpassung an das Fibrinogen
- Streptokinase (hochdosiert)  
1,5 Millionen U/h über 6h/Tag über 3-5 Tage, 1-3 Zyklen
- Streptokinase  
250.000 U/30 Min., anschließend 100.000 U/h 3-6 Tage

- Katheter-geleitete Thrombolyse (meist Urokinase) ≈ 85 % Erfolgsrate ?  
*Literatur: Thrombosis and Haemostasis 82(2), 987-996 (1999)*

\* bei Lungenembolien (siehe III.) werden höhere Dosierungen (4400 E/kg/h) eingesetzt.

Cave: 1. Bei Streptokinase Antikörper-Bildung, besonders bei Reexposition  
 2. HD-Streptokinase/HD-Urokinase bei Beckenvenenthrombose nur unter prophylaktischer Anlage eines temporären Cava-Schirmes.  
 Alternative: mittelhohe Urokinase

Ziel der Thrombolyse ist eine Reduktion der Inzidenz des postthrombotischen Syndroms. Dies kann jedoch wohl nur bei kompletter Thrombolyse erzielt werden. Die Wertigkeit wird derzeit in Studien evaluiert. Grundsätzlich ist bis heute noch keine Studie vorhanden, die einen eindeutigen Effekt einer erfolgreichen Lyse auf die Inzidenz des Auftretens eines postthrombotischen Syndroms belegt. Zur Risikoauflärung und Risikostratifizierung siehe auch Literatur:

- O'Meara, J.J. et al. *NEJM* '94; 330:1864-9
- Eichlisberger et al.; *Wien Med Wochenschr.* 1994;144(10-11):192-5
- Franzeck et al.; *Circulation.* 1996 Jan 1;93(1):74-9.
- Martin; *Haemostaseologie* 1998; 18:31-6
- Weidmann et al., *Med. Klinik* 1999; 94, 140-149

#### 11.4 Einsatz von Vena-Cava-Filtern:

- Anwendung bei Patienten mit wiederholten venösen Thromboembolien trotz adäquater Antikoagulation oder Kontraindikation gegen Antikoagulation (*NEJM* '98, 338, 409-15)
- Außerdem bei ausgedehnten Lungenembolien und Gefahr erneuter Rezidive bei eingeschränkter rechtsventrikulärer Funktion
- Pulmonale und kardiale Shunts
- Passagere Cava-Schirme zur Entbindung

#### 11.5 Komplikationen

Komplikationsrate bei HD-Streptokinase

Alter	cerebrale Blutungsrate	Mortalität
	1,4%	0,33 %
<50 J.	0,36%	
>50 J.	2,03%	

Tödliche Lungenembolien 0,85% bei Beckenvenenthrombose.

In der kumulativen Analyse (19 Studien mit 552 Patienten) von Ehringer et al. Ergaben sich für die Thrombolyse folgende Komplikationsraten:

- Schwere Blutungen 13 %
- Mortalität 1,4% (Blutung + Embolie)

Literatur: Ehringer, Minar; *Internist* 1987; 28:317-335

## II. Lungenembolie

1. **Inzidenz:** 600.000 Fälle/Jahr USA, davon 200.000 tödlich verlaufend,
2. **Pathogenese:** In über 95% der Fälle von einer TBVT ausgehend, vor allem V. poplitea und höher, aber bis zu 30% Patienten mit LE haben keine nachweisbare Thrombose.
3. **Risikofaktoren:** siehe venöse Thrombosen
4. **Prognose:** 3- Monats-Mortalität 17,4 %

**Faktoren für eine schlechte Prognose:**

Alter > 70 J., kongest. Herzinsuffizienz, COPD, Tachypnoe, system. Hypotension, Hypokinesie des rechten Ventrikels (Echo)

5. **Klinik:** Hypoxie, pleuritischer Thoraxschmerz, Dyspnoe, Hämoptysen, Tachykardie, Hypotension, Galloprhythmus auskultatorisch, Herzrhythmusstörungen, Zeichen des Rechtsherzversagens, Fieber.

### 6. Diagnostik:

**Labor:** wie bei Thrombose, D-Dimer (hoher negativ prädiktiver Wert)

**SBS:** Hypoxämie, Hypoknapie, respiratorische Alkalose

**EKG:** Tachykardie, S1Q3-Typ, Rechtsherzbelastungszeichen

**Röntgen:** Infiltrat, Erguß bei Lungeninfarzierung, Westermark Zeichen, Kalibersprung der Lungengefäße

**Echo:** Dilatation rechter Ventrikel, pulmonale Hypertonie, direkter Thrombosenachweis.

Cave: Hypokinesie des rechten Ventrikels als Prädiktor einer schlechten Prognose

**Szintigraphie:** sensitiv, weniger spezifisch, bei Bedarf +Ventilationsscan, normale Szintigraphie schließt LE praktisch aus.

„high-probability“ Szinti -> 85-90 % prädiktiver Wert

jedoch oft „nicht-diagnostisch“ -> 10-30 % LE in diesem Fall

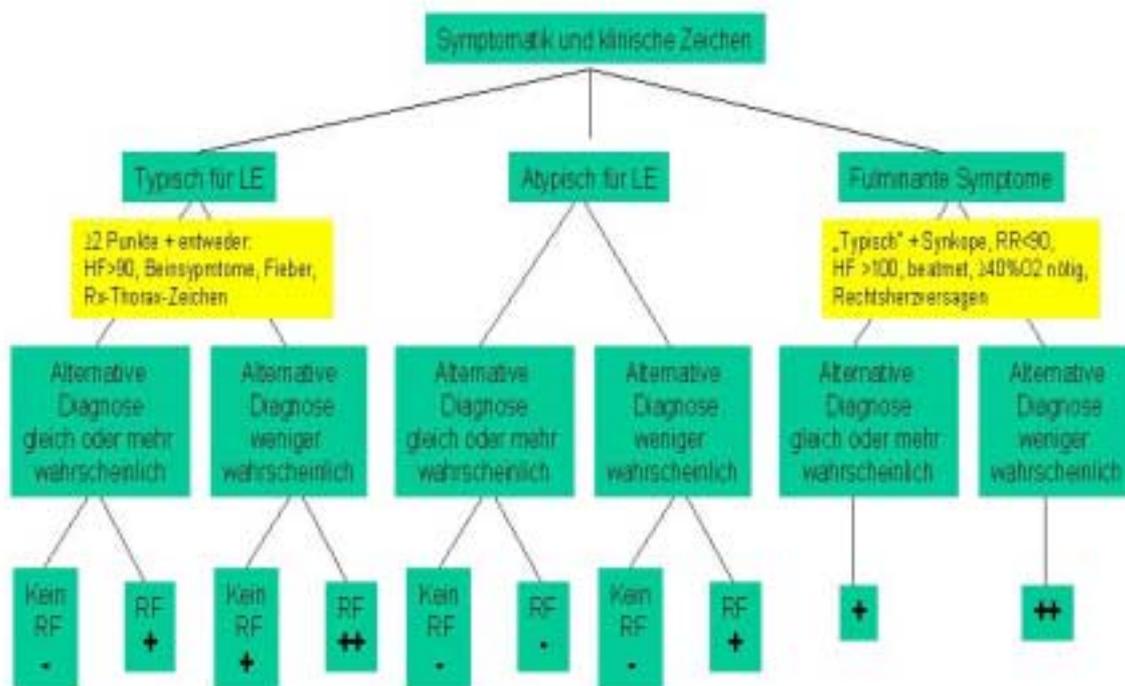
**CT-Thorax:** Sehr spezifisch aber weniger sensitiv, kann kleine periphere Embolien übersehen, genauer klinische Wert wird noch evaluiert. Bei akuten, klinisch relevanten Lungenembolien heute aber Untersuchung der Wahl.  
 Gesamt-Sensitivität 72 %, -Spezifität 95%  
 Zentrale LE: Sensitivität 94 %, -Spezifität 95%

**Angiographie:** Goldstandard, aber aufwendig

*Literatur: Goldhaber et al.; Lancet 1999; 353:1386-1389*

**6.1 Algorithmen für die Wahrscheinlichkeit und Diagnostik einer Lungenembolie:**

1. Algorithmus für die klinische Wahrscheinlichkeit einer LE:



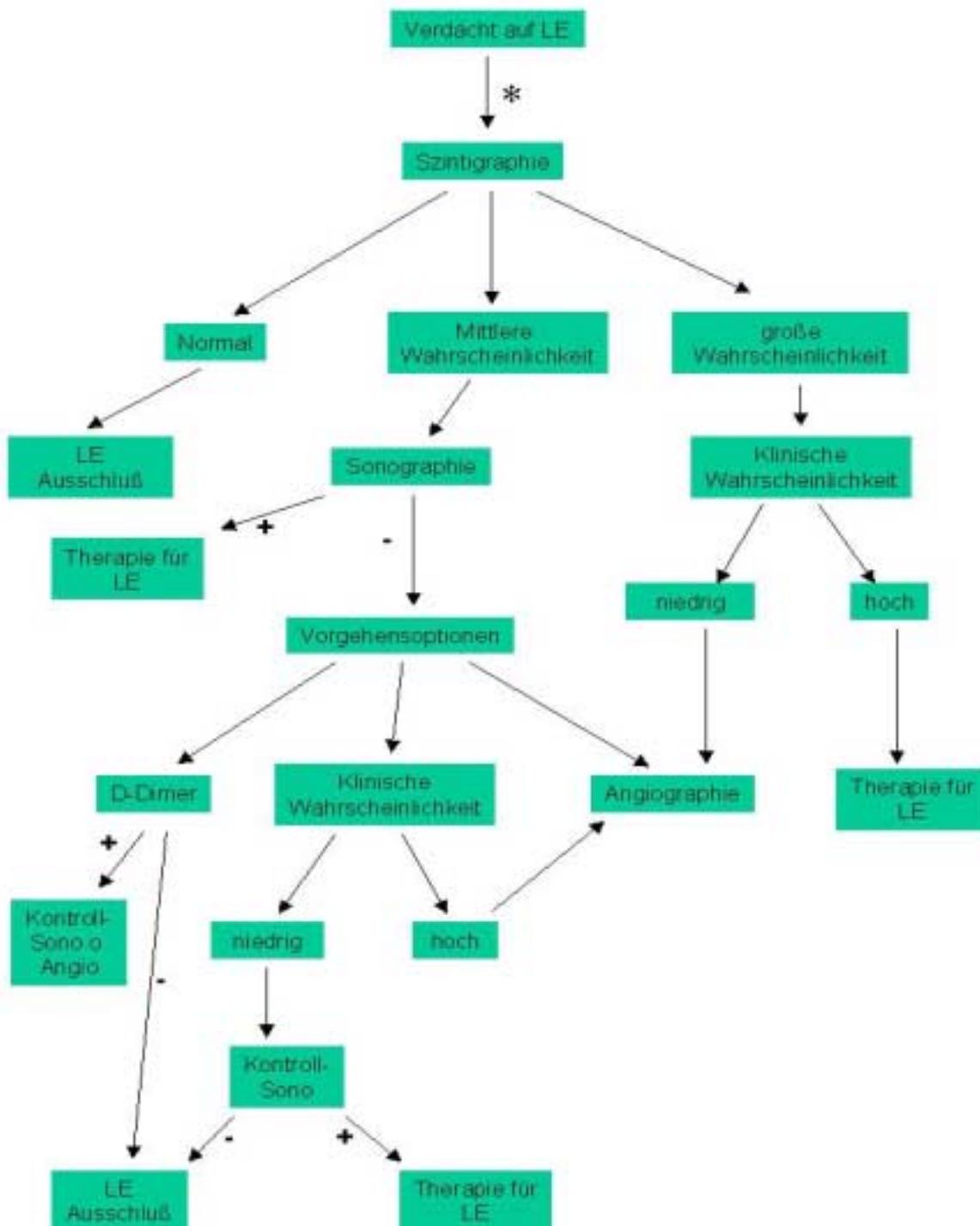
Atembewertung: Punkte für: Dyspnoe, Pleurische Zeichen, Brustschmerz, SaO<sub>2</sub><92%, Hämoptysa, Pleurareiben

Risikofaktoren: Operation innerhalb <12W., Immobilisierung > 3 Tage innerh. 4 W., vorübergehende TBVT/LE, Gipsfraktur unter Extremität innerhalb letzter 12 W., strenge Familienanamnese für TBVT/LE, Malignom, Puerperium, Paraplegie

Wahrscheinlichkeit: Sehr hoch ++, hoch +, niedrig -

*Literatur: Anderson and Wells; Thrombosis and Haemostasis, 82(2): 878-885, 1999*

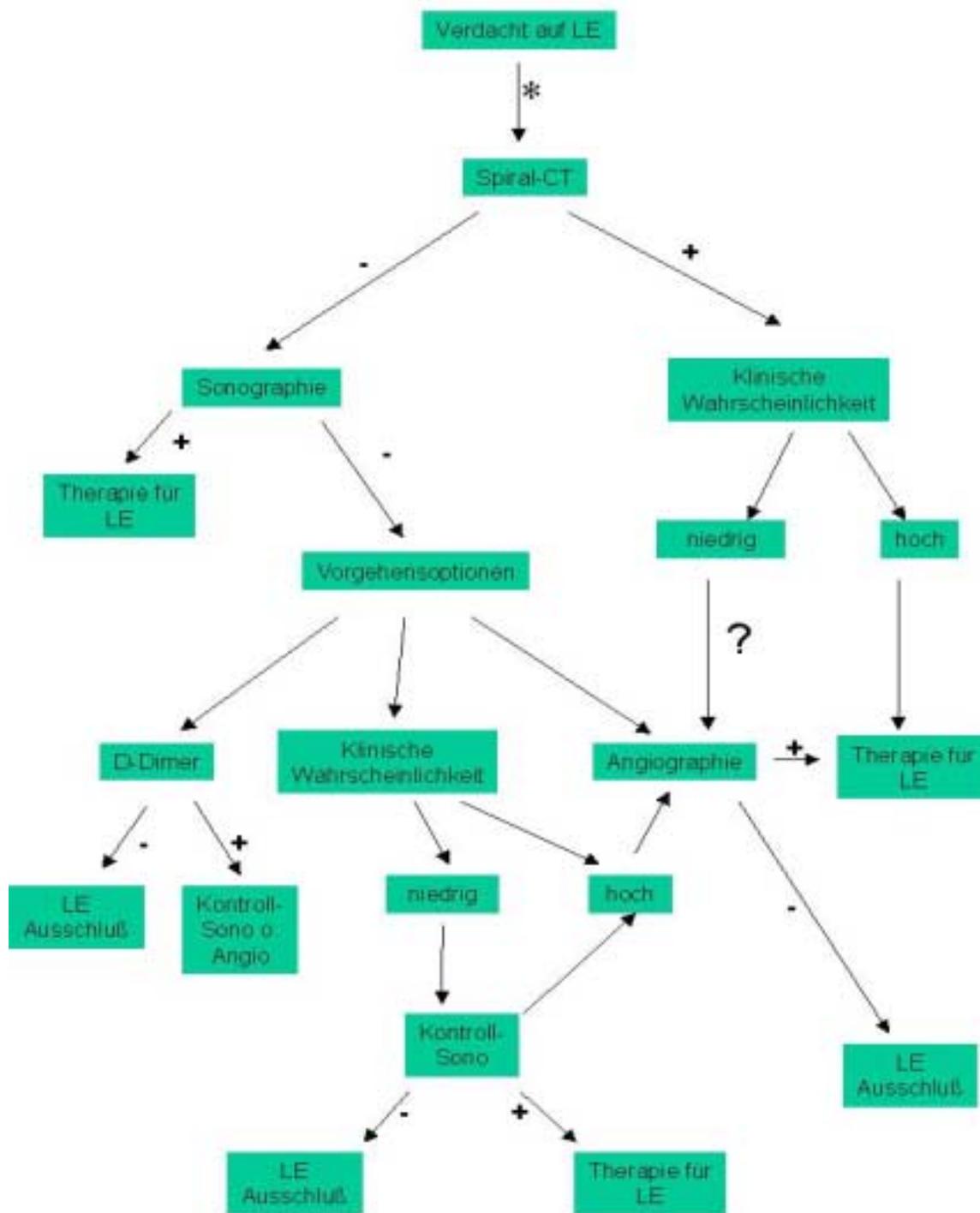
## 2. Algorithmus zum diagnostischen Vorgehen mittels Szintigraphie:



Literatur: nach Anderson and Wells; *Thrombosis and Haemostasis*, 82(2): 878-885, 1999

- In der klinischen Praxis zunehmend D-Dimer als Test Nr. 1 mit hohem negativ prädiktiven Wert (>95%) zum Ausschluß einer LE

•  
3. Algorithmus zum diagnostischen Vorgehen mittels Spiral-CT:



Literatur: nach Anderson and Wells; *Thrombosis and Haemostasis*, 82(2): 878-885, 1999

\* In der klinischen Praxis zunehmend D-Dimer als Test Nr. 1 mit hohem negativ

prädiktiven Wert >95%) zum Ausschluß einer LE.

## 7. Therapie:

1. Vollheparinisierung für 7-10 Tage, Bolus 10.000 IE. UFH, alternativ Tinzaparin (Innohep®) in therapeut. Dosis
2. Abhängig von Klinik frühestens ab 5 Tag orale Antikoagulation für etwa 6 Monate
3. Bei klinischer Indikation (vitale Gefährdung, ausgedehnter Embolus, massive Rechtsherzbelastung, echokardiographisch rechtsventrikuläre Dysfunktion), ab Stad. III:

- Lysetherapie :

- rtPA - 100mg über 2h i.v., im Anschluß Heparin
  - alternativ: Boluslyseprotokolle 0,6 mg/kg KG über 2 Min. i.v.
- Urokinase: Bolus mit 4400 E/kg KG über 10 Min. i.v.  
Erhaltungstherapie mit 4400 E/kg KG über 12-24h mit begleitend Heparin

- Katheterembolektomie

- chirurgische Embolektomie

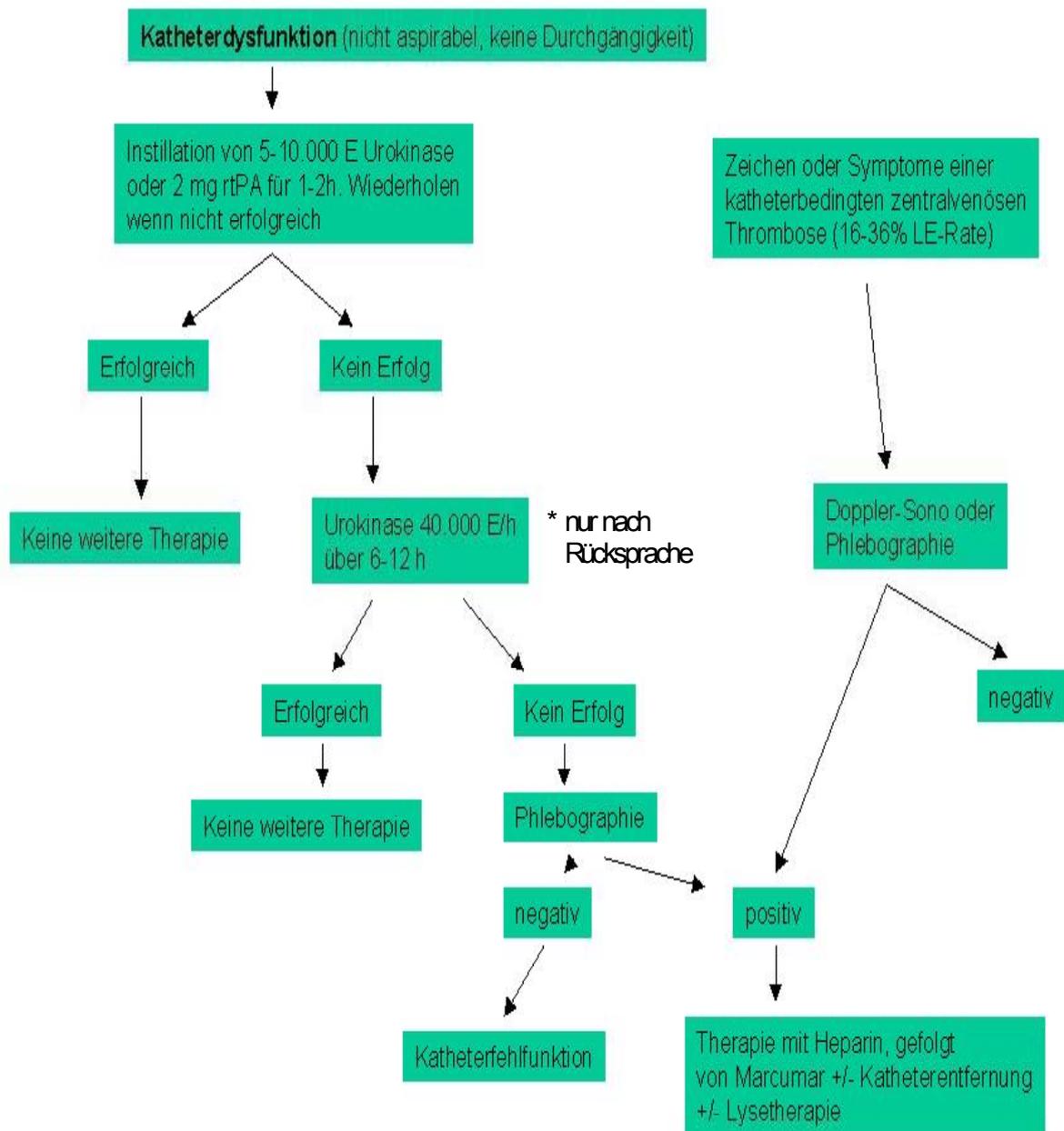
4. Indikation für Vena Cava-Schirm bei KI für Antikoagulation oder Blutung bzw. wiederholten Embolien trotz Antikoagulation. In der Regel keine Anwendung in der Primärtherapie, da kein besserer „Outcome“ als bei Vollheparinisierung

*Literatur:* - Simonneau et al. *NEJM*, 337 (4): 663-69, 1997

- Arcasoy et al.; *Thrombolytic therapy of pulmonary embolism. A comprehensive review of current evidence. Chest* 1999; 115: 1695-1707

### III. Katheterassoziierte Thrombose und Katheterdysfunktion

Algorithmus: 1. Lagekontrolle mittels Röntgendarstellung, dann



Literatur: Bona; Seminars Thromb Haemost. 1999; 25(2):147-155

## **Anhang**

### **1. Unfraktioniertes Heparin versus niedermolekulares Heparin:**

Die Behandlung thromboembolischer Komplikationen erfolgt primär mit:

- UFH (kontinuierlich i.v. oder s.c.) oder
- niedermolekularen Heparinen (LMWH) (s.c.)

Gewichtsadaptiertes s.c. LMWH ist mindestens genauso wirksam wie PTT-gesteuertes (Verlängerung der PTT auf 1,5-2-faches der Norm. Angestrebt werden sollten für die Therapie thromboembolischer Komplikationen 0,3- 0,7 anti Xa/ml).

Mögliche Vorteile von LMWH sind:

- schnelleres Erreichen der therapeutischen Plasmakonzentrationen
- tendenziell weniger Blutungskomplikationen
- Fortfall der Notwendigkeit häufiger Laborkontrollen
- Möglichkeit zur ambulanten Behandlung
- geringeres Risiko einer Heparin-induzierten Thrombopenie (HIT I-II)

#### Unfraktioniertes Heparin (UFH)

Die kontinuierliche Infusion von unfraktioniertem Heparin bietet aufgrund der kurzen Plasmahalbwertszeit den Vorteil der guten Steuerbarkeit, kann jedoch in der Initialphase problematisch sein, da UFH an Plasmaproteine, Thrombozyten und Endothelien gebunden wird. Aufgrund interindividueller Schwankungen der Proteinbindung ist ein engmaschiges Monitoring der aPTT bzw der anti Xa Werte erforderlich. In der Essence-Studie konnten gezeigt werden, daß nach 48Std kontinuierlicher UFH-Infusion lediglich 30% der Patienten im angestrebten therapeutischen Bereich der aPTT erreicht haben. Die Notwendigkeit eines engmaschigen Labormonitoring und das häufig verzögerte Erreichen des therapeutischen Bereichs sind die wesentlichen Nachteile des UFH im Vergl zu LMWH. Sofern keine adäquaten anti-Xa-Plasmakonzentrationen innerhalb von 24 Std. Erreicht werden, besteht die Gefahr der Thrombusextension. Insgesamt scheinen auch Patienten, welche innerhalb der ersten 24 Std. weniger als 30.000 E UFH infundiert erhielten ein erhöhtes Risiko der Thrombusextension zu haben.

## Gewichtsadaptierte Dosierung von unfraktioniertem Heparin für venöse Thrombosen

- Therapeutischer Bereich der aPTT: 60-85 sek. (PTT-Reagenz Dade-Aktin-FS)
- Perfusor: 25000 E Heparin in 50 ml NaCl 0,9%
- Initialer Bolus mit 80 E/kgKG UFH oder 5000 E i.v. gefolgt von 18 E/kg KG i.v. pro Stunde (Raschke et al 1993). Kontrolle der PTT in 6 Std. Intervallen, Dosismodifikation nach folgendem Schema:

APTT	Bolus (E)	Stop (Min.)	Infusionsrate ml/h (E/24h)	Kontrolle (Stunden)
<50	5000	0	+0,3 (+3600E)	6
50-59	0	0	+0,2 (+2400E)	6
60-85	0	0	0	nächster Morgen
86-95	0	0	-0,2 (-2400E)	nächster Morgen, spätestens nach 12 h
96-120	0	30	-0,2 (-2400)	6
>120	0	60	-0,4 (-4800E)	nach Pause und 6 h

Literatur: Cruickshank, Arch. Intern. Med. 1991; 151:333-7  
 Raschke, Ann. Int. Med. 1993; 119:874-881  
 Deutsches Ärzteblatt 1997; 94:259

**Die Adjustierung der Heparintherapie hat stets nach ärztlicher Anordnung zu erfolgen. Die vorgeschlagenen Dosierungen stellen aus der Literatur entnommene Orientierungshilfen für die Behandlung venöser Thromboembolien dar und sind für jeden Patienten individuell zu überprüfen.**

### Heparinresistenz

Kann durch 40000E/24 Std. Heparin keine Verlängerung der PTT erreicht werden, wird von einer Heparinresistenz gesprochen, sofern AT-Mangel ausgeschlossen ist. Die häufigste Ursache ist die die Erhöhung des Faktor VIII (verhält sich als Akutphasenprotein). Bei diesen Patienten ist das Monitoring der PTT ggf. durch eine Bestimmung der anti Xa-Aktivität (0.3-0.7 anti Xa/ml) zu ergänzen.

**Laborkontrollen:** Zusätzlich zu Gerinnungsparametern regelmäßige Kontrollen der Thrombozytenzahl (vor Beginn, anschließend tägliche Blutbildkontrollen).

## 2. Heparin-induzierte Thrombopenie (HIT)

### 2.1 Definition und Klinik

Unter der Therapie mit Heparinen sind Reduktionen der Plättchenzahl durch Heparin induzierte Plättchenaktivierung (HIT Typ 1) oder Antikörper-vermittelte Thrombopenien (HIT Typ 2) möglich. Die Ak-induzierte HIT (Typ2) ist häufig von thromboembolischen Ereignissen begleitet (arteriell und venös) und stellt für den Patienten eine erhebliche Gefährdung dar.

Für die HIT Typ 2, definiert als Reduktion der Plättchenzahl auf  $\leq 50\%$  der Thrombozyten nach 5 Tagen nach Beginn der Heparinbehandlung, beträgt die Häufigkeit 5.7% für UFH und 0.9% für niedermolekulare Heparine. In der Regel fallen die Thrombozyten bei Patienten, welche noch kein Heparin erhalten hatten ab Tag 5-10, während bei bereits stattgefundenener Heparinexposition eine Reduktion der Thrombozyten auch innerhalb von 24 Std. möglich ist.

Das Verhältnis venöser / arterieller Komplikationen beträgt 4:1. Als besonders typisch sind „Hautnekrosen“ und „venöse Gangrän“ anzusehen.

Cave: Vereinzelt sind auch thromboembolische Komplikationen unter Heparin mit Nachweis von Heparin-AK berichtet worden, ohne daß ein signifikanter Rückgang der Thrombozyten vorausgegangen ist.

### 2.2 Diagnostik

Laboranalytisch stehen der HIPA und der PF4-Elisa zur Verfügung. Die Übereinstimmung zwischen beiden Methoden beträgt jedoch nur 80-90%. (IgM bzw. IgA-Ak führen im funktionellen Test HIPA zu keiner Plättchenaktivierung). Andererseits werden durch die funktionellen Tests nicht gegen alle Epitope gerichteten Ak detektiert. Der Nachweis einer HIT 2 mittels Aggregation im Zitrat-PRP (typischerweise auslösbar durch niedrige Konzentrationen an Heparin 0.05-0.5U/ml) ist nicht spezifisch.

### 2.3 Therapie

Für die Behandlung der HIT Typ 2 mit thromboembolischen Komplikationen sind Danaparoid (Orgaran®) und rekombinantes Hirudin (Lepirudin, Refludan®) zugelassen. Niedermolekulare Heparine sind wegen ihrer möglichen Kreuzreaktivität mit UFH kontraindiziert, die Möglichkeit der Kreuzreaktion von UFH und Orgaran beträgt unter 10%.

#### Refludan®

*Initialdosis* mit 0.4 mg/kg KG (Bolus), anschließend 0.15 mg/kg/Std. als Dauerinfusion.  
Kontrolle über PTT, Cave: keine lineare Beziehung im oberen PTT-Bereich, Kontrolle der Ecarinzeit

Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion!

#### Orgaran®

*Initialdosis* 2.250 E Bolus

1.500	bei	<60 kg
3.000	bei	75-90 kg
3750	bei	> 90 kg

anschließend 400 E/Std über 4 Std, 300 E/Std über 4 Std, anschließend  
*Erhaltung* mit 150-200 E/Std, Ziel anti Xa 0.5-0.8E/ml

Cave: Keine ausschließliche Gabe von oralen Antikoagulantien bei manifester HIT (Gefahr der Gangrän), orale Antikoagulantien nur einschleichend unter adäquater Antikoagulation mit Hirudin oder Orgaran.

**Warnhinweise zur Heparin-induzierten Thrombopenie (HIT Typ2)**

Heparin (LMWH und UFH) induziert bei 2-8% der Patienten nach 5-20 Tagen Antikörper, welche bei 0,5 % der Patienten die Heparin länger als 5 Tage erhalten, zu arteriellen und/oder venösen Thrombosen (Beine, Lunge, ZNS, Mesenterium) führen.

Für die Praxis wird empfohlen:

1. Thrombozyten werden bestimmt
  - vor Beginn der Heparin-gabe
  - mindestens jeden 2. Tag ab Tag 5 der Heparin-gabe, bei Reexposition schon ab Tag 1
  - 1-2 x/Woche bei langfristiger Heparin-gabe ab Tag 20
2. Heparin-Ak werden bestimmt, wenn
  - Thrombozyten um mehr als 50% abfallen und kein anderer Grund (große OP, Chemotherapie) offensichtlich ist
  - sich die Heparin-Injektionsstelle entzündet
  - Hinweise auf Thromboembolien oder Bypassverschlüsse bestehen

10 ml Serummonovette in Blutbank (ELISA) und/oder Serummonovette zum HIPA an das Zentralinstitut für Transfusionsmedizin und Blutspendedienst Keplerstr. 32, 70174 Stuttgart, z. Hd. Frau OÄ Dr. Schabel, Tel.: 0711/278-4720

3. Bei Vorliegen von Heparin-Ak, aber auch schon bei dringendem Verdacht, wird Heparin durch Organan oder Hirudin ersetzt

*bei Nachweis von AK ohne Thrombosen (Prophylaxesituation): Ersatz des UFH oder Heparin durch Organan® (2-3x750E s.c.) oder Revasc® (2x15mg s.c.) bei thromboembolischen Komplikationen Antikoagulation mit Refludan® (Ziel PTT therapeutischer Bereich) oder Organan® (Ziel anti Xa 0,4-0,8 E/ml)*

4. Auf orale Antikoagulation sollte erst 1 Woche nach Absetzen des Heparin und überlappend mit Organan/Refludan umgestellt werden. Initialdosis Marcumar 2 Tabl. /Tag.
5. Cave : PPSB und Antithrombinkonzentrate enthalten Heparin, medizinische Geräte mit heparinbeschichteter Oberfläche. Bei Thrombopenie initial keine Thrombozytenkonzentrate.  
Patienten informieren und Notfallausweis ausstellen.

## Anhang Heparin-induzierte Thrombopenie

**Dosierungsschemata für Orgaran***Literatur: A. Greinacher, Internist 1996; 37: 1172)*Tabelle 3  
Dosierungsschemata von Danaparoid-Natrium bei HIT Typ II [6]

	Körpergewicht	Bolus i.v. aFXaE	i.v. Dauerinfusion/ s.c. DosierungAFXaE	erwarteter aFXa- Spiegel FXaE/ml	Monitoring
Thromboseprophylaxe					
– akute HIT ohne Gefäßverschluss	<90 kg >90 kg		3 x 750 s.c. 3 x 1250 s.c.	<0,5	Nicht notwendig
– anamnestische HIT	<90 kg >90 kg		2 x 750 s.c. 2 x 1250 s.c.	<0,3	Nicht notwendig
Tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolie akut	<55 kg 55-90 kg >90 kg	1250 2500 3750	400 E/h über 4 h dann 300 E/h über 4 h, dann 150-200 E/h Erhaltungsdosis	0,5-0,8	Tage 1 - 3 tägl. dann jeden 2. Tag
Tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolie älter als 5 Tage	<90 kg >90 kg	1250 1250	3 x 750 /Tag s.c. 3 x 1250 /Tag s.c.	<0,5	Nicht notwendig
Chirurgische Eingriffe (ohne Gefäßoperationen)			1-4 h vor OP 750 s.c., 2-5 h nach OP 750 s.c. dann 2 x tägl. 750 s.c.	<0,35	Nicht notwendig
Embolektomie	<90 kg >90 kg und Hochrisikopatienten	Prae-OP 2500 i.v. Prae-OP 2500 i.v.	Post-OP 2 x 1250/Tag 150-200/h Ggf. intraoperativ arterielle Spülung 750 E/20ml	<0,4 0,5-0,8	Nicht notwendig Tage 1-3 tägl., dann jeden 2. Tag
Peripherer arterieller Bypass		Prae-OP 2500 i.v.	150-200/h	0,5-0,8	Tage 1-3 tägl., dann jeden 2. Tag
Herzkatheter	<90 kg >90 kg	Prae-OP 2500 i.v. Prae-OP 3750 i.v.			

**Beachten:**

Für Orgaran eigene Standardkurve zur Ermittlung der Anti-Xa-Aktivität erforderlich.  
Deswegen stets angeben, wenn Patient mit Orgaran behandelt wird.

### 3. Orale Antikoagulantien (Phenprocoumon)

#### 3.1. Dosierung und therapeutischer Bereich

Immer überlappend mit Heparin , Beginn z.B. mit 3 Tbl. Phenprocoumon (Marcumar®) für 2 Tage, Start in Abhängigkeit von Klinik evtl. bereits ab 1. Tag Heparin. Vor Absetzen des Heparins muß die INR an 2 aufeinanderfolgenden Tagen im therapeutischen Bereich gelegen haben.

#### Therapeutischer Bereich:

Indikation	INR
Behandlung von venösen Thrombosen	2.0-3.0
Behandlung von Lungenembolien	2.0-3.0
Prophylaxe von Embolien (Bioklappe, Klappenfehler, Vorhofflimmern)	2.0-3.0
Prophylaxe nach wiederholten systemischen Embolien	2.5-3.5
Mechanische Herzklappe (Hochrisiko)	2.5-3.5
Mechanische „Bileaflet“ Aortenklappe	2.0-3.0
Zustand nach Myokardinfarkt	2.5-3.5

Nach Hirsh et al.; Chest, 102, 312S-323S

#### Tabelle zur Risikoreduktion für Thromboembolien durch orale Antikoagulation:

Table 2. Rates for Thromboembolism Associated with Different Indications for Oral Anticoagulation and Risk Reduction with Anticoagulation

Indication	Control Rate without Anticoagulant	Risk Reduction with Anticoagulant
Venous thromboembolism		
Acute venous thromboembolism		
0-1 month	40%/month*	80
1-3 months	10%/2 months*	80
Recurrent venous thromboembolism†	15%/year*	80
Arterial Thromboembolism		
NVAf	4.5%/year	66
NVAf & previous embolism	12%/year	66
Mechanical heart valve	8%/year	75
Acute arterial embolism		
0-1 month	15%/month	66

\*An increase in the risk of venous thromboembolism associated with surgery (estimated to be 100-fold) is not included in these rates.

†Last episode of venous thromboembolism more than three months previously, but require long-term anticoagulation because of high risk of recurrence.

NVAf = Nonvalvular atrial fibrillation.

Table courtesy Keaton C, Hirsh J. Managing anticoagulation before and after surgery in patients who require oral anticoagulants. N Engl J Med 1997;336:1506-1511.

### 3.2. Blutungshäufigkeit unter oralen Antikoagulanzen

Transfusionsbedürftige Blutungen ⇒ 2,4-7,6 %/Jahr  
 Tödliche Hirnblutung ⇒ 0,25-0,6%/Jahr

Risikofaktoren für transfusionsbedürftige Blutungen:

- erste 3 Behandlungsmonate
- Alter > 70J.
- INR 2-3 ⇒ 4%/Jahr
- INR 3-4 ⇒ 9,5%/Jahr
- INR >4 ⇒ 40%/Jahr

### 3.3. Überdosierung oraler Antikoagulantien

Risikofaktoren für Blutung:

- Alter > 65 J.
- cerebrale oder GI-Blutung in Anamnese
- Vorhofflimmern
- Leber- und/oder Niereninsuffizienz
- zusätzlichen Plättchenaggregationshemmung

Therapieleitlinien:

INR	Maßnahme
<6	Therapiepause, Wiederbeginn mit niedrigerer Dosis, wenn wieder im therapeut. Bereich
6-10	Vit. K 0,5-1 mg i.v., nach 24 h wiederholen, wenn INR immer noch erhöht
10-20	Vit. K 3-5 mg i.v., alle 6-12 h wiederholen, wenn INR immer noch erhöht
>20	Vit. K 10 mg i.v., alle 12 h wiederholen, wenn INR immer noch erhöht
>6 + Blutung	Blutstillung, Gabe von Vit. K 10 mg i.v., bei Notwendigkeit: Gabe von FFP oder PPSB

Richtlinien des ACCP-Consensus:

RECOMMENDATIONS

1. If the INR is above the therapeutic range but below 6.0, the patient is not bleeding, and rapid reversal is not indicated for reasons of surgical intervention, then the next few doses can be omitted and warfarin commenced at a lower dose when the patient is in the therapeutic range.

2. If the INR is above 6.0 but below 10.0 and the patient is not bleeding, or more rapid reversal is required because the patient requires elective surgery, then vitamin K<sub>1</sub> intravenously in a dose of 0.5 to 1 mg can be given with the expectation that a demonstrable reduction of the INR will occur at 8 h, and many patients will be in the therapeutic range of 2.0 to 3.0 in 24 h. If the INR is still too high at 24 h, the dose of 0.5 mg can be repeated. Warfarin treatment can then be resumed at a lower dose.

3. If the INR is above 10.0 but below 20.0 and the patient is not bleeding, a higher dose of vitamin K of 3 to 5 mg intravenously should be given with the expectation that INR will be reduced substantially at 6 h. The INR should be checked every 6 to 12 h, and vitamin K can then be repeated if necessary.

4. If a rapid reversal of an anticoagulant effect is required because of serious bleeding or major warfarin overdose (eg, INR>20.0), vitamin K in a dose of 10 mg should be given by intravenous injection and the INR checked every 6 h. Vitamin K may have to be repeated every 12 h and supplemented with plasma transfusion or factor concentrate depending on the urgency of the situation.

5. In case of life-threatening bleeding or serious warfarin overdose, replacement with factor concentrates is indicated supplemented with intravenously given vitamin K, 10 mg, to be repeated as necessary depending on the INR.

6. If continued warfarin therapy is indicated after high doses of vitamin K administration, then heparin can be given until the effects of vitamin K have been reversed, and the patient becomes responsive to warfarin.

1. Marcumartherapie und operative Eingriffe:

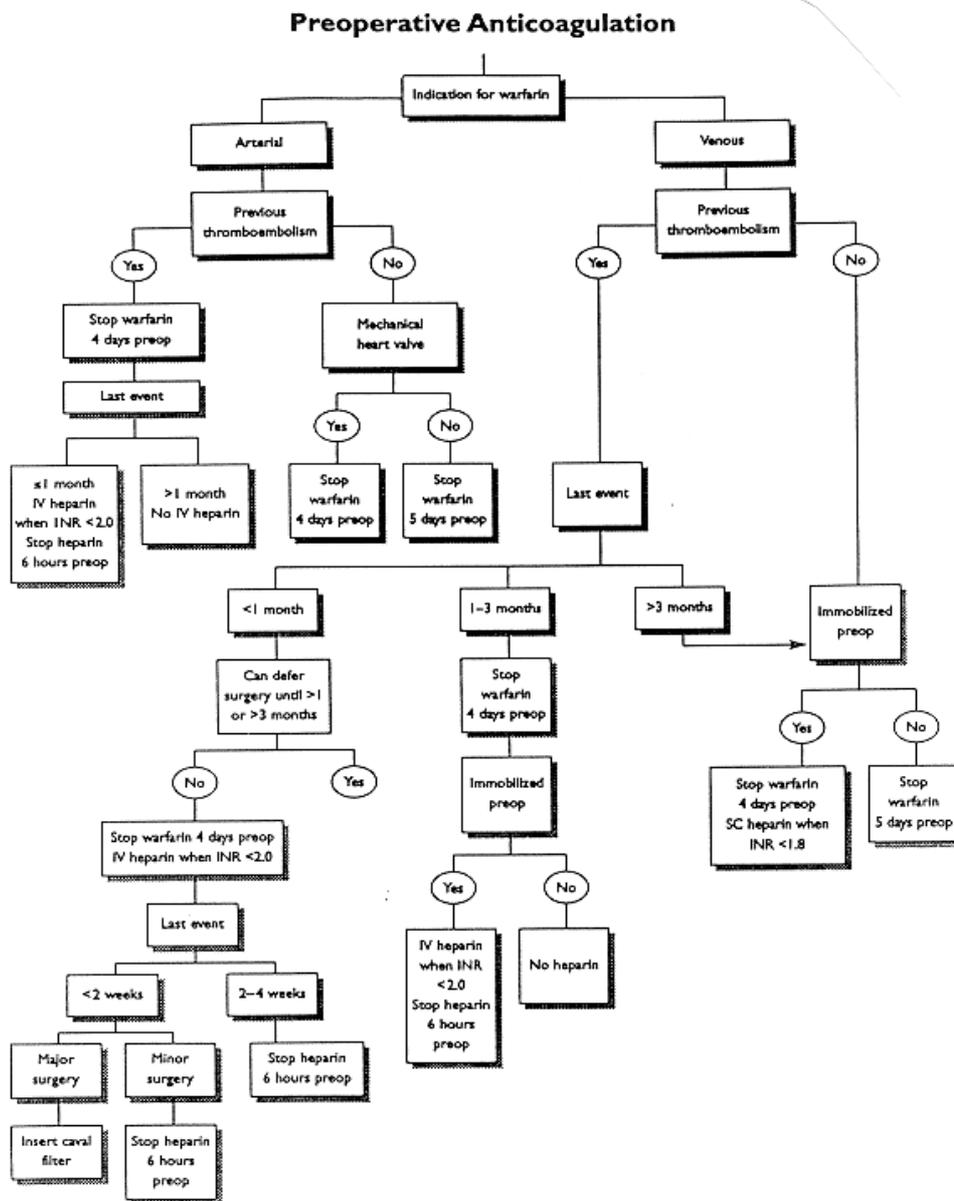


FIG. 1. Algorithm outlining an approach to the management of anticoagulation before elective surgery. Preop = preoperatively; IV = intravenous; SC = subcutaneous; and INR = International Normalized Ratio. (Figure courtesy Kearon C. Perioperative management of anticoagulants. In: Ginsberg JS, Kearon C, Hirsh J, (eds). Critical Decisions in Thrombosis and Haemostasis. Hamilton: B.C. Decker; 1998.

## 2. Algorithmus für die postoperative Antikoagulation:

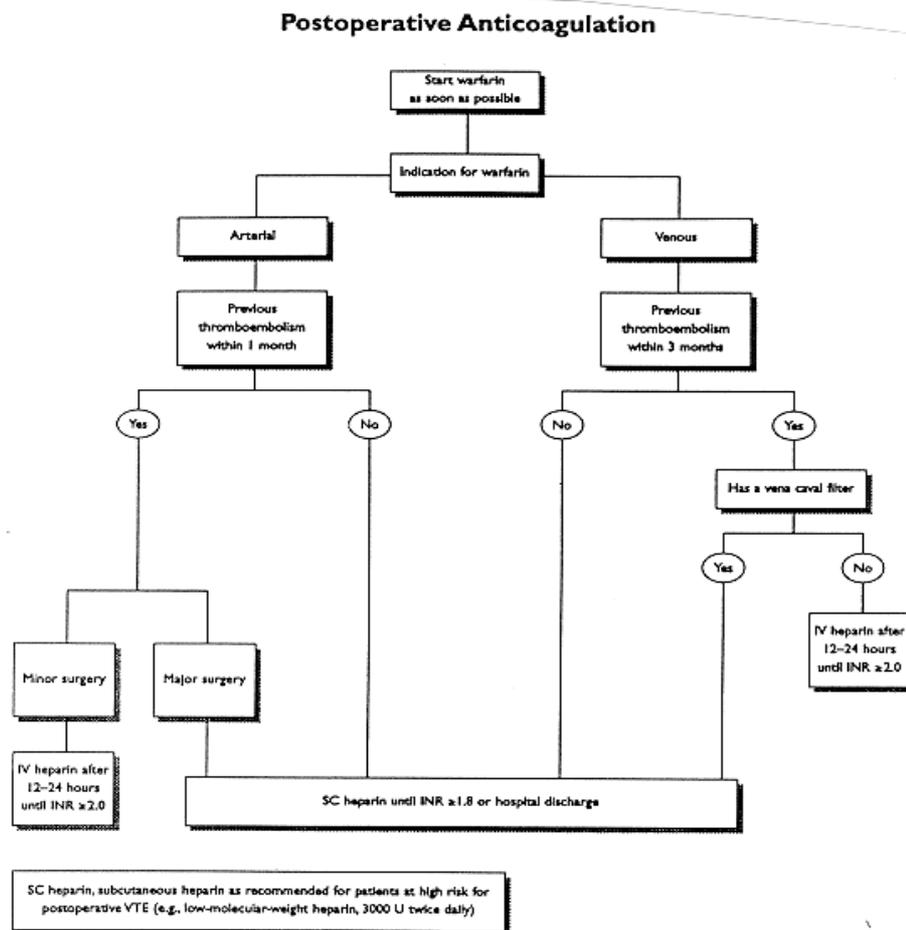


FIG. 2. Algorithm outlining an approach to the management of anticoagulation after elective surgery. IV = intravenous; SC = subcutaneous; INR = International Normalized Ratio; and VTE = venous thromboembolism. (Figure courtesy Kearon C. Perioperative management of anticoagulants. In: Ginsberg JS, Kearon C, Hirsh J, (eds). *Critical Decisions in Thrombosis and Haemostasis*. Hamilton: B.C. Decker, 1998.

Literatur: *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, Vol. 24, Suppl. 1, 1998:77-83

Niedermolekulare Heparine zur Therapie der tiefen Beinvenenthrombose (in Deutschland nur Innohep® (Tinzaparin) und Fraxiparin® (Nadroparin) zugelassen)

Tafel:

Substanz	Handelsname	Hersteller	anti-Faktor Xa Einheiten/kg	Applikationsformen (anti-Faktor Xa-Einheiten)	< 50kg <sup>1</sup>	60kg	80kg	>100kg
Nadroparin 70, 201, 132, 152	Fraxiparin	Sanofi-Wintrop	ca. 2 x 87,5 IE/kg <sup>2</sup>	Multidose 9.500 IE/ml Fenigspritzen 0,3, 0,4, 0,6, 0,8, 1,0 ml (9.500 IE/ml)	2x0,4ml	2x0,6ml	2x0,8ml	2x0,9ml
Tinzaparin 114, 228	Innohep 20.000 Anti-Xa IE/ml	Leo/Braun	1 x 175 IE/kg (max 18.000 IE/d)	20.000 IE/ml (körpergew.-graduierte Spritze)	1x0,4 ml	1x0,5 ml	1x0,7ml	1x0,9ml
Dalteparin <sup>3</sup> 150, 71, 154	Fragmin	Pharmacia	1 x 200 IE/kg (max 18.000 IE/d) oder 2 x 100 IE/kg	Fragmin 1 ml Amp= 10.000 IE Fragmin P forte= 5.000 IE	1x1,0ml 2x1 Fragmin P forte	1x1,2ml 2x0,6ml	1x1,6 ml 2x0,8ml	1x1,8ml 2x1,0ml
Enoxaparin <sup>4</sup> 227, 146	Clexane	Rhone-Poulenc Rorer	2 x 100 IE/kg	-multi: 10.000 IE/ml	2x0,5ml	2x0,6ml	2x0,8ml	2x1,0ml
Reviparin <sup>5</sup> 257	Clivarin	Knoll	2 x 87,5 IE/kg	-multi: 7000 E/ml	s	s	s	s
Certoparin <sup>6</sup> 130, 95	Mono-Embolex	Novartis	2 x 8.000 IE/d	Mono-Embolex multi: 1 ml = 6.084 IE			2x1,3ml <sup>4</sup>	

Thrombozytenkontrolle vor Beginn; ab Tag 5 2x wöchentlich

Zusätzlich (fakultativ): Dosiskontrolle mittels anti-Faktor Xa Spiegel: 0,4-0,8 IE/ml (3-4 h nach Injektion) (2)

- <sup>1</sup> in Deutschland nicht zur Therapie zugelassen (1/98)
- <sup>2</sup> Handelsform derzeit nicht verfügbar (1/98)
- <sup>3</sup> Herstellerangaben beachten! (Gewichtsklassen)
- <sup>4</sup> Herstellerangaben beachten! (Keine Angabe zu körperlsgewichtsbezogener Dosierung)
- <sup>5</sup> Herstellerangaben beachten!
- <sup>6</sup> Unter 40 kg körperlsgewichtsadaptierte Dosierung und anti-Faktor Xa Kontrolle

**Hinweis:**

Dieses Manuskript wurde zur internen Fortbildung unter weitgehender Berücksichtigung der aktuellen Literatur und des Zulassungsstatus der empfohlenen Medikamente erstellt. Besonders danken wir Herrn Dr. H.P. Lipp, Prof. Dr. Nawroth und Dr. Dörnberger für die kritische Durchsicht.

**Sofern es als Orientierungshilfe in der klinischen Praxis herangezogen wird ist folgendes zu beachten: Vor einer Therapie entsprechend den Angaben des Manuskripts, hat sich der behandelnde Arzt über die aktuellen Empfehlungen zur Indikation, Kontraindikation und Dosierung zu vergewissern.**

Prof. Dr. K. Jaschonek

Dr.med. W. Bethge