

Schweizer Expertengruppe	3S
Einführung	5S
Einführende Kapitel zu Methodik und Anwendung der Richtlinien und Empfehlungen	6S
Die heparininduzierte Thrombozytopenie	8S
Prävention der venösen Thromboembolie	11S
Behandlung von venösen Thromboembolien	15S
Antithrombotische Therapie bei Vorhofflimmern (VHF)	17S
Herzklappenerkrankung	22S
Antithrombotische und thrombolytische Therapie bei ischämischem Schlaganfall	26S
Antithrombotische Therapie bei Koronararterienerkrankung	29S
Thrombolyse und adjunktive Therapie bei akutem Myokardinfarkt	31S
Die antithrombotische Therapie bei perkutaner Koronarintervention	35S
Antithrombotische Therapie der aortokoronaren Bypässe	38S
Antithrombotische Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten (PAVK)	40S
Antithrombotische Behandlung und Schwangerschaft	43S
Antithrombotische Therapie in der Pädiatrie	45S

**Swiss Medical Forum –
Schweizerisches Medizin-Forum
Forum Médical Suisse**

EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG
Farnsburgerstrasse 8, 4132 Muttenz
Tel. 061 467 85 55
Fax 061 467 85 56

E-Mail: smf@emh.ch
Website: www.medicalforum.ch

Erscheint jeden Mittwoch

Verlag / Editions

EMH Editores Medicorum Helveticorum
EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG
EMH Editions médicales suisses SA
EMH Edizioni mediche svizzere SA
EMH Swiss Medical Publishers Ltd.

Postfach, 4010 Basel
Tel. 061 467 85 55
Fax 061 467 85 56

E-Mail: verlag@emh.ch
Website: www.emh.ch

**Verwaltungsrat EMH /
Conseil d'administration EMH**

PD Dr. Ludwig Heuss (FMH),
Präsident des Verwaltungsrates
Ruedi Bienz (Schwabe),
Delegierter des Verwaltungsrates
Dr. Jacques de Haller (FMH)
PD Dr. Jean Martin (FMH)
Dr. phil. Urs Breitenstein (Schwabe)
Dr. Natalie Marty (Schwabe)

Redaktion / Rédaction

Prof. Dr. Reto Krapf (Chefredaktor)
Prof. Dr. Claude Genton
PD Dr. Ludwig T. Heuss
Prof. Dr. Klaus Neftel
Dr. Pierre Périat
Prof. Dr. Ruedi Ritz (beratender Redaktor)
Prof. Dr. Rolf A. Streuli
Prof. Dr. Antoine de Torrenté
Prof. Dr. Bruno Truniger

Managing editors

Thomas Heuer, lic. phil.
Dr. Natalie Marty

**Redaktionssekretariat /
Secrétariat de rédaction**

Ruth Schindler

Deutschsprachiges Lektorat

Daniel Berner, lic. phil.

Lectorat français

Christiane Hoffmann

Herstellung / Production

Schwabe AG
Farnsburgerstrasse 8
Postfach 832, 4132 Muttenz 1
Tel. 061 467 85 85
Fax 061 467 85 86
E-Mail: druckerei@emh.ch

Marketing EMH

Natacha Gerber
EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG
Farnsburgerstrasse 8, 4132 Muttenz
Tel. 061 467 85 49
Fax 061 467 85 56
E-Mail: ngerber@emh.ch

Inserate / Annonces

Pharma / Pharmaceutiques

pharma media promotion
K. Hess
Lättichstrasse 6
6342 Baar 2
Tel. 041 760 23 23
Fax 041 760 23 27

E-Mail:
info@pharma-media-promotion.ch

Nicht-Pharma / Non pharmaceutiques

Schwabe AG
Chantal Schneeberger
Frankfurtstrasse 14
Postfach 340, 4008 Basel
Tel. 061 333 11 07
Fax 061 333 11 06
E-Mail: c.schneeberger@schwabe.ch

Abonnemente / Abonnements

FMH-Mitglieder / Membres de la FMH

FMH Verbindung
der Schweizer Ärztinnen und Ärzte
Elfenstrasse 18
3000 Bern 15
Tel. 031 359 11 11
Fax 031 359 11 12
E-Mail: fmh@hin.ch

**Andere Abonnemente /
Autres abonnements**

EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG
Abonnemente
Farnsburgerstrasse 8, 4132 Muttenz
Tel. 061 467 85 75
Fax 061 467 85 76
E-Mail: abo@emh.ch

© 2005 by EMH Schweizerischer
Ärzteverlag AG, Basel.

Alle Rechte vorbehalten. Nachdruck,
elektronische Wiedergabe und Über-
setzung, auch auszugsweise, nur mit
schriftlicher Genehmigung des Verlages
gestattet.

ISSN:
Printversion: 1424-3784
Elektronische Ausgabe: 1424-4020

**Redaktionskommission /
Commission de rédaction**

Allergologie und Immunologie:
Prof. Dr. A. Bircher
Allgemeinmedizin: Dr. B. Kissling
Anästhesiologie und Reanimation:
Prof. Dr. P. Ravussin
Angiologie: Prof. Dr. R. Koppensteiner
Arbeitsmedizin: Dr. K. Merz-Frei
Chirurgie: Prof. Dr. M. Decurtins
Dermatologie und Venerologie:
PD Dr. S. Lautenschlager
Endokrinologie und Diabetologie:
Prof. Dr. G. A. Spinas
Gastroenterologie: Dr. D. Criblez
Geriatric: Dr. M. Conzelmann
Gynäkologie und Geburtshilfe:
Prof. Dr. P. Hohlfeld
Hämatologie: Prof. Dr. U. Nydegger
Handchirurgie: PD Dr. L. Nagy
Infektiologie: Prof. Dr. W. Zimmerli
Innere Medizin: Dr. W. Bauer
Internist: Dr. C. Jenni
Internistische und Pädiatrische
Onkologie: PD Dr. S. Aebi
Orthopädie: Dr. T. Böni
Kardiologie: Prof. Dr. B. Meier
Kiefer- und Gesichtschirurgie:
Dr. Claude Schotland
Kinder- und Jugendpsychiatrie:
Dr. R. Hotz
Kinderchirurgie: Dr. B. Kehrer
Medizinische Genetik: Prof. Dr. P. Miny
Neonatalogie: Prof. Dr. H.-U. Bucher
Nephrologie: Prof. Dr. P.-J. Guignard
Neurochirurgie: Prof. Dr. H. Landolt
Neurologie: Prof. Dr. H. Mattle
Neuropädiatrie: Prof. Dr. J. Lütschg
Neuroradiologie: Prof. Dr. W. Wichmann
Nuklearmedizin: Prof. Dr. J. Müller
Ophthalmologie: Dr. A. Franceschetti
ORL, Hals- und Gesichtschirurgie:
Prof. Dr. J. Ph. Guyot
Pädiatrie: Dr. R. Tabin
Pathologie: Prof. Dr. G. A. Sauter
Pharmakologie und Toxikologie:
Dr. T. Buclin
Pharmazeutische Medizin: Dr. P. Kleist
Physikalische Medizin und
Rehabilitation: Dr. M. Weber
Plast.-Rekonstrukt. u. Ästhetische
Chirurgie: Dr. J. G. Poëll
Pneumologie: Prof. Dr. E. Russi
Prävention und Gesundheitswesen:
Dr. C. Junker
Psychiatrie und Psychotherapie:
Dr. G. Ebner
Radiologie: Prof. Dr. B. Marinček
Radio-Onkologie: Prof. Dr. R. H. Greiner
Rechtsmedizin: Dr. Th. Plattner
Rheumatologie: Prof. Dr. M. Seitz
Thorax-, Herz- und Gefässchirurgie:
Prof. Dr. T. Carrel
Tropen- und Reisemedizin:
PD Dr. C. Hatz
Urologie: PD Dr. T. Zellweger
Klinische Zytologie: vakant

Schweizer Expertengruppe (SEG), die eine Kommentierung der Empfehlungen der 7. Konsensuskonferenz des American College of Chest Physicians vorgenommen hat

Komitee

Präsident:

Prof. Dr. Henri Bounameaux
 Chef du Département de Médecine interne
 Médecin-chef du Service d'Angiologie et d'Hémostase
 Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG)
 Rue Micheli-du-Crest 24
 CH-1211 Genève 14

Prof. Dr. Thomas Lüscher
 Chefarzt Kardiologie
 Abteilung für Kardiologie
 Departement für Innere Medizin
 Universitätsspital
 Rämistrasse 100
 CH-8091 Zürich

Dr. Janine Dörffler-Melly
 Oberärztin Angiologie
 Abteilung für Angiologie
 Departement Innere Medizin
 Universitätsspital
 Rämistrasse 100
 CH-8091 Zürich

Alphabetische Liste der Experten und Co-Experten

Dr. Lars Asmis
 Leiter Gerinnungslabor
 Abteilung Hämatologie
 Departement Innere Medizin
 Universitätsspital
 Rämistrasse 100
 CH-8091 Zürich

Prof. Dr. Iris Baumgartner
 Direktorin und Chefarztin
 Klinik und Poliklinik für Angiologie
 Inselspital
 CH-3010 Bern

Dr. François Becker
 Unité d'angiologie
 Service d'Angiologie et d'Hémostase
 Département de Médecine interne
 Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG)
 Rue Micheli-du-Crest 24
 CH-1211 Genève 14

Prof. Dr. Hans Jürg Beer
 Chefarzt Innere Medizin
 Abteilung Innere Medizin
 Kantonsspital
 Im Ergel
 CH-5404 Baden

Prof. Dr. Maurice Beghetti
 Médecin adjoint
 Chef de l'Unité de Cardiopédiatrie
 Département de Pédiatrie
 Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG)
 Hôpital des Enfants
 Rue Willy-Donzé 6
 CH-1211 Genève 15

Prof. Dr. Julien Bogousslavsky
 Chef du Service de Neurologie
 Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)
 Rue du Bugnon 46
 CH-1011 Lausanne

Dr. Françoise Boehlen
 Unité d'Hémostase
 Service d'Angiologie et d'Hémostase
 Département de Médecine interne
 Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG)
 Rue Micheli-du-Crest 24
 CH-1211 Genève 14

Prof. Dr. Philippe de Moerloose
 Médecin-chef de Service-adjoint
 du Service d'Angiologie et d'Hémostase
 Chef de l'Unité d'Hémostase
 Département de Médecine interne
 Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG)
 Rue Micheli-du-Crest 24
 CH-1211 Genève 14

Prof. Dr. Daniel Hayoz
 Chef du Service d'Angiologie
 Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)
 Rue du Bugnon 46
 CH-1011 Lausanne

Prof. Dr. Patrick Hohlfeld
 Chef du Département de Gynécologie-obstétrique
 Département de Gynécologie-obstétrique
 Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)
 Rue du Bugnon 46
 CH-1011 Lausanne

Prof. Dr. Andreas R. Huber
 Chefarzt des Zentrums der Labormedizin
 Kantonsspital Aarau AG
 Tellstrasse
 CH-5001 Aarau

Prof. Dr. Kurt Jäger
 Leiter Abteilung Angiologie
 Universitätsspital
 Petersgraben 4
 CH-4031 Basel

Prof. Dr. Lukas Kappenberger
Chef du Service de Cardiologie
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne

Prof. Dr. Renate Koppensteiner
Leiterin Angiologie
Departement für Innere Medizin
Angiologie
Universitätsspital
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich

Prof. Dr. François Mach
Chef de Clinique Scientifique au Service de Cardiologie
Département de Médecine
Service de Cardiologie
Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG)
Rue Micheli-du-Crest 24
CH-1211 Genève 14

Prof. Dr. Felix Mahler
ehemaliger Chefarzt der Klinik
und Poliklinik für Angiologie
Inselspital
CH-3010 Bern

Prof. Dr. German Marbet
Leiter Hämostaselabor DZL
Universitätsspital
Petersgraben 4
CH-4031 Basel

Prof. Dr. Heinrich Mattle
Chefarzt-Stv.
Neurologische Klinik und Poliklinik
Inselspital
CH-3010 Bern

Prof. Dr. Bernhard Meier
Direktor und Chefarzt Kardiologie
Klinik und Poliklinik für Kardiologie
Universitätsklinik Inselspital
CH-3010 Bern

PD Dr. Erwin Oechslin
Oberarzt kong. Vitien- und Echokardiographielabor
Departement Innere Medizin
Kardiologie
Universitätsspital
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich

Prof. Dr. Thomas Perneger
Chef du Service Qualité des Soins
Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG)
Rue Micheli-du-Crest 24
CH-1211 Genève 14

Prof. Dr. Matthias Pfisterer
Chefarzt Kardiologie
Universitätsspital
Petersgraben 4
CH-4031 Basel

Prof. Dr. René Prêtre
Abteilungsleiter, Kinderherzchirurgie
Chirurgische Klinik
Abteilung Herzchirurgie
Kinderspital
Steinwiesstrasse 75
8032 Zürich

Dr. Marc Righini
Médecin-adjoint
Service d'Angiologie et d'Hémostase
Département de Médecine interne
Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG)
Rue Micheli-du-Crest 24
CH-1211 Genève 14

Dr. Dipen Shah
Médecin adjoint
Département de Médecine interne
Service de Cardiologie
Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG)
Rue Micheli-du-Crest 24
CH-1211 Genève 14

Dr. Pedro Trigo-Trindade
Médecin adjoint
Département de Médecine interne
Service de Cardiologie
Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG)
Rue Micheli-du-Crest 24
CH-1211 Genève 14

PD Dr. Dr. Walter Wuillemin
Leitender Arzt Hämatologie
Abteilung Hämatologie
Medizinische Klinik
Kantonsspital
CH-6000 Luzern 16

Einführung

In regelmässigen Abständen veröffentlicht das American College of Chest Physicians (ACCP) in seiner Zeitschrift «Chest» die Schlussfolgerungen einer Konsensuskonferenz zur antithrombotischen und thrombolytischen Behandlung. Die daraus abgeleiteten Empfehlungen finden allgemein Beachtung, auch wenn sie nicht in jedem Fall gutgeheissen oder in die Praxis umgesetzt werden.

Seit der Publikation der 7. Konsensuskonferenz vom September 2004 wurden in mehreren europäischen Ländern die Schlussfolgerungen der ACCP-Experten durch lokale gerinnungsorientierte Experten diskutiert, kritisch beleuchtet und einzelne Empfehlungen oder Praktiken für die Anwendung im jeweiligen Land in Frage gestellt.

In der Schweiz haben wir für jeden Behandlungsbereich kleine Expertengruppen gebildet, welche sich eingehend mit den publizierten Schlussfolgerungen und Empfehlungen befassen und diese in bezug auf die Praxis in unserem Land kommentieren. Bisweilen bedeutet dies, dass wir unsere Einstellung im Sinne der ACCP-Experten ändern. Manchmal geht es auch

darum, vorschnelle Schlussfolgerungen des Konsensus anzufechten und für jedes Kapitel praktische Fälle im Zusammenhang mit dem behandelten Thema zu diskutieren.

Die Arbeit der internationalen Experten wird von ihren Schweizer Kolleginnen und Kollegen generell begrüsst und als wichtige Informationsquelle im Bereich der antithrombotischen und thrombolytischen Behandlung erachtet. Trotz mancher Abweichungen in der Betrachtung einzelner Schlussfolgerungen beziehungsweise Kapitel gilt die 7. Konsensuskonferenz der ACCP als eine hervorragende Referenz. Wir hoffen, dass die damit verbundene Diskussion unserem Land stimulierende Impulse geben wird.

An dieser Stelle bedanken wir uns bei der Firma GlaxoSmithKline (Schweiz) AG für die grosszügige Unterstützung und insbesondere bei Frau Dr. Sigrid Welte für ihre logistische Hilfe im Rahmen dieses Projekts.

Im Namen der Schweizer Expertengruppe:

H. Bounameaux (Genf)

J. Dörffler-Melly (Zürich)

T. F. Lüscher (Zürich)

Die Zusammenfassung der ACCP-Leitlinien in englischer Sprache kann kostenlos bestellt werden bei:

GlaxoSmithKline AG
Talstrasse 3-5
CH-3053 Münchenbuchsee

Abkürzungsverzeichnis

ACS	akutes Koronarsyndrom	PCI	perkutane koronare Intervention
AIS	akuter ischämischer Schlaganfall	PFO	persistierendes Foramen ovale
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit	PTA	perkutane transluminale Angioplastie
GKS	graduierte Kompressionsstrümpfe	PTT	partielle Thromboplastinzeit
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie	PV-	Pulmonalvenen-Isolation
ICH	intrakranielle Hämorrhagie	Isolation	
INR	International normalized ratio	rt-PA	rekombinanter Tissue Plasminogen Aktivator
IPK	intermittierende pneumatische Kompression	SEG	Schweizer Expertengruppe
LE	Lungenembolie	SVT	Hirnvenen- und Sinusthrombosen
MAZE-	Radiofrequenz-Ablation	TEE	transösophageale Echokardiographie
Prozedur		TIA	transiente ischämische Attacke
NMH	niedermolekulare Heparine	TVT	tiefe Venentrombose
OAK	orale Antikoagulation	UH	unfraktioniertes Heparin
PaGIA	particle gel immuno assay	VHF	Vorhofflimmern
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit	VKA	Vitamin-K-Antagonist
		VTE	venöse Thromboembolie

Kommentar zu den einführenden Kapiteln zu Methodik und Anwendung der Richtlinien und Empfehlungen¹

Experte: T. Perneger

Co-Experten: H. Bounameaux, A. R. Huber

Die Medizin orientiert sich derzeit weg von den traditionellen Expertenmeinungen und hin zu evidenzbasierenden Leitlinien. Die Leitlinien, die auf der 7. ACCP-Konferenz zur antithrombotischen und thrombolytischen Therapie erarbeitet wurden, verdeutlichen diesen Trend. Sowohl traditionelle Expertenmeinungen als auch evidenzbasierende Leitlinien vereinigen in sich mehrere Aspekte wie die Ergebnisse wissenschaftlicher Studien, Beurteilung ihrer Stärken und Schwachpunkte, Nutzen-Risiko-Analyse oder relative Kosten der Interventionen usw. Der Unterschied liegt in der Rezeptur. Die Expertenmethode bleibt subjektiv und bringt daher ein hohes Mass an Variabilität mit sich – bekanntlich gehen Expertenmeinungen oft auseinander. Im Gegensatz dazu ist eine evidenzbasierende Leitlinie das Ergebnis eines Prozesses, bei dem ein Standard- sowie ein objektiver Methodenkatalog zur Bestimmung, Bewertung und Gewichtung der verfügbaren Evidenz und zur Formulierung einer auf dieser evidenzbasierenden Empfehlung verwendet werden. Genau das hatte sich die Konferenz zum Ziel gesetzt – mit grossem Erfolg. Insgesamt entsprechen die zur Bewertung der Studienergebnisse verwendeten Methoden den modernen Standards für die Leitlinienentwicklung. Die Beschreibung des Entwicklungsprozesses ist detailliert, eindeutig und vollständig. Sogar die bei der Literaturrecherche verwendeten Strategien sind im Detail auf der entsprechenden Internetseite abrufbar. Der Prozess der Leitlinienentwicklung an sich ist umfassend und multidisziplinär, mit hinreichender Gelegenheit für entsprechende Rückmeldungen aller Beteiligten. Die Stärken und Grenzen des Prozesses werden offen diskutiert. Sowohl die Methoden als auch das Dokumentationsniveau sind beispielhaft für andere mit der Erarbeitung von Leitlinien beauftragten Gruppen.

Ein positives Merkmal des im Rahmen der Leitlinien vorgeschlagenen Bewertungssystems ist die Unterscheidung zwischen der reinen Dateninformation – der Evidenz – und der methodischen Stärke der Studien, aus denen diese Evidenz hervorging. Die Evidenz wird als Kosten-Nutzen- bzw. als Nutzen-Risiko-Verhältnis beschrieben. Spricht das Verhältnis stark zugunsten der Intervention, erhält die Empfehlung den

Grad 1. Ist ein zwar günstiges Verhältnis dagegen von weniger schlagender Überzeugungskraft, wird der Empfehlungsgrad 2 vergeben. Für die Bewertung der methodischen Qualität wird die folgende Skala herangezogen: Grad A bezeichnet randomisierte Studien mit übereinstimmenden Ergebnissen, Grad B randomisierte Studien mit nicht übereinstimmenden Ergebnissen oder methodischen Schwächen, Grad C wird für Beobachtungsstudien verwendet, und die neue Kategorie C+ wird bei «sicheren» Verallgemeinerungen aus randomisierten Studien oder aber bei überwältigend überzeugenden Ergebnissen aus Beobachtungsstudien vergeben. Für die Empfehlungsstärke gibt es eine weitere Klassifizierung mit den Graden stark (1A, 1C+, 1B), mittel (1C, 2A), schwach (2C+, 2B) und sehr schwach (2C).

Trotz des an sich lobenswerten Versuchs, die Ergebnisse der Studien und Empfehlungen konsequent zu klassifizieren, bedürfen einige Aspekte dieses Systems einer kritischeren Betrachtung: Die Klassifizierung A-B-C-C+ wirft methodische Qualität und Evidenz durcheinander. Offensichtlich ist das im Fall der Definition von C+, die auch «überwältigend überzeugende» Ergebnisse aus Beobachtungsstudien mit einschliesst. Damit kann das Design einer Beobachtungsstudie den methodischen Grad C erhalten, wenn die Ergebnisse nicht voll überzeugend sind, oder aber den Grad C+ (der gegenüber Grad B als stärker gilt), wenn die Ergebnisse sehr überzeugend sind. Müsste hier aber nicht eher zwischen den Graden 1C und 2C unterschieden werden? Ähnlich liegt der Fall bei den Graden A und B, wo sich die Abgrenzung auf die Stimmigkeit der Ergebnisse randomisierter Studien stützt. Nun können Ergebnisse unterschiedlicher Studien jedoch entweder aufgrund von Qualitätsmängeln bzw. -schwankungen voneinander abweichen, oder aber aufgrund unterschiedlicher Behandlungseffekte in Abhängigkeit von der untersuchten Patientenpopulation. Ersteres ist ein methodisches Problem, das die Herabstufung der methodischen Stärke auf Grad B rechtfertigt. Im letzteren Fall dagegen ist die Heterogenität als echtes Ergebnis zu werten. Echte Heterogenität kann zwar die Evidenzstärke von Grad 1 auf Grad 2 drücken, darf jedoch nicht zur

1 Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Schünemann HJ, et al. Evidence-based guidelines-preliminary chapters on the methodology and application of recommendations and grades. *Chest* 2004;126: S172–87.

Abwertung der methodischen Qualität führen. Die Klassifizierung trennt nicht eindeutig zwischen Evidenzstärke (Grade 1 und 2) und Empfehlungsstärke. Die Unterscheidung zwischen diesen beiden Konzepten ist in einem der Artikel dargelegt (wonach Empfehlungen «mittlerer» Stärke sowohl auf 1C- als auch auf 2A-Evidenz beruhen können). In anderen Arbeiten werden die beiden Konzepte jedoch als austauschbar präsentiert. Dies steht im Einklang mit dem Versuch der Autoren, ihre Empfehlungen ausschliesslich auf die als Kosten-Nutzen- oder Nutzen-Risiko-Verhältnis definierte Evidenz zu stützen. Dieser Idealfall wird jedoch nicht immer erreicht. Eine Empfehlung kann in eine Richtung gehen, während die Evidenz in eine andere Richtung weist. Beispielsweise wurde Clopidogrel im Hinblick auf die Prävention vaskulärer Ereignisse gegenüber Aspirin als wirksamer beurteilt. Das für den Schlaganfall zuständige Expertengremium gab eine Empfehlung zugunsten von Clopidogrel ab, während die Expertengruppe für die periphere arterielle Verschlusskrankheit in die entgegengesetzte Richtung wies und sich dabei auf die Beurteilung der relativen Kosten stützte. Somit beruft man sich bei gegensätzlichen Empfehlungen auf dieselbe wissenschaftliche Evidenz. Neben der Evidenz hängen Empfehlungen natürlich zum Teil auch von Betrachtungen anderer Art ab. Wenn die Kosten von Clopidogrel aus Marketing-Gründen wie bei antiretroviralen Arzneimitteln auf ein Zehntel reduziert würden, änderte das zwar nichts an der

Evidenz zu Risiken und Nutzen, könnte aber im Hinblick auf die einschlägigen Empfehlungen durchaus relevant sein.

Ein konstruktiver Vorschlag wäre die Ergänzung um die Option «mangels Evidenz keine Empfehlung möglich». Auch wenn eine solche Option selten zur Anwendung käme, wäre ihre bloße Verfügbarkeit ein Hinweis darauf, dass für die Formulierung einer Empfehlung minimale Evidenzstandards erforderlich sind. Eine solche Bewertung würde ausserdem die Bestimmung derjenigen Bereiche erleichtern, in denen weiterführende klinische Forschung betrieben werden muss.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die für die Entwicklung der ACCP-Leitlinien zur antithrombotischen und thrombolytischen Behandlung verwendeten Methoden solide und gut dokumentiert sind und den Anwendern dieser Leitlinien eine unabhängige Evidenzbewertung ermöglichen. Bei der nächsten Runde könnten jedoch einige Klarstellungen die Transparenz des Prozesses erhöhen, nämlich durch eine strengere Unterscheidung zwischen der Art der Evidenz und den methodischen Stärken der zugrunde liegenden Forschungsarbeit, die Unterscheidung zwischen Evidenz (der Aussage der Daten) und Empfehlung (der Meinung der Experten) sowie die Option, das Aussprechen einer Empfehlung aufgrund mangelnder Evidenz abzulehnen.

Kommentar zu: Kapitel 6.

Die heparininduzierte Thrombozytopenie¹

Experte: A. R. Huber

Co-Experten: L. Asmis, P. de Moerloose

Thrombozytenzahl-Monitoring für die Erkennung der heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT)

Grundsätzlich ist die SEG der Meinung, dass unter Berücksichtigung des Schweregrades einer HIT die Häufigkeit der Thrombozytenkontrollen, wie sie von der ACCP vorgeschlagen wird, unrealistisch hoch ist und allenfalls das Risiko einer «Überdiagnostizierung» der HIT erhöhen kann.

1.1 Die SEG unterstützt den Vorschlag der ACCP-Arbeitsgruppe, die Thrombozyten bei Risikopatienten für eine HIT zu kontrollieren, glaubt aber, dass die Einteilung des Risikos zwischen $<0,1\%$ und $>0,1\%$ etwas willkürlich ist.

Die Empfehlung 1.1 der Arbeitsgruppe lautet, dass bei Patienten mit einem Risiko von $>0,1\%$ eine Monitorisierung versus keine Monitorisierung (Grad 1C) einen Vorteil darstellt. *In Anbetracht dessen, dass die Häufigkeit der Thrombozytenkontrollen tiefer liegt*, kann die SEG diese Empfehlung unterstützen. Die Tabelle auf Seite 9 ist dabei behilflich.

1.1.3 Die SEG meint, dass diese Empfehlung für Patienten, die therapeutische Dosierungen von Heparin erhalten (nämlich die Thrombozyten alle zwei Tage zu messen), zu extrem ist und kaum durchgeführt werden wird. Die SEG hält *eine Kontrolle zweimal pro Woche in den ersten zwei Wochen für viel realistischer*.

Des Weiteren ist die SEG überzeugt, dass mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) so rasch als möglich, *d.h. am Tag 0 oder Tag 1, begonnen werden sollte*. Dies erlaubt, das unfraktionierte Heparin (UH) ab dem 5. bis 7. Tag in den meisten Fällen abzusetzen, womit eine HIT seltener auftreten müsste (Grad 1A).

1.1.4 Die SEG empfiehlt, *wenn immer möglich im postoperativen Verlauf (Grad 1A) ein niedermolekulares Heparin (NMH) einzusetzen*. In dieser Situation genügt eine Thrombozytenkontrolle zweimal pro Woche in den ersten zwei Wochen (Grad 2C), weil die Inzidenz der HIT unter NMH geringer ist als unter unfraktioniertem Heparin (UH).

1.1.5 Die SEG hält Thrombozytenkontrollen grundsätzlich für erforderlich, *jedoch sollte eine solche Kontrolle zweimal pro Woche ab Tag 4 für geburtshilfliche und internistische Patienten,*

die UH oder NMH als Prophylaxe erhalten, ausreichen, (Grad 2C). Ebenso hält die SEG die Häufigkeit der Thrombozytenkontrollen, wie sie für Patienten vorgeschlagen wird, die Heparine zum Spülen von Kathetern erhalten, für übertrieben.

Behandlung der HIT

2.1.1 Die SEG ist mit den Empfehlungen vollkommen einverstanden, möchte aber unterstreichen, dass Argatroban zur Zeit in der Schweiz nicht registriert ist und dass Bivalirudin nicht für den Einsatz bei Patienten mit einer HIT zugelassen ist. Im Gegensatz dazu möchte die Arbeitsgruppe aber darauf hinweisen, dass sowohl Lepirudin wie auch Danaparoid Vor- und Nachteile aufweisen. Lepirudin hat eine kurze Halbwertszeit. Danaparoid wurde ohne ersichtliche Komplikationen in der Schwangerschaft eingesetzt. Beide können bei Niereninsuffizienz verwendet werden. Der Einsatz von beiden erfordert eine sorgfältige Risiko/Nutzenevaluation. In Zukunft könnte der Einsatz von Fondaparinux eine interessante Alternative darstellen, wie neulich erfolgreich in 5 Fällen von Kovacs et al. mitgeteilt wurde [1].

2.1.2 Die SEG ist der Meinung, dass die Empfehlung, ultrasonographische Untersuchungen zu Routineuntersuchungen bei asymptomatischen Patienten zu gebrauchen, mit einem Grad 2C und nicht 1C zu bewerten ist.

2.2.1 Die SEG unterstützt die Strategie, dass Vitamin-K-Antagonisten (VKA) erst eingesetzt werden, wenn die Thrombozytenzahl wieder auf einen Normalwert angestiegen ist, und möchte ergänzen, dass dies für alle Vitamin-K-Antagonisten, auch für die in der Schweiz gebräuchlichen Acenocoumarol und Phenprocoumon, gilt. In diesem Kontext sollte die Behandlung mit VKA direkt mit der Erhaltungsdosis (d.h. ohne Ladedosis) eingeleitet werden.

2.2.2 Die SEG ist der Meinung, dass die Gabe von Vitamin K bei einem Patienten, der schon unter oraler Antikoagulation (OAK) steht, zum Zeitpunkt der HIT-Diagnose nicht gerechtfertigt ist, falls der Patient orale Antikoagulantien bereits während einigen Tagen erhalten hat (Grad 2C).

¹ Warkentin T, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. Recognition, treatment, and prevention. Chest 2004;126:S311-37.

Spezielle Patientenpopulationen

3.2.1 Die SEG empfiehlt, aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Lepirudin dieses vorzugsweise anstelle von Danaparoid einzusetzen bei Patienten mit subakuter oder akuter HIT, die sich einer Herzoperation unterziehen. Dennoch empfiehlt die SEG, den Eingriff so lange wie möglich aufzuschieben, insbesondere in Anbetracht der bekannten Schwierigkeit, Lepirudin und Danaparoid während invasiven Interventionen zu monitorisieren. Ausserdem ist zu berücksichtigen, dass für beide Medikamente kein Antidot zur Verfügung steht. Zudem sollte ein herzchirurgischer Eingriff unter Einsatz von Lepirudin oder Danaparoid nur an einem Zentrum mit entsprechend hoher gerinnungsspezifischer Qualifikation und Erfahrung durchgeführt werden. Wie schon unter 2.1 erwähnt und hier wiederum gültig (3.3.1), erinnert die SEG daran, dass Argatroban zum gegenwärtigen Zeitpunkt in der Schweiz nicht registriert ist und dass Bivalirudin und Fondaparinux in der Schweiz für die HIT nicht zugelassen sind.

Prävention der HIT

4.1.1 Die SEG empfiehlt den Einsatz von NMH vor UH nicht nur für die Orthopädie, sondern für sämtliche Situationen, in denen diese Auswahl möglich ist (Grad 1A).

4.2.1 und 4.2.2 Die SEG kann sich mit den Empfehlungen einverstanden erklären, möchte aber unterstreichen, dass es in der Schweiz kein bovin Heparin gibt.

4T-Score (Tabelle 1)

Das folgende Punktesystem nach Warkentin und Heddle [2], welches bisher nicht prospektiv validiert worden ist, kann beim Abschätzen der Vortestwahrscheinlichkeit von Nutzen sein.

Fallbeispiel

Ein 59-jähriger Patient unterzog sich der elektiven Implantation einer Endoprothese an der rechten Hüfte. Postoperativ wurde eine Thromboseprophylaxe mit Enoxaparin begonnen. Am 6. postoperativen Tag kam es zu einer 4-Etagen-Thrombose der rechten unteren Extremität. Die Thrombozyten waren zu diesem Zeitpunkt, im Vergleich zum präoperativen Wert von $420 \times 10^9/L$ auf $70 \times 10^9/L$ abgefallen. Bei starkem Verdacht auf eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie assoziierte Thrombose wurde die Enoxaparintherapie gestoppt und umgehend eine Therapie mit Lepirudin begonnen. Ein chromogener Test wurde zum Monitorisieren der Therapie gewählt, da die aPTT einen nicht linearen Dosis-Wirkungsverlauf zeigt mit der Tendenz zur Plateau-Bil-

Tabelle 1. Vortestwahrscheinlichkeit.

Kategorie	Punkte (0, 1, oder 2 für alle 4 Kategorien: max. möglicher Score = 8)		
	2	1	0
Thrombozytopenie	>50% Abfall oder Tiefpunkt bei $20\text{--}100 \times 10^9/L^a$	30–50% Abfall oder Tiefpunkt bei $10\text{--}19 \times 10^9/L$	Abfall <30% oder Tiefpunkt bei $<10 \times 10^9/L$
Timing ^b des Thrombozytenabfalls oder anderer klinischer Manifestationen	Klarer Beginn während Tag 5–10; oder innerhalb weniger als 1 Tag (bei Heparinexposition während der letzten 100 Tage)	Konsistent mit typischem Befall, aber unklar (z.B. bei fehlender Thrombozytenbestimmung) oder Beginn nach Tag 10	Zu früher Thrombozytenabfall (ohne vorangehende Heparinexposition)
Thrombose oder andere klinische Manifestationen (z.B. Hautläsionen)	Neue Thrombose; Thrombose; Hautnekrose; Akute systemische Reaktion nach Heparin Bolus	Progressive oder wiederkehrende Thrombose; erythematöse Hautläsionen; vermutete noch nicht objektivierte Thrombose	Keine
Alternative Ursache für die Thrombozytopenie	Keine andere Ursache für einen Thrombozytenabfall evident	Es existiert eine mögliche andere Ursache für einen Thrombozytenabfall	Es existiert eine definierte andere Ursache für einen Thrombozytenabfall.

Vortestwahrscheinlichkeit: 6–8 Punkte = hoch; 4–5 Punkte = mittel; 0–3 Punkte = tief. **Konsequenzen:** >3 Punkte: Heparin absetzen, Beginn mit Alternativpräparat; ≤3 Punkte: wait and watch, weiter mit Heparin

^a Etwa 10–15% der Patienten mit HIT haben trotz eines Thrombozytenabfalls von >50% den tiefstgemessenen Thrombozytenwert im Normbereich.

^b Der erste Tag der immunisierenden Heparinexposition ist definitionsgemäss Tag 0; der Tag, an dem der Thrombozytenabfall beginnt, ist als Beginn der Thrombozytopenie anzusehen (in der Regel vergehen 1–3 Tage, bis eine arbiträre Schwelle, die die Thrombozytopenie definiert, erreicht ist). Bezugspunkt für die Beurteilung eines Thrombozytenabfalls ist nicht die Basismessung am Tag 0, sondern der letztgemessene Wert vor Beginn der Thrombozytopenie.

dung bei höheren Konzentrationen, was zu einer Unterschätzung der Dosis führt. Am selben Tag fiel das Resultat der HIT-Antikörpertestung positiv aus und bestätigte die Verdachtsdiagnose. Bis zum 8. postoperativen Tag kam es dann, unter laufender Lepirudintherapie in therapeutischer Dosis, zu einem weiteren Thrombozytenabfall auf $52 \times 10^9/L$. Nachdem sich die Thrombozytenzahlen unter Lepirudin innerhalb von 5 Tagen auf ein stabiles Niveau bei $450 \times 10^9/L$ erholt hatten, konnte mit einer 5tägigen Überlappung mit der OAK begonnen werden. Die OAK wurde ohne Aufsättigung lediglich mit Erhaltungsdosen begonnen. Während der gesamten Hospitalisationszeit wurde strengstens darauf geachtet, dass keine weiteren Heparinprodukte verabreicht wurden. Der Patient wurde genau über die HIT aufgeklärt und darüber instruiert, dass die Verabreichung von Heparinprodukten während der folgenden 100 Tage katastro-

phale Folgen zeitigen könne. Sollte bei diesem Patienten zu einem späteren Zeitpunkt eine erneute Heparinabgabe (z.B. im Rahmen einer aortokoronaren Bypassoperation) notwendig werden, ist der vorangehende Beizug eines Gerinnungs-Spezialisten anzuraten. Zudem wurde er über die möglichen allergischen Risiken einer Reexposition von Hirudin informiert (schwere anaphylaktische Reaktionen bei 0,16% der Reexponierten) [3].

Literatur

- 1 Kovacs MJ. Successful treatment of heparin induced thrombocytopenia (HIT) with fondaparinux. *J Thromb Haemost* 2005;93:999-1000.
- 2 Warkentin TE, Heddle NM. Laboratory Diagnosis of Immune Heparin-induced Thrombocytopenia. *Current Hematology Reports* 2003;2:148-57. Website: www.asheducationbook.org/contents-by-date.0.shtml.
- 3 Greinacher A. Lepirudin. A bivalent direct thrombin inhibitor for anticoagulation therapy. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004;2:339-57.

Kommentar zu: Kapitel 7. Prävention der venösen Thromboembolie¹

Experte: J. Dörffler-Melly

Co-Experten: H. Bounameaux, K. Jäger

Methodik

Die in diesem Kapitel vorgeschlagenen Richtlinien zur venösen Thromboprophylaxe basieren auf den Daten klinischer Studien, die einem hohen Qualitätsstandard zu entsprechen hatten, und stellen daher grundsätzlich ein zuverlässiges Hilfsinstrumentarium für den Kliniker dar. Nachfolgend sind Kommentare zu einzelnen Punkten aufgeführt, welche versuchen, die Schweiz-spezifischen Umstände mit einzubeziehen.

Zur Risikostratifizierung

Die SEG meint, dass eine Risiko-Stratifizierung gemäss Zugehörigkeit der medizinischen bzw. chirurgischen Disziplin sich vor allem für chirurgische Patienten eignet, obschon auch hier eine zusätzliche Miteinbeziehung individueller Risikofaktoren in den ACCP-Richtlinien zu Recht einfließt. Hingegen hält die SEG *den Einsatz eines Risiko-Scores, wenn dieser auch nicht validiert ist, für geeigneter, um den akut medizinischen Patienten sicherer «richtig» thromboprophylaktisch zu behandeln.* Dies aus der Überlegung heraus, dass die Ergebnisse einer Schweizer Qualitätskontrolle¹ zur Anwendung der venösen Thromboembolie (VTE)-Prophylaxe bei akut medizinischen Patienten dafür sprechen, dass etwa 45% der hospitalisierten Patienten unter- oder überbehandelt werden bzw. die falschen Patienten behandelt oder nicht behandelt werden. Unter Abschnitt 6.0 ist ein vorgeschlagener Risiko-Score zu finden.

Mechanische Prophylaxe-Methoden

Beim Einsatz mechanischer Methoden ist der Gebrauch der intermittierenden pneumatischen Kompression (IPK) in der Schweiz weniger verbreitet, da kostenaufwendig und schwierig bzgl. Pflege-Compliance. Die IPK wird vor allem auf den Intensivstationen eingesetzt, während bei den übrigen stationären Patienten die graduierbaren Kompressionsstrümpfe (GKS) und die antithrombotische Prophylaxe bevorzugt werden.

Niereninsuffizienz und Dosierung

Es fehlen genauere Angaben zum Einsatz der NMH oder des Fondaparinux bei niereninsuffizienten Patienten, da diese aus den grossen randomisierten Studien in der Regel ausgeschlossen wurden. Bekanntlich kommt es aufgrund der renalen Ausscheidung bei Patienten mit Niereninsuffizienz zur Akkumulation dieser Substanzen. Die SEG empfiehlt daher, *niereninsuffiziente Patienten mit einem Höchstisiko für die VTE sonographisch zu screenen und/oder sie entweder mit IPK oder mit subkutanem UH (z.B. Calciparine) jeden 2. Tag oder täglich mit der halben Standarddosis zu behandeln. Auch die Möglichkeit, die tiefdosierte Prophylaxe mit NMH über die Anti-Xa-Aktivitätsmessung zu monitorisieren, bietet sich hier an, um das Blutungsrisiko des niereninsuffizienten Patienten unter NMH zu senken. Bei mässigem oder geringem Risiko empfiehlt die SEG, auf die antithrombotische Prophylaxe zu verzichten und den Patienten nur mit mechanischen Mitteln zu behandeln, sowie eine möglichst frühzeitige Mobilisation anzustreben.*

Antithrombotika und neuraxiale Anästhesie/Analgesie

Um das perispinale Hämatom und die drohende Rückenmarksischämie mit Paraplegie zu verhindern, sollte jedes Krankenhaus Richtlinien für den zeitlichen Sicherheitsabstand zwischen dem Einsatz antithrombotischer Substanzen und der epiduralen oder spinalen Punktion, bzw. Entfernung von Kathetern, zur Verfügung stellen. In der Schweiz bestehen solche Protokolle meistens nicht. Ein schweizweit einheitliches Protokoll wäre wünschenswert.

Allgemeinchirurgie

Angesichts der Komplexität der verschiedenen Grade des VTE-Risikos bei allgemein-chirurgischen Patienten empfiehlt es sich, ein hausinternes Anwendungsschema bereitzustellen. Ein Beispiel ist in Tabelle 1 dargestellt. Bei Patienten mit einer HIT ist Fondaparinux

1 Geerts WH, et al. Prevention of venous thromboembolism. Chest 2004; 126:338S-400S.

Tabelle 1. Allgemeinchirurgie.

kleine Operation (<30 min)	<40 Jahre	>40 Jahre	
kein VTE-Risikofaktor	gering	mittel	
1 oder 2 Risikofaktor(en)	mittel	mittel	
keine grosse Operation (<2 h)	<40 Jahre	>40 Jahre und <60 Jahre	>60 Jahre
kein VTE-Risikofaktor	gering	mittel	hoch
1 zusätzlicher Risikofaktor	mittel	hoch	hoch
2 zusätzliche Risikofaktoren	hoch	höchstes	höchstes
grössere Operation (>2 h)	<40 Jahre	>40 Jahre und <60 Jahre	>60 Jahre
kein VTE-Risikofaktor	mittel	hoch	hoch
1 zusätzlicher Risikofaktor	hoch	hoch	hoch
2 zusätzliche Risikofaktoren	höchstes	höchstes	höchstes

(Arixtra®) eine mögliche Alternative [4]. Für diese Indikation liegt allerdings noch keine Registrierung vor. Bei insgesamt mittlerem Risiko und schneller Mobilisation kann auf die medikamentöse Prophylaxe verzichtet werden. Hohes und höchstes Risiko bedarf der tieferen bzw. höheren medikamentösen Prophylaxe mit NMH.

Gefässchirurgie

Die Daten beziehen sich auf Patienten mit aortalen, iliakalen oder femoralen Eingriffen, während die peripher-chirurgischen Revaskularisationen der unteren Extremitäten wenig untersucht sind. In der Schweiz werden Patienten mit infragenualen femoro-poplitealen oder femorokruralen Bypassen vorwiegend mit VKA behandelt und stehen daher während der Hospitalisation meist unter Therapie mit UH oder NMH. Patienten, die postoperativ mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt werden, bedürfen der medikamentösen Prophylaxe mit NMH.

Grössere Eingriffe bei malignen Tumoren oder mit Zusatzrisiken in der Gynäkologie

Der Einsatz der IPK alleine wurde von der ACCP-Arbeitsgruppe mit einem Grad 1A empfohlen. Dies scheint der SEG für den klinischen Alltag irreführend zu sein, weil gleichzeitig die Kombination von niedrigdosiertem UH oder NMH mit IPK oder GKS mangels gesicherten Daten nur mit einem Grad 1C empfohlen wird. Auch ohne Vorliegen spezifischer Studien und unter Einbeziehung von Daten aus der Allgemeinchirurgie darf davon ausgegangen werden, dass die Kombination antithrombotischer Substanzen mit mechanischen Mitteln (IPK oder GKS) letzteren als alleinige Prophylaxe deutlich überlegen sein müsste. Die SEG schlägt daher eine Grad-2A-Empfehlung für die IPK alleine und eine Grad-1C+-Empfehlung für die Kombination UH oder NMH mit IPK oder GKS vor.

Orthopädie

Unter den neuen Antithrombotika wurde Fondaparinux in den Empfehlungen der ACCP berücksichtigt, während dies für Melagatran/Ximelagatran nicht zutrifft. In der Schweiz sind beide Substanzen für die postoperative Thromboseprophylaxe nach grösseren orthopädischen Eingriffen zugelassen. Die SEG erachtet diese Mittel durchaus als Alternativen bei der Behandlung des Patienten mit elektivem Hüft- oder Kniegelenkersatz, wobei die zugelassene Prophylaxedauer für Fondaparinux 4 Wochen beträgt und für Ximelagatran derzeit nur etwa 11 Tage. Das zeitliche Fenster scheint für Fondaparinux entsprechend den neusten Studiendaten [5, 6] nach oben dehnbar zu sein, da es noch am Morgen nach der Operation verabreicht werden kann, ohne weniger wirksam zu sein. Die verlängerte Prophylaxedauer mit Fondaparinux während 28–35 Tagen ist ebenfalls in den ACCP-Empfehlungen berücksichtigt (Grad 1C+). Die SEG ist der Meinung, dass eine Prophylaxe bis 4 Wochen postoperativ bei Patienten ohne erhöhtes Blutungsrisiko auch mit Fondaparinux 2,5 mg/d s.c. erfolgen kann.

Grundsätzlich werden einfache Anwendungsschemata benötigt. Tabelle 2 zeigt die in der Schweiz handelsüblichen Präparate für NMH, Fondaparinux und Melagatran mit zeitlichem Abstand zur Operation.

Tabelle 2. Orthopädie.

	Präoperativ	Postoperativ
Certoparin (Sandoparin®)	12 h	12 h
Dalteparin (Fragmin®)	12 h	12 h
Enoxaparin (Clexane®)	12 h	12 h
Nadroparin (Fraxiparine®)	12 h	12 h
Fondaparinux (Arixtra®)	–	ab 6 h
Melagatran/	–	ab 4–8 h 1–2 d
Ximelagatran (Exanta®)	–	während 8–11 d

Schenkelhalsfrakturen/Hüftfrakturen

Obwohl für den Einsatz von Fondaparinux bei dieser Zielgruppe eine Grad 1A Empfehlung basierend auf den publizierten Studien abgegeben wird und nur eine Grad 1C+ für die NMH, ist der Einsatz von NMH in der Schweiz weit üblicher, da etabliert und kostengünstiger; überzeugende Kosten-Nutzen Analysen könnten diese Aussage ändern.

Elektive Rückenmarksoperationen

Aufgrund der spärlichen Datenlage werden hier nur vorsichtige Vorschläge gemacht. Bei fehlen-

den Risikofaktoren wird von einer routinemässigen Thromboprophylaxe abgeraten (Grad 1B). Ist/sind jedoch ein oder mehrere Risikofaktoren vorhanden, wird der Einsatz von NMH, UH oder mechanischen Mitteln empfohlen (Grad 1B). In der Schweiz werden in dieser Situation zumindest GKS und häufig NMH eingesetzt.

Isolierte Unterschenkelverletzungen

Hier besteht eine Divergenz zwischen der Empfehlung der ACCP-Autoren und dem Usus in der Schweiz: Patienten mit Unterschenkelfrakturen, die chirurgisch oder konservativ mittels Gipschienung behandelt werden, erhalten bei uns häufig eine Thromboprophylaxe mit NMH während etwa 3 Wochen. Die SEG ist der Meinung, dass dieser verbreiteten Behandlungsstrategie beigeplant werden kann. Die ACCP-Autoren haben sich gegen die Prophylaxe bei diesen Patienten ausgesprochen, weil nur Daten aus kleineren Gruppen vorliegen und die Unterschenkelthrombosen als relativ ungefährlich angesehen werden (Grad 1C+).

Medizinische Patienten

In zwei Schweizer Querschnittsstudien [1, 2] bei akutmedizinischen, hospitalisierten Patienten wurde gezeigt, dass derzeit, unter Berücksichtigung der wichtigsten Risikofaktoren, immer noch etwa 45% der Patienten über- oder untertherapiert werden. Allerdings wurde dies anhand eines nicht validierten Risikofaktoren-Modelles gemessen. Tabelle 3 zeigt den in den Schweizer Studien verwendeten Risikoscore. Die SEG empfiehlt, ein entsprechendes Punktesystem in den Medizinischen Kliniken einzusetzen.

Malignompatienten

Der Aspekt der zusätzlich metastasenhemmenden Wirkung der NMH wird in diesem Kapitel nicht erwähnt, könnte jedoch zukünftig eine zusätzliche Rolle bei der Entscheidungsfindung für oder gegen die NMH bei Malignompatienten spielen. Tendenziell werden Patienten mit einem aktiven Malignom unter Chemotherapie noch zu wenig antithrombotisch abgeschirmt.

Intensivmedizinische Patienten

Die ACCP-Expertengruppe empfiehlt, grundsätzlich bei Aufnahme auf die Intensivstation das individuelle VTE-Risiko jedes Patienten abzuschätzen, was mehrheitlich zur Indikation einer Thromboprophylaxe führt. Für Patienten mit gleichzeitig hohem Blutungsrisiko wird die mechanische Prophylaxe mit GKS und/oder IPK empfohlen. Für Patienten mit moderatem oder hohem VTE-Risiko wird in der Schweiz in einigen Zentren vorwiegend i.v. UH verwendet, während in anderen Spitälern die subkutanen NMH im Vordergrund stehen. Bisher gibt es keine einheitliche nationale oder internationale Übereinkunft bezüglich der VTE-Prophylaxe von intensivmedizinischen Patienten. Für beide Varianten wird eine Grad-1A-Empfehlung abgegeben. Die SEG schliesst sich dieser Empfehlung an, möchte aber zu bedenken geben, dass möglicherweise der Einsatz von prophylaktischem s.c. NMH bei Patienten unter Vasopressorentherapie ungenügend ist, da bei diesen Patienten signifikant geringere plasmatische Anti-Xa-Aktivität nachweisbar ist und daher die Prophylaxe nicht ausreichend sein könnte [3]. Entsprechende zuverlässige Endpunkt-Studien zu diesem Aspekt sind aktuell nicht vorhanden.

Tabelle 3. Medizinische Patienten.

Kriterien für hohes VTE-Risiko	Kriterien für mittleres VTE-Risiko	Zusätzliche Kriterien
Schlaganfall	Sepsis	Älter als 60 Jahre
Akuter Myokardinfarkt	Maligne Erkrankung/ evolutive myeloproliferative Erkrankung	Bettlägrigkeit
Akute respiratorische Insuffizienz	Entzündung	Übergewicht
Akutes Herzversagen	Nephrotisches Syndrom	Chronisch venöse Insuffizienz
Akute Erkrankung + VTE in der Anamnese	Hormontherapie (kontrazeptiv oder substitutiv)	
Akute Erkrankung + Hyperkoagulabilität	Dehydration	

Ein Beispiel für die Anwendung des Risikoscores bei nicht chirurgischen Patienten, die aufgrund einer akuten Erkrankung hospitalisiert sind, ist nachfolgend beschrieben: Die medikamentöse VTE-Prophylaxe ist angezeigt, sofern 1 Kriterium für hohes Risiko, 2 Kriterien für ein mittleres Risiko oder 1 Kriterium für ein mittleres VTE-Risiko und gleichzeitig ein zusätzlicher Risikofaktor vorliegen.

Reisethrombose

Die Existenz der «Reisethrombose» wird weiterhin kontrovers diskutiert. Insgesamt ist die Datenlage nicht zuverlässig genug, als dass eine routinemässige Thromboprophylaxe empfohlen werden könnte. *Für langdauernde Flüge (>5 h) und Autofahrten bei bekannten hohen Risikofaktoren (z.B. St.n. idiopath. VTE, ausgeprägtem postthrombotischem Syndrom oder aktivem Malignom) empfiehlt die SEG den Einsatz von gewichtsadaptiertem subkutanem NMH 1× direkt vor der Abreise wie auch das Tragen von Kompressionsstrümpfen der Klasse 2 und genügende Wasserzufuhr bei geringer Alkohol- und Kaffeeeinnahme.*

Fallbeispiel

Ein 67jähriger Mann, BMI 32, wird nach einem Sturz mit einer Tibiafraktur auf die Notfallstation gebracht. Er ist starker Raucher und hat seit Jahren eine chronische Bronchitis. Es

sind keine früheren Episoden einer VTE bekannt, noch besteht eine Gerinnungsstörung oder Thrombophilie. Die Fraktur wird osteosynthetisch versorgt, der Mann erhält einen Unterschenkelgips für etliche Wochen. Wie soll er während und nach der Hospitalisation hinsichtlich Thromboprophylaxe versorgt werden?

Vorschlag und Begründung

Nach Empfehlung der ACCP-Autoren ist bei einer isolierten Unterschenkelfraktur keine Prophylaxe erforderlich. Andererseits ist der Mann über 60 Jahre alt, adipös, hat eine COPD und ist vorübergehend zumindest teilimmobilisiert. Unter Berücksichtigung dieser individuellen Risikofaktoren würden wir den Patienten postoperativ mit einer prophylaktischen Dosis subkutanen NMH behandeln und die Prophylaxe während 3–4 Wochen nach Spitalentlassung bzw. bis zur Gipsentfernung weiterführen.

Literatur

- 1 Chopard P, Dörffler-Melly J, Hess U, Wuillemin WA, Hayoz D, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients: definite need for improvement. *J Intern Med* 2005;257:352–7.
- 2 Chmelik P, Chopard P, Bounameaux H. An evaluation of thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients. *Swiss Med Wkly* 2002;132:513–6.
- 3 Dörffler-Melly J, de Jonge E, Pont AC, Meijers J, Vroom MB, et al. Bioavailability of subcutaneous low-molecular-weight heparin to patients on vasopressors. *Lancet* 2002;359: 849–50.
- 4 Kovacs MJ. Successful treatment of heparin induced thrombocytopenia (HIT) with fondaparinux. *J Thromb Haemost* 2005;93:999–1000.
- 5 Kwong LM, Colwell CW, Turpie AGG, Davidson BL. Flexibility In Administration Of Fondaparinux For Prevention Of Symptomatic Venous Thromboembolism In Orthopaedic Surgery: The FLEXTRA Trial. *EFORT* 2005.
- 6 Davidson BL, Turpie AGG, Kwong LM, Colwell CW. FLEXTRA: Early vs Delayed Initiation of Postoperative Fondaparinux Prophylaxis After Joint Replacement: A Clinical Outcome Study. *ISTH* 2005.

Kommentar zu: Kapitel 8. Behandlung von venösen Thromboembolien¹

Experte: H. Bounameaux

Co-Experten: F. Mahler, D. Hayoz

Die zahlreichen in diesem Kapitel formulierten Empfehlungen sind mehrheitlich logisch und durch solide Daten begründet. In manchen Fällen kann jedoch die Auswertung derselben Daten zu teilweise abweichenden Interpretationen oder Auffassungen führen. Dies ist nach Meinung der Schweizer Expertengruppe (SEG) bei folgenden Empfehlungen der Fall:

1.1.2 und 4.1.2 Die SEG meint, dass bei klinischem Verdacht auf eine tiefe Venenthrombose (TVT) oder auf eine Lungenembolie (LE) eine Antikoagulation noch vor den Ergebnissen der diagnostischen Untersuchungen *nicht nur bei starkem klinischen Verdacht, sondern auch bei mittelstarkem klinischen Verdacht* (Grad 1C+) erfolgen soll.

1.1.4 und 4.1.9 Da der Begriff der Stabilität des INR-Wertes schlecht definiert ist, schlägt die SEG aus praktischen Gründen vor, die Heparinabgaben zu stoppen, *wenn zwei im Abstand von 24 h aufeinanderfolgende INR-Messungen einen Wert >2 ergeben*, jedoch weiterhin frühestens nach 5 Tagen.

1.5, 1.6 und 1.7 Diese drei Abschnitte empfehlen (Grad 1A), bei tiefer Venenthrombose (TVT) auf eine systemische oder lokale Thrombolyse und eine chirurgische Thrombektomie zu verzichten, ausser bei ganz bestimmten Patienten wie z.B. solchen mit einer *Phlegmasia coerulea dolens*. Die SEG meint, dass die Ausnahme auf *jüngere Personen mit akuten ilio-femorale TVT, die einer kombinierten lokalen Lyse mit Thrombektomie zugänglich sind*, ausgedehnt werden kann (Grad 2C).

2.1.1 Alle Empfehlungen zur Behandlung der tiefen Venenthrombosen sollen für symptomatische proximale und distale TVT gelten. Die SEG meint, dass dieser Zusammenhang beim derzeitigen Stand der Literatur übertrieben ist, und dass es *zulässig ist, die Ausdehnung einer distalen Thrombose durch wiederholte Kompressions-Ultraschographie zu überwachen* (Grad 2C).

2.1.2.1 und 5.1.2 Die SEG meint, dass die Dauer der Antikoagulation nach einer ersten idiopathischen TVT- oder LE-Episode *mindestens 6 Monate* betragen soll (und nicht «mindestens 6–12 Monate»).

2.1.2.2 und 5.1.3 Die SEG meint, dass der Vorschlag (Grad 2A) einer zeitlich unbegrenzten Antikoagulation nach einer ersten idiopathischen TVT- oder LE-Episode nicht durch eine ausrei-

chende Datenlage untermauert ist und nur ausnahmsweise umgesetzt werden sollte.

2.1.4 und 5.1.5 Die SEG meint, dass bei Vorhandensein eines *Antiphospholipid-Antikörper-Syndroms die Antikoagulation fortgeführt werden soll bis zum dokumentierten Verschwinden dieser Antikörper über einen längeren Zeitraum* (Grad 2C).

2.1.6 und 5.1.7 Die SEG meint, dass der Vorschlag (Grad 2A) einer zeitlich unbegrenzten Antikoagulation nach zwei (oder mehreren) idiopathischen TVT- oder LE-Episoden nicht durch eine ausreichende Datenlage untermauert ist und nur ausnahmsweise umgesetzt werden sollte.

2.1.7 und 5.1.8 Die SEG meint, dass die dezierte Empfehlung (Grad 1A), in der Sekundärprophylaxe einer TVT/LE ein therapeutisches INR-Intervall zwischen 2 und 3 einem moderaten Antikoagulationsintervall (1,5 und 2 nach Ridker [2]) vorzuziehen, übertrieben war und Grad 2B sein sollte, da sie auf einer einzigen Studie beruht (Kearon et al. [3]), in der die Rate an schweren Blutungen unter INR 2-3 ungewöhnlich niedrig ist (siehe untenstehende Abbildung).

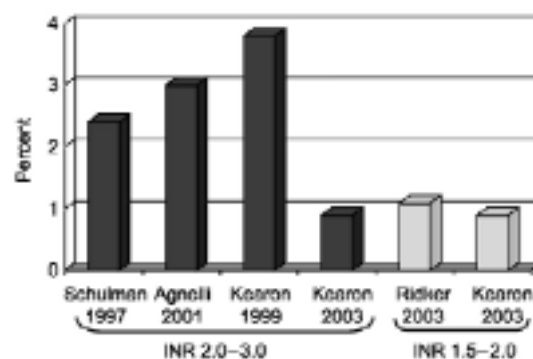


Abbildung 1.
(nach Ridker [4]).

Es ist zulässig, eine moderate Antikoagulation nach 6-12 Monaten klassischer Antikoagulation vorzuschlagen, wenn das Blutungsrisiko hoch erscheint und eine Fortführung der Antikoagulation notwendig ist. Nach Meinung der SEG hat diese Empfehlung den Grad 2B.

2.1.9 Die SEG meint, dass der Vorschlag (Grad 2C), die Ultraschographie-Untersuchungen zur Auffindung restlicher Thromben oder die Dosierung der D-Dimere zu wiederholen, heute unbe-

1 Büller HR, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. Chest 2004;126:401S-28S.

gründet ist, da die Ergebnisse dieser Untersuchungen keinen Einfluss auf die Behandlung des Patienten haben.

7.1.2 Die SEG meint, dass eine *spontane oberflächliche Phlebitis sehr wohl mit einem lokalen Gel und einem elastischen Stützstrumpf behandelt werden kann, wenn sie ausreichend entfernt (>10 cm) von einer Saphena-Krosse ist (Grad 2C).*

8.2.1, 8.3.1 und 8.3.2 Diese drei Absätze schlagen (Grad 2C) eine systemische oder lokale thrombolytische Therapie, eine chirurgische Thrombektomie oder die Einführung eines Cava-Filter in manchen ausgesuchten Fällen von TVT der oberen Extremität vor. *Die SEG meint, dass diese Empfehlungen nur ausnahmsweise in die Praxis umgesetzt werden sollten angesichts der an sich recht günstigen Prognose dieses Krankheitsbildes und des mit all diesen therapeutischen Methoden verbundenen Risikos (Grad 1C).*

8.4.1 Die SEG meint, dass der Vorschlag (Grad 2A) einer zeitlich unbegrenzten Antikoagulation nach einer ersten TVT-Episode der oberen Extremität nicht durch eine ausreichende Datenlage untermauert ist und nur ausnahmsweise umgesetzt werden sollte.

Fallbeispiel

Eine 78jährige Patientin, die möglicherweise schon eine LE bei einer Geburt vor 50 Jahren hatte, wird mit beidseitiger idiopathischer LE über 4 Lungensegmente (ohne wesentliche hämodynamische Auswirkungen ausser einer vorübergehenden Dysfunktion des rechten Ventrikels) hospitalisiert. Eine Kompressionssonographie zeigt eine TVT der linken V. poplitea. Eine limitierte Untersuchung ergibt ebensowenig wie die Anamnese einen Hinweis auf eine Krebserkrankung.

Gemäss Empfehlung 5.1.2 des 7. Konsensus der ACCP wird eine Antikoagulation für mindestens 6 Monate begonnen, doch da es sich um ein zweites Ereignis handelt, schlägt Empfehlung 5.1.3 eine zeitlich unbegrenzte Antikoagulation vor.

Sechs Monate nach dem Ereignis, als die Patientin nach einem Minimaltrauma ein grosses Hämatom am rechten Oberschenkel hatte (Hämoglobinabfall von 21 g/L) bei stabiler INR auf einem Niveau von 2,4, wurde die Frage

einer Fortführung der Antikoagulation folgendermassen erwogen:

- beide Ereignisse fanden in einem Abstand von 50 Jahren statt;
- die letzte LE war relativ ausgedehnt;
- es besteht eine residuelle proximale TVT des linken Unterschenkels;
- die Patientin hatte ein grosses Hämatom unter Antikoagulation, mit einer INR im klassischen therapeutischen Bereich.

Um das Blutungsrisiko zu senken und gleichzeitig eine gewisse antithrombotische Wirkung zu bewahren (siehe untenstehende Abbildung), wurde dann beschlossen, die Intensität der Antikoagulation auf ein Intervall von 1,5–2,0 zu reduzieren, zwar im Widerspruch zur Empfehlung 5.1.8, doch in Übereinstimmung mit der Einschätzung durch die Schweizer Gruppe aufgrund der Ergebnisse der PREVENT-Studie (Ridker et al. [2]).

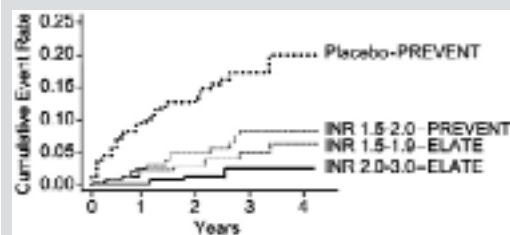


Abbildung 2.
(nach Ridker [4]).

Sechs Monate Später erleidet der Bruder der Patientin (73 Jahre) eine Hirnblutung unter oraler Antikoagulationsbehandlung (INR 3,2) wegen Vorhofflimmern. Er stirbt nach 5 Tagen. Die Patientin – sehr betroffen und auch in bezug auf ihr eigenes Risiko besorgt – wünscht, ihre eigene Antikoagulationstherapie zu beenden. Der behandelnde Arzt kommt dieser Bitte nach, da die Befürchtung der Patientin, dasselbe Schicksal wie ihr Bruder zu erleiden, seine eigenen Befürchtungen bezüglich einer LE bei weitem übersteigt.

Dieser Fall verdeutlicht die Schwierigkeit, ohne zu differenzieren allgemeine Empfehlungen zu befolgen, sowie die Notwendigkeit, das persönliche Erleben der Patienten in bezug auf die Risiken miteinzubeziehen, sofern es realistisch erscheint.

Literatur

- 1 Blättler W, Heller G, Largiader J, Savolainen H, Gloor B, Schmidli J. Combined regional thrombolysis and surgical thrombectomy for treatment of iliofemoral vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2004;40:620-5.
- 2 Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al. Long-term, low-intensity warfarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 2003;348:1425-34.

- 3 Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA. Extended Low-Intensity Anticoagulation for Thrombo-Embolic Investigators. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349:631-9.
- 4 Ridker PM. Long-term low-dose warfarin use is effective in the prevention of recurrent venous thromboembolism: yes. *J Thromb Haemost* 2004; 2:1034-7.

Kommentar zu: Kapitel 9. Antithrombotische Therapie bei Vorhofflimmern (VHF)¹

Experte: D. Shah

Co-Experten: L. Kappenberger, M. Pfisterer

Die ACCP-Guidelines stützen sich auf randomisierte klinische Studien sowie auf überzeugende Beobachtungsstudien. Die stärksten Evidenzbasierten Empfehlungen beziehen sich daher auf Fragestellungen, mit denen sich die jeweiligen Studien beschäftigten. Unvermeidlicherweise gibt es klinische Situationen und Szenarien, die mit den ACCP-Guidelines nicht abgedeckt werden; gerade auf solche Situationen geht die SEG im folgenden ein.

Orale Antikoagulantien

In den Studien, die in den Leitlinien zitiert werden, ist Warfarin das am häufigsten evaluierte orale Antikoagulans. Europaweit und in der Schweiz werden jedoch vorwiegend Sintrom® (Acenocumarol) und Marcoumar® (Phenprocoumon) eingesetzt. Aufgrund ihrer Pharmakokinetik unterscheiden sich diese Arzneimittel in den Dosierungsempfehlungen sowie in der Zeit bis zum Einsetzen und Abklingen des therapeutischen Effekts, ihre Wirkmechanismen sind jedoch mit dem von Warfarin identisch. Daher lassen sich die Leitlinien effektiv auch auf diese verwandten VKA extrapolieren.

Risikofaktoren

Frühere Schlaganfälle bzw. transitorische ischämische Attacken (TIA) sind anerkannte Hochrisikomarker für embolische Ereignisse. Eine positive Anamnese für arterielle Hypertonie, linksventrikuläre Insuffizienz oder Stauungsinsuffizienzepisoden, Alter >75 Jahre, rheumatische Herzkrankheit oder Herzklappenprothesen sind ebenfalls Hochrisikomarker (die Odds-Ratios lassen hier auf ein geringeres Risiko schliessen als bei Schlaganfall oder TIA in der Anamnese). Alter zwischen 65 und 75 Jahren, Diabetes mellitus und koronare Herzkrankheit gelten als Marker für ein moderates Risiko.

Die SEG meint: *Das Risiko eines embolischen Ereignisses steigt mit dem Lebensalter; allerdings lassen sich nur schwer spezifische Altersschwelen definieren; in unterschiedlichen Studien wurden abweichende Altersgrenzen verwendet. Die Olmsted County Database der Mayo Clinic*

gibt Hinweise darauf, dass das Risiko eines embolischen Ereignisses im Alter von <60 Jahren sehr selten ist, jedoch >60 Jahre stark ansteigt. Subjektiv signifikante echokardiographische Parameter (komplexe aortale Plaques, Dilatation des linken Vorhofs, intraatriale Thromben, spontaner Echoktrast, Dopplerparameter der atrialen Kontraktilität) sowie die Dauer des VHF können ebenfalls von Bedeutung sein, insbesondere bei Patienten ohne die oben erwähnten Risikofaktoren. Obwohl bei sichtbaren Thromben und dichtem Spontankontrast das Schlaganfallrisiko nachweislich um den Faktor 2–4 erhöht sein kann (ähnlich dem Risiko bei früherem Schlaganfall), besteht keinerlei Konsens darüber, ob echokardiographische Parameter als unabhängige Risikofaktoren zu betrachten sind. Andererseits ist bislang noch keine ordnungsgemässe und exakte Einschätzung der VHF-Problematik unternommen worden, was verständlicherweise diesbezügliche Analysen erschwert. Unklarheit besteht auch über die erforderliche Dauer der Rhythmusaufzeichnung. Ein 24stündiges Holter-Monitoring reicht wahrscheinlich nicht aus, und die technische Möglichkeit zur Rhythmusaufzeichnung über den Zeitraum von 48 Stunden hinaus war bis vor kurzem noch nicht gegeben. Mit der seit neuestem möglichen Rhythmusaufzeichnung über 7 Tage könnte hilfreiche Information gewonnen werden. Dennoch machen die Leitlinien keinen Unterschied zwischen paroxysmale und persistierendem VHF und suggerieren damit, dass Patienten mit paroxysmale VHF demselben Risiko ausgesetzt sind wie Patienten mit persistierendem oder permanentem VHF.

Orale Antikoagulation versus Kontrolle

Für die Wirksamkeit der OAK im Hinblick auf die Senkung der jährlichen Schlaganfallinzidenz ohne gleichzeitige signifikante Inzidenzerhöhung bei schweren Blutungen liegt eindeutige Evidenz vor. Die Gesamtmortalität und eine zusammengesetzte Ereignisrate lassen sich durch die OAK stark senken.

Die SEG meint: *Die zitierte Risikosenkung von 68% beruht auf einer Intention-to-Treat-Analyse (ITT). Wird die Analyse auf der Basis der tat-*

1 Singer DE, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Chest 2004;126:429S–56S.

sächlichen Behandlung (= Per-protocol-Analyse) durchgeführt, fällt die Risikoreduktion mit 85% noch stärker aus.

Aspirin versus Plazebo oder Kontrolle

Aus der verfügbaren Evidenz geht gegenüber der OAK eine viel geringere Risikosenkung hervor, insbesondere aufgrund grosser Konfidenzintervalle.

Die SEG meint: *Diese Ergebnisse sind möglicherweise Ausdruck des geringeren Effekts von Aspirin auf staseinduzierte Thromben im Vergleich zur Wirkung auf durch Artherosklerose induzierte Thromben. Die beobachtete Heterogenität der Ergebnisse in unterschiedlichen Studien könnte auch dem schwankenden Anteil atherothrombotischer Mechanismen beim ischämischen Schlaganfall zuzuschreiben sein.*

Orale Antikoagulation versus Aspirin

Im direkten Vergleich mit Aspirin bringen VKA laut Ergebnissen einer Metaanalyse mit 52% eine stärkere Risikosenkung.

Die SEG meint: *Die OAK ist assoziiert mit besserem Kurzzeitüberleben beim Schlaganfall. Dafür sprechen auch Daten aus einer Metaanalyse, wonach Aspirin gegen den Schlaganfall mit Invaliditätsfolge eine geringere Wirksamkeit aufweist als gegen Schlaganfälle insgesamt. Der Vorzug der VKA liegt in der präventiven Wirkung im Hinblick auf schwere Schlaganfälle, möglicherweise aufgrund einer höheren Wirksamkeit gegen die staseinduzierte Thrombose.*

OAK mit INR-optimierter Dosis versus OAK in fixer Dosierung und/oder bei niedrigem INR-Wert, mit oder ohne Aspirin

Eine weniger intensive OAK ist weit weniger effektiv als die OAK mit INR-optimierter Dosierung. Für die niedrig dosierte OAK in Kombination mit Aspirin liegt keine Evidenz im Hinblick auf synergistische Effekte vor; ebenso wenig gibt es Hinweise auf einen signifikanten Rückgang schwerer Hämorrhagien.

Orale Antikoagulation versus andere Thrombozytenaggregationshemmer

In der einzigen derzeit vorliegenden Studie wurden VKA mit Indobufen verglichen. Signifikante klinische Endpunkt-Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden dabei nicht festgestellt. Die SEG unterstreicht hier, dass die ACCP-Guidelines keine Anmerkung zur Wirksamkeit anderer

Wirkstoffe, z.B. Dipyridamol oder Thienopyridine alleine oder als Komponente einer Kombinationstherapie, enthalten. Dies erklärt sich durch den Mangel an einschlägigen Studien. Allerdings müssen solche Arzneimittel im Falle einer Aspirinunverträglichkeit auch in Ermangelung eindeutiger Evidenz in Erwägung gezogen werden.

Orale Antikoagulation alleine versus Kombination mit Thrombozytenaggregationshemmern

Aus dem eingeschränkten Datenmaterial geht hervor, dass eine Kombinationstherapie möglicherweise wirksamer ist als die ausschliessliche OAK.

Anmerkung der SEG: *Dies könnte bei Hochrisikopatienten eine effektive Strategie darstellen, z.B. bei Folgeinsult trotz angemessener monotherapeutischer OAK. Allerdings liegt dazu nur in begrenztem Umfang Evidenz vor.*

Empfehlungen

1.1.1 Patienten mit paroxysmalem, persistierendem oder permanentem VHF und einem oder mehreren Risikofaktoren bedürfen einer OAK mit einem Ziel-INR-Wert von 2,5 (Bereich 2 bis 3). Die SEG meint, *dass sich diese Empfehlung auf methodisch einwandfreie Evidenz für den eindeutigen Nutzen mit akzeptablen Kosten und Risiken dieser Behandlung stützt.*

1.1.2 Patienten mit VHF im Alter von 65 bis 75 Jahren ohne weitere Risikofaktoren sind entweder mit einem VKA (INR-Zielwert: 2,5; Bereich: 2–3) oder mit Aspirin 325 mg täglich zu behandeln.

Anmerkung der SEG: *Solche Patienten gelten als Gruppe mit mittlerem Risiko; dass hier den VKA gegenüber Aspirin der Vorzug gegeben wird, hängt möglicherweise allein von den Patientenvorlieben, von praktischen Erwägungen und/oder Kontraindikationen ab. Da es keine physiologische Rechtfertigung für diese Entscheidung gibt, könnte die zusätzliche Berücksichtigung anderer Risikofaktoren, wie etwa der echokardiographischen Parameter (z.B. Dilatation des linken Vorhofs, spontaner Echokontrast, Entleerungsgeschwindigkeit des linken Herzhofs.; siehe oben) und Dauer des VHF die weitere Stratifizierung in Untergruppen mit höherem und geringerem Risiko ermöglichen.*

1.1.3 Patienten mit VHF, die unter 65 Jahre alt sind, erhalten Aspirin 325 mg/d. Anmerkung der SEG: *Über die angemessene wirksame Aspirindosis liesse sich durchaus diskutieren; in verschiedenen Studien wurden Dosierungen zwischen 50 und 325 mg eingesetzt, wobei niedrigere Dosen weniger wirksam waren oder keine*

signifikante Wirkung brachten. Echokardiographische Parameter und das Muster des VHF könnten auch bei dieser Gruppe mit berücksichtigt werden, obgleich hierfür nur wenig Evidenz vorliegt. In der Schweiz wird in der Regel eine Dosis von 100 mg/d eingesetzt.

1.2 Patienten mit Vorhofflattern sind antithrombotisch genauso wie Patienten mit VHF zu behandeln.

Anmerkung der SEG: *Die Evidenz für diese Empfehlung ist nicht schlüssig. Patienten mit Vorhofflattern weisen häufige VHF-Episoden und Sinusrhythmus auf. Es wurde oft angenommen, dass beim Vorhofflattern aufgrund des organisierteren Rhythmus ein geringeres thromboembolisches Risiko bestünde; Ergebnisse von TEE-Studien deuten zudem darauf hin, dass die Vorhofkontraktilität besser erhalten bleibt als beim Vorhofflimmern. Da jedoch keine genaue Abschätzung möglich ist, wie lange das Vorhofflimmern beziehungsweise das Vorhofflattern vorlag, hält man es für ratsam, beim VHF von einem höheren Risiko auszugehen. Weitere Unbekannte sind der Typ des Vorhofflatterns oder ein geringes Herzzeitvolumen. Bei niedrigem Herzzeitvolumen bieten VKA möglicherweise einen besseren Schutz (z. B. bei Flattern nach Fontan- oder Senning-Operation).*

1.3.1 Patienten mit VHF und Mitralklappenstenose sind mit einem VKA zu behandeln (INR-Zielwert: 2,5; Bereich: 2–3). Hierbei handelt es sich um eine starke Empfehlung, die sich jedoch nur auf das in Beobachtungsstudien festgestellte hohe Risiko stützt.

1.3.2 Patienten mit VHF und Herzklappenprothesen sind ebenfalls mit einem VKA zu behandeln.

Anmerkung der SEG: *Je nach Prothesentyp, Lage und sonstigen Risikofaktoren (z.B. ein früheres Embolie-Ereignis) muss unter Umständen der INR-Zielwert (3) höher angesetzt werden und/oder es ist zusätzlich Aspirin zu verordnen.*

1.4 Bei Patienten mit postoperativ aufgetretenem VHF für >48 h nach Eingriff am offenen Herzen wird die OAK (INR-Zielwert: 2,5; Bereich: 2–3) empfohlen, sofern das Blutungsrisiko für akzeptabel erachtet wird.

Anmerkung der SEG: *Die Evidenz für diese Empfehlung stammt lediglich aus Beobachtungsstudien. Der Schwellenwert von 48 Stunden basiert nicht auf starker Evidenz; mit dieser Empfehlung wird eher die Wichtigkeit der VHF-Dauer als Risikomarker betont. Die Wahl zwischen den Antikoagulationsoptionen (UH, NMH oder VKA) richtete sich nach der Halbwertszeit, dem Einsetzen des biologischen Effektes und der Möglichkeit zur Überwachung der biologischen Wirksamkeit. Über die angemessene Dauer der Therapie nach Wiederherstellung des Sinusrhythmus besteht keine Klarheit; die ACCP-Guidelines empfehlen bis «mehrere Wochen» nach der Reversion in den normalen Sinusrhythmus fortzu-*

fahren. Die SEG ist der Meinung, dass eine mindestens dreimonatige Antikoagulation indiziert ist zwecks Überwachung und Sicherung des Sinusrhythmus.

2.1.1 Patienten mit VHF >48 h, bei denen eine pharmakologische oder elektrische Kardioversion (KV) vorgesehen ist, müssen über einen Zeitraum von drei Wochen vor der elektiven KV sowie über mindestens vier Wochen nach einer erfolgreichen KV einen VKA (INR-Zielwert: 2,5 ± 0,5) erhalten.

Anmerkung der SEG: *Diese Empfehlung stützt sich auf Beobachtungsstudien, aus denen eine so weitgreifende Wirksamkeit der OAK hervorgeht, dass die Möglichkeit, keine antikoagulative Behandlung zu verordnen, gar nicht in vergleichenden Studien geprüft wurde. Wie bereits erwähnt, liegt sowohl für den zeitlichen Schwellenwert von 48 h als auch für die vierwöchige Dauer der OAK nach der Wiederherstellung des Sinusrhythmus nur unzureichende Evidenz vor. Tatsächlich zeigte sich im Rhythmus-Kontrollarm der grossangelegten randomisierten Studie AFFIRM eine leicht höhere Schlaganfallinzidenz, wobei fast drei Viertel aller Schlaganfälle bei Patienten auftraten, die kein Warfarin erhielten oder einen INR-Wert < 2,0 aufwiesen. Der Prüfplan der AFFIRM-Studie (ebenso wie die entsprechenden Leitlinien für die Praxis) liess das Absetzen der Antikoagulation bei Patienten mit stabilisiertem Sinusrhythmus zu, und zwar aufgrund einer limitierten Evidenz (Symptome und EKG). Da die Dauer des atrialen «Stunning» von der Dauer des VHF abhängt und unter Umständen relativ lange Erholungszeiten erforderlich sind, meint die SEG, dass die OAK länger als vier Wochen fortgesetzt werden muss. Während dieser Zeit muss ein asymptomatisches rezidivierendes VHF gesucht werden. Sofern in bezug auf Hämorrhagien keine Kontraindikationen oder Risikofaktoren vorliegen, kann die Fortführung der OAK über drei Monate durchaus sinnvoll sein.*

2.1.2 Bei Patienten mit VHF von >48 h, die eine pharmakologische oder eine Elektro-KV erhalten, wird eine alternative Strategie mit verkürzter Präkardioversionsantikoagulation (Heparin i.v. mit angestrebter PTT von 60 Sekunden [Bereich: 50–70] oder mindestens 5 Tage Warfarin mit dem INR-Zielwert von 2,5 [Bereich: 2–3] zum Zeitpunkt der KV) sowie ein Screening mittels multiplaner TEE empfohlen. Werden keine Thromben gefunden, kann die Kardioversion durchgeführt werden. Nach erfolgreicher KV muss die OAK (bei gleichem INR-Zielwert) über mindestens vier Wochen fortgesetzt werden. Wird dagegen mittels TEE ein Thrombus festgestellt, sollte die KV zurückgestellt und die Antikoagulation unbefristet fortgesetzt werden. Vor einem erneuten KV zu einem späteren Zeitpunkt sollte noch einmal eine TEE durchgeführt werden.

Anmerkung der SEG: *Mit Blick auf den KV-versuch ist zwischen zwei TEE-Untersuchungen wahrscheinlich ein Intervall von vier Wochen angemessen. Die Antikoagulation darf nach erfolgreicher Kardioversion nicht zu früh abgesetzt werden. Die Evidenz zugunsten der Empfehlungen 8 und 9 ist stark, mit Ausnahme spezifischer Schwellenwerte – der 48-h-Schwelle vor Beginn der Antikoagulation und des Vorschlags, dass die OAK vier Wochen nach der erfolgreichen Kardioversion sicher abgesetzt werden könne.*

2.1.3 Bei Patienten mit Flimmerdauer <48 h wird die KV ohne Antikoagulation empfohlen. Allerdings sollte – sofern keine Kontraindikation vorliegt – sofort bei der Präsentation mit Heparin i.v. (PTT-Zielwert: 60 s ± 10 s) oder NMH (therapeutische Dosierung) begonnen werden.

Anmerkung der SEG: *Diese Empfehlung stützt sich lediglich auf Beobachtungsstudien. Zum weitergehenden Schutz vor möglichen vorbestehenden Thromben bei Patienten mit Risikofaktoren stellt ein TEE-geleiteter Ansatz eine sinnvolle Strategie dar.*

2.1.4 Im Falle einer Notkardioversion, bei der ein TEE-geleiteter Ansatz nicht möglich ist, sollte zum frühestmöglichen Zeitpunkt mit Heparin i.v. (PTT-Zielwert: 60 s ± 10 s) begonnen werden, gefolgt von einer OAK mit VKA (INR-Zielwert: 2,5 ± 0,5). Anmerkung der SEG: *Auch in diesem Fall wird in den ACCP-Guidelines vorgeschlagen, die OAK nach vier Wochen abzusetzen, sofern der Sinusrhythmus erfolgreich wiederhergestellt ist. Die SEG glaubt, dass der Zeitraum von vier Wochen unzureichend ist und stattdessen eine OAK von mindestens drei Monaten erforderlich ist. Bei erneut auftretendem VHF sollte die OAK (wahrscheinlich unbegrenzt) fortgesetzt werden. Wiederum stützt sich diese Empfehlung nur auf Evidenz basierend auf Beobachtungsstudien.*

2.1.5 Bei der KV von Patienten mit Vorhofflattern sollte der Einsatz der Antikoagulation genauso wie bei der KV im Falle von VHF erfolgen. Die Evidenz dazu leitet sich aus Beobachtungsstudien ab.

Anmerkungen der SEG: *In einer Umgebung, in der eine zuverlässige INR-Schätzung jederzeit möglich ist, dürfte die Einstellung der OAK innerhalb des Zielwertbereichs bei den meisten Patienten machbar sein. Wenn der INR-Wert <4,0 gehalten werden kann, ist das Blutungsrisiko möglicherweise gering genug für eine Indikationsausweitung der OAK. Auf diese Weise wird unter Umständen die zeitlich ausgedehntere Antikoagulation nach KV akzeptabler. Ähnlich könnte bei ausschliesslich paroxysmalem VHF (bei Patienten mit intermediärem Risiko) die OAK in Frage kommen. Neben der Stärke der Antikoagulation ist für die Beurteilung der Wirksamkeit einer OAK auch die Zeitdauer innerhalb des therapeutischen Bereichs von Bedeutung. Metaanalytisch wurde ermittelt, dass VHF-Patienten schätzungsweise während 62% der Be-*

handlungszeit innerhalb des therapeutischen Bereichs lagen, während 25% darunter und während 13% der Zeit darüber. Allerdings ist keine Korrelation mit der Inzidenz von embolischen Ereignissen oder Blutungen verfügbar. In einem Industrieland wie der Schweiz mit einer vergleichsweise hochbetagten Bevölkerung sind mehr evidenzbasierende Daten für die höchste Altersgruppe (>80 Jahre) erforderlich, da diese in den verfügbaren Studien häufig ausgeschlossen oder unterrepräsentiert ist.

Beim Aussetzen der OAK für bis zu zwei Wochen wegen eines bevorstehenden chirurgischen Eingriffs oder einer sonstigen interventionellen Massnahme wird von einem akzeptabel geringen Risiko ausgegangen; bei vielen Patienten mit multiplen Risikofaktoren trifft dies möglicherweise so nicht zu. Liegen mehrere und/oder schwere Risikofaktoren vor, könnten NMH oder UH das mit dem Aussetzen der OAK verbundene Risiko mildern.

Ob bei atrialen Tachykardien eine Antikoagulation erforderlich ist oder nicht, ist eine weitere ungelöste Frage. Sinnvoll könnte die Antikoagulation sein in Fällen, in denen ähnliche Frequenzen wie beim Vorhofflattern oder mehrere bzw. schwerwiegende Risikofaktoren vorliegen. Echokardiographische Befunde wie Spontankontrast und/oder langsamer Herzohrfluss können hier eine Entscheidungshilfe bieten.

In den Leitlinien werden keine Kriterien für das Absetzen der OAK spezifiziert. Das ist verständlich, da ja die einzigen bekannten Risikofaktoren von Bedeutung allesamt nicht modifizierbar sind und der natürliche Verlauf des VHF als nicht regressiv gilt. Im heutigen Zeitalter der interventionellen – sowohl perkutanen als auch chirurgischen – Elektrophysiologie trifft dies jedoch nicht mehr immer zu. Die chirurgische MAZE-Prozedur, Radiofrequenz-Ablation, und ihre vereinfachten Varianten auf der einen sowie die perkutane Pulmonalvenen-Isolation durch Radiofrequenzablation auf der anderen Seite werden mit zunehmendem Erfolg zur wirksamen Elimination des VHF eingesetzt. Angesichts der Vorhoffläsionen, die bei diesen Methoden entstehen, könnte zur Risikobewertung eine Beurteilung der mechanischen Vorhoffunktion hilfreich sein. Ob durch die VHF-Behebung das Embolierisiko vermindert oder gar eliminiert wird, ist momentan noch nicht geklärt. Zur Beantwortung dieser Frage sind grossangelegte Beobachtungsstudien erforderlich.

Fallbeispiel

Dieser 76jährigen Patientin wurde aufgrund einer rheumatischen Mitralklappenstenose eine Mitralklappenbioprothese implantiert. Intraoperativ wurde ausserdem wegen chronischem (permanentem) VHF eine Radiofre-

quenz-Ablation (MAZE-Prozedur) am linken Vorhof durchgeführt. Die Patientin hatte trotz OAK vor dem Eingriff bereits zwei zerebrovaskuläre embolische Ereignisse durchgemacht. Nach der Operation kam es zu anhaltendem Vorhofflattern, so dass eine elektrophysiologische Studie durchgeführt wurde, gefolgt von einer erfolgreichen Radiofrequenz-Katheterablation. Der Sinusrhythmus konnte über sechs Monate aufrechterhalten werden. Anschliessend kam es linksatrial erneut zum Flattern. Auch hier war die Ablation erfolgreich. Seit einem Jahr liegt nun ohne antiarrhythmische Therapie ein stabiler Sinusrhythmus vor; die OAK wurde fortgesetzt.

Der behandelnde Arzt fragte an, ob die OAK abgesetzt (und durch Clopidogrel substituiert) werden könne, nachdem ja die chirurgische Korrektur der Mitralklappenerkrankung erfolgt sei und ein stabiler Sinusrhythmus vorläge.

Die Anamnese der rheumatischen Mitralklappenerkrankung, die letztendlich die Implantation einer Prothese erforderlich machte, deutet mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit auf atriale Fibrose und Vernarbung hin, ein Zustand, der sich durch die intraoperative MAZE-Prozedur und die perkutane RF-Katheterablationen weiter verschlechtert haben dürfte. Darüber hinaus können die zerebro-

vaskulären Insulte im Vorfeld des Eingriffs als Hinweis auf ein hohes Risiko für weitere Ereignisse interpretiert werden, das durch die Operation wohl kaum vollständig eingedämmt werden konnte.

Zusätzliche Angaben zum Ausmass der Restarrhythmie und zur mechanischen Vorhoffunktion wurden erbeten. Die Rhythmusbeurteilung mittels Holter-EKG ergab multiple atriale Extrasystolen bei normalem Sinusrhythmus. Es wurde keine länger anhaltende Arrhythmie beobachtet.

Die transthorakale echokardiographische Untersuchung ergab eine linksatriale Dilatation und Hypokontraktilität. In der gepulsten Doppler-Analyse zeigte sich eine deutliche, aber verkleinerte A-Welle. Hinweise auf eine Funktionsstörung der Bioprothese konnten nicht ermittelt werden, die linksventrikuläre Funktion wurde als leicht vermindert eingestuft, bei einer Auswurffraktion von 50%.

Angesichts der verminderten mechanischen Vorhoffunktion, der Vorgeschichte mit chirurgischem Eingriff und Ablation sowie der beiden anamnestisch gesicherten zerebrovaskulären embolischen Ereignissen und des Alters der Patientin rechtfertigt das Restrisiko für embolische Ereignisse trotz des stabilen Sinusrhythmus die Fortsetzung der OAK.

Kommentar zu: Kapitel 10. Herzklappenerkrankung¹

Experte: E. Oechslin

Co-Experten: P. Trigo Trindade, W. A. Wuillemin

Die SEG meint: Die in diesem Kapitel abgegebenen Empfehlungen entsprechen grösstenteils unserer klinischen Praxis. Die Empfehlungen bezüglich Ziel-INR (2,5) bei Patienten mit einer St.-Jude-Medical-2-Flügelklappe in Aortenposition sowie die Applikation von Aspirin bei Patienten mit Mitralklappenprolaps und zerebrovaskulärem Ereignis (TIA, Insult) sind die einzigen Grad-1A-Empfehlungen, basierend auf randomisierten klinischen Studien. Bei den übrigen Empfehlungen überwiegt der Nutzen klar das Risiko. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist selten unklar.

Postrheumatisches Mitralvitium

1.0 Die SEG stimmt mit der Einschätzung für ein erhöhtes thromboembolisches Risiko in den folgenden Fällen überein: Auftreten von VHF oder Vorhofflattern, Alter >65 Jahre, Status nach einem thromboembolischen Ereignis, Thrombus im linken Vorhof, tiefes Herzminutenvolumen und hämodynamisch relevante (mittelschwer und schwere) Aorteninsuffizienz. *Im Gegensatz zu den ACCP-Guidelines 2004 muss nicht nur das VHF, sondern auch das Vorhofflattern als thromboembolisches Risiko erwähnt werden. Die Grösse des linken Vorhofes (indexiert auf die Körperoberfläche!) bleibt als Risikofaktor kontrovers, der obere Grenzwert ist empirisch.*

Postrheumatisches Mitralvitium mit VHF oder Status nach embolischer Komplikation

1.1.1. Bei diesen Patienten wird trotz fehlenden randomisierten Studien mit guter Evidenz die OAK (Ziel-INR 2,0–3,0) empfohlen (Grad 1C+).

1.1.2 Aufgrund der vorliegenden Studien wird die routinemässige Applikation eines Thrombozytenaggregationshemmers als Zusatz zur OAK nicht empfohlen (Grad 2C).

1.1.3 Wenn trotz OAK mit einem INR-Wert im therapeutischen Bereich thromboembolische Komplikationen auftreten, empfiehlt sich die zusätzliche Applikation von 100 mg Aspirin (Grad 1C). Weil in der Schweiz Dipyridamol wenig verwendet wird und Clopidogrel im kardiovaskulären Bereich etabliert ist, empfiehlt die SEG die Verabreichung von 75 mg Clopidogrel als Zusatz-

therapie, wenn Aspirin nicht appliziert werden kann.

Postrheumatisches Mitralvitium im Sinusrhythmus

1.2.1. Im Gegensatz zu den ACCP-Guidelines ist auf Empfehlung der SEG *wegen des hohen Rezidivrisikos bei Patienten im Sinusrhythmus, aber VHF oder Vorhofflattern in der Anamnese, die OAK gerechtfertigt (Grad 2C)*, insbesondere bei älteren Patienten (>65 Jahre) und bei deutlich dilatiertem linkem Vorhof (>30 mm/m² Körperoberfläche).

1.2.2 Bei Patienten in stabilem Sinusrhythmus und normal grossem linkem Vorhof (≤23 mm/m² Körperoberfläche) oder grenzwertig dilatiertem linken Vorhof (23 bis 30 mm/m²) ist eine antithrombotische Therapie nicht gerechtfertigt (Grad 2C).

Mitralvalvuloplastie

1.3.1. Wegen des erhöhten thrombotischen Risikos bei Patienten mit postrheumatischen Mitralvitien empfiehlt auch die SEG die prophylaktische OAK von Patienten in stabilem Sinusrhythmus und negativer Anamnese für thromboembolische Ereignisse, bei denen eine Mitralvalvuloplastie durchgeführt wird: Ziel INR 2,5 (± 0,5) *drei Wochen vor und vier Wochen nach der Mitralvalvuloplastie (Grad 2C).*

Mitralklappenprolaps

2.0.1 Der Mitralklappenprolaps ohne Risikokonstellation (VHF Vorhofflattern) ist keine Indikation für eine prophylaktische antithrombotische Therapie (Grad 1C).

2.0.2 und 2.0.3 *Die Kombination Mitralklappenprolaps und unklares, zerebrovaskuläres Ereignis (TIA oder Insult) entspricht einer Koinzidenz; diese Patienten werden auf Empfehlung der SEG nach den Empfehlungen in Kapitel 11 behandelt.*

¹ Salem DM, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease – native and prosthetic. Chest 2004;126:457S–82S.

Verkalkung des Mitralanulus

3.0.1. Die ACCP-Guidelines geben keine Empfehlungen für Patienten mit isolierter Verkalkung des Mitralanulus ohne embolisches Ereignis. Die SEG empfiehlt keine routinemässige OAK bei Patienten mit verkalktem Mitralanulus ohne zusätzliche Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse (Grad 2C). Bei valvulären Erkrankungen, insbesondere bei postrheumatischen Mitralklappen, assoziiert mit/ohne Risikofaktoren, kann die Verkalkung des Mitralanulus als zusätzliches thromboembolisches Risiko betrachtet werden und die Indikation für eine antithrombotische Therapie (Ziel-INR $2,5 \pm 0,5$) begünstigen.

Aortenklappenerkrankungen und Atherosklerose des Aortenbogens

4.0.1 Die Rolle der Thrombozytenaggregationshemmer bei valvulären, verkalkten oder nicht verkalkten Aortenklappen wird nicht besprochen. Auf Empfehlung der SEG sind valvuläre Aortenklappenerkrankungen ohne zusätzliches Risiko keine Indikation für eine antithrombotische Therapie (Thrombozytenaggregationshemmer oder OAK nur, wenn eine andere Indikation für eine entsprechende Therapie besteht, Grad 2C).

4.0.2 Bei der Risikostratifizierung bzw. Abklärung eines ischämischen Ereignisses muss nicht nur der Aortenbogen, sondern auch die Aorta ascendens als potenzielle Emboliequelle beurteilt werden. Die SEG unterstreicht:

- Nicht nur die Grösse der Aortenplaques, sondern vor allem deren Biologie und Vulnerabilität (keine Verkalkung!) bestimmen das thromboembolische Risiko. Wie die Biologie/Vulnerabilität im klinischen Alltag bestimmt wird, ist noch unklar. Ein grosser Vorbehalt besteht für die Bestimmung des Plaques-Durchmessers: Es bestehen methodische Vorbehalte bei der Bestimmung der Plaquesgrösse (keine Studie verwendete klare Definitionen zur Bestimmung der Plaquesgrösse).
- Bei der Indikationsstellung für eine antithrombotische Therapie müssen nicht nur die Aorta, sondern auch die extra- und intrakraniellen hirnversorgenden Arterien durch einen Experten beurteilt werden. Die Bedeutung von nicht stenosierenden, arteriosklerotischen Veränderungen in den hirnversorgenden Arterien als Quelle arterio-arterieller Embolien ist ungenügend untersucht und somit wahrscheinlich unterschätzt (wahrscheinlich werden zu viele zerebrovaskuläre Ereignisse der Aorta zugesprochen).
- Die neuroradiologische Differenzierung zwischen einem lakunären und nicht-lakunären Hirninfarkt ist essentiell in der Abklärung von Patienten mit einem zerebrovaskulären,

ischämischen Ereignis. Bei sehr vielen Patienten mit einer arteriellen Hypertonie und einem Diabetes mellitus ereignen sich lakunäre Hirninfarkte (Grösse <15 mm) auf dem Boden einer Mikroangiopathie. Die Befunde in der Aorta und die Indikation zur OAK müssen deshalb in einem breiteren Zusammenhang kritisch beurteilt werden: die Aortenplaques, insbesondere verkalkte Plaques, als mögliche Ursache eines zerebrovaskulären Ereignisses verlieren bei lakunären Infarkten an Bedeutung.

Empfehlung der SEG: Bei Patienten mit einem ischämischen zerebrovaskulären Ereignis werden neben der strikten Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren die Präventionsmassnahmen gemäss Kapitel 11 empfohlen. Das Primat der Diagnostik ist die Therapie bzw. die therapeutische Konsequenz. Die kardiovaskulären Abklärungen (z.B. transthorakales oder transösophageales Echokardiogramm) müssen bei Patienten >60 Jahre den therapeutischen Konsequenzen untergeordnet werden.

Mechanische Klappenprothesen

Das thromboembolische Risiko wird bestimmt durch: a) den Typ der Herzklappe (Kugelklappe $>$ Kippscheibenklappe $>$ Zweiflügelklappen); b) die Position (Trikuspidalposition $>$ Mitralposition $>$ Aortenposition) und c) die Anzahl von mechanischen Herzklappen. Bei der Risikostratifizierung müssen zusätzliche thromboembolische Faktoren berücksichtigt werden (VHF, Vorhofflattern, Alter des Patienten, Vorhofffgrösse, postrheumatische Klappenerkrankungen, usw.). Die OAK mit VKA ist unbestritten bei allen Patienten mit einer mechanischen Herzklappe (Grad 1C+). Die SEG unterstützt die ACCP-Guidelines bezüglich Antikoagulation von Patienten mit einer mechanischen Herzklappe:

5.1 Alle Patienten mit einer mechanischen Herzklappe müssen mit VKA antikoaguliert werden (Grad 1C+). Beim Einleiten der OAK soll überbrückend UH oder NMH so lange appliziert werden, bis ein therapeutische INR-Wert für 2 Tage erreicht wurde (Grad 2C).

5.2 Patienten mit einer St.-Jude-Medical-Klappe (2-Flügelklappe) in Aortenposition besitzen ein geringeres thromboembolisches Risiko; es wird ein Ziel-INR von $2,5 (\pm 0,5)$ empfohlen (Grad 1A).

5.3 Ein Ziel-INR von $3,0 (\pm 0,5)$ wird empfohlen für Patienten mit Kippscheiben-Klappen oder 2-Flügel-Klappen in Mitralposition sowie für alle Patienten mit mechanischen Klappen und zusätzlichen thromboembolischen Risikofaktoren (Grad 1C+).

5.4 Ein Ziel-INR von $2,5 (\pm 0,5)$ wird empfohlen für Patienten mit einer aortalen Carbo-Medics

2-Flügel-Prothese oder einer aortalen Medtronic-Hall Kippscheiben-Prothese (Grad 1C+).

5.5 Die SEG unterstützt die Empfehlungen der ACCP-2004-Guidelines, nimmt aber für die Vorhofdilatation und linksventrikuläre Auswurf-fraktion Richtwerte in die Empfehlungen mit auf. Bei Patienten mit einer mechanischen Herzklappe und zusätzlichen thromboembolischen Risikofaktoren (VHF, Vorhofflattern, Dilatation des linken Vorhofes von $>30 \text{ mm/m}^2$, linksventrikuläre Auswurf-fraktion $<35\%$ oder Verkürzungs-fraktion $<25\%$) wird neben dem Ziel-INR von $3,0 (\pm 0,5)$ die zusätzliche Applikation eines Thrombozytenaggregationshemmers in niedriger Dosierung (Aspirin 100 mg/d) empfohlen (Grad 1C+).

5.6.1 Die SEG empfiehlt einen höheren Ziel-INR ($3,0-3,5$) wegen des erhöhten thromboembolischen Risikos für Patienten mit einer Starr-Edwards-Klappe. Eine Alternative ist ein Ziel-INR von $3,0 (\pm 0,5)$ mit zusätzlicher Applikation eines Thrombozytenaggregationshemmers in niedriger Dosierung (Aspirin 100 mg/d ; Grad 2A). Bei Patienten mit thromboembolischen Ereignissen empfiehlt die SEG aber den höheren Ziel-INR von $3,5 (\pm 0,5)$, je nach Risiko ohne/mit Applikation eines Thrombozytenaggregationshemmers in niedriger Dosierung.

5.6.2 Wenn sich bei Patienten mit einer mechanischen Herzklappe trotz therapeutischem INR-Wert thromboembolische Komplikationen ereignen, empfiehlt sich ein höherer Ziel-INR-Wert ($3,0 \pm 0,5$), allenfalls kombiniert mit einem Thrombozytenaggregationshemmer in niedriger Dosierung (Grad 1C+).

5.7 Kontrollierte, prospektive Studien über die Verwendung von UF oder NMH bei Patienten mit mechanischen Herzklappen bestehen nicht, wenn die OAK unterbrochen werden muss. Die Pharmakokinetik spricht bei Unterbruch der OAK eher für die Verwendung von NMH (Grad 1C), insbesondere bei Patienten mit niedrigem thromboembolischem Risiko (2-Flügel-Klappenprothese in Aortenposition bei Patienten in Sinusrhythmus und normaler Auswurf-fraktion) (Grad 1C). Die SEG unterstreicht die korrekte, gewicht-adaptierte Applikation von NMH mit Bestimmung des Anti-Faktor-Xa-Spiegels. Sie unterstreicht auch die besondere Situation bei Schwangeren mit deutlich veränderter Gerinnungsphysiologie und erhöhtem thromboembolischem Risiko (siehe Kapitel 17). Die Dosis von NMH (appliziert alle 12 Stunden) muss wegen Änderung der Pharmakokinetik während der Schwangerschaft dem Anti-Faktor-Xa-Spiegel angepasst werden, wenn NMH appliziert werden sollte. Die Patienten müssen an einem Zentrum mit Einbezug der beteiligten Spezialisten betreut werden (multidisziplinäre Betreuung).

Biologische Herzklappen

Die Expertengruppe unterstützt die Empfehlungen der ACCP-Guidelines.

6.1.1 und 6.1.2 In den ersten drei Monaten nach der Implantation einer biologischen Herzklappe in Mitral- und Aortenposition empfiehlt sich die OAK mit einem Ziel-INR von $2,5 (\pm 0,5)$, Grad 1C). Bei Patienten mit einer biologischen Klappe in Aortenposition und einer Kontraindikation für eine OAK besteht als Alternative die orale Applikation von 100 mg Aspirin (Grad 1C) oder die subkutane Applikation von NMH in halbtherapeutischer Dosierung.

6.1.3 Die SEG unterstützt die ACCP-Guidelines: Applikation von UH oder NMH bis 2 Tage nach Erreichen des therapeutischen INR-Wertes (Grad 2C).

6.1.4 und 6.1.5 Bei Patienten mit Status nach einem thromboembolischen Ereignis oder Thrombus im linken Vorhofsohr zum Zeitpunkt der Operation wird die OAK empfohlen (Grad 1C). Die SEG empfiehlt einen Ziel-INR von $2,5 (\pm 0,5)$ während 6–12 Monaten. Wenn das Absetzen der OAK in Betracht gezogen wird, sollte die Durchführung einer transösophagealen Echokardiographie erwogen werden.

6.2.1 und 6.2.2 Die SEG unterstützt die Empfehlungen: OAK (Ziel-INR $2,5$, Grad 1C+) bei Vorhofflattern/VHF oder anderen Risikofaktoren für thromboembolische Komplikationen; Thrombozytenaggregationshemmer in niedriger Dosierung bei den übrigen Patienten (Grad 1C+).

Bakterielle Endokarditis und abakterielle, thrombotische Endokarditis

Einerseits muss zwischen Endokarditis einer nativen, biologischen oder mechanischen Herzklappe unterschieden werden, andererseits müssen bei der Risikostratifizierung auch andere Risikofaktoren berücksichtigt werden (z.B. VHF, Vorhofflattern). Bei Patienten mit Endokarditis einer nativen oder biologischen Herzklappe ist die OAK wegen des erhöhten Risikos von intrakraniellen Blutungen nicht gerechtfertigt.

7.0.1 Die SEG unterstützt die Empfehlung der ACCP-Guidelines, die OAK bei Patienten mit mechanischen Herzklappen fortzuführen (Grad 2C).

7.0.2 Bei abakterieller, thrombotischer Endokarditis und thromboembolischen Komplikationen gibt die SEG nach der Akuttherapie mit UH (in therapeutischer Dosierung) der subkutanen Applikation von NMH den Vorzug (Grad 1C).

7.0.3 Die Applikation von UH und NMH in therapeutischer Dosierung muss differenziert mit Einbezug des Krankheitsstadiums beurteilt werden. Bei allen Patienten mit einem fortgeschrittenen malignen Tumor oder einer anderen fortgeschrittenen Erkrankung empfiehlt die SEG

nicht generell eine antithrombotische Therapie in therapeutischer Dosierung. Die Indikation und das Ausmass der antithrombotischen Therapie muss individuell dem Krankheitsstadium, der Lebenserwartung und Lebensqualität des Patienten angepasst werden.

Unterbruch der oralen Antikoagulation vor einem chirurgischen Eingriff

Kontrollierte Studien über das optimale, perioperative Management der OAK bestehen nicht, weshalb die Behandlungsstrategien kontrovers sind und die ACCP-Guidelines 2004 keine Empfehlungen machen. Das Blutungs- und Thromboemboliserisiko (Art des Eingriffes, Lokalisation und Typ der Herzklappe, Herzrhythmus, usw.) müssen vor der Wahl des Managements (UH, NMH) vorsichtig gewichtet werden. *Aufgrund der besseren Pharmakokinetik von NMH empfiehlt die SEG bei niedrigem thromboembolischem Risiko (z.B. 2-Flügel-Klappenprothese in Aortenposition, Sinusrhythmus, normale Auswurfraction), die Applikation von NMH, sobald der INR-Wert <2,0 beträgt. Bei Patienten mit hohem thromboembolischem Risiko (z.B. mechanische Herzklappen in Mitralsposition, Vorhofflimmern) empfiehlt sich die Applikation von UH in therapeutischer Dosierung, sobald der INR <2,5 liegt. Die Dosis von NMH muss dem Gewicht des Patienten angepasst werden. Sechs Stunden nach dem Eingriff oder später – je nach Blutungsrisiko – soll wieder Heparin verabreicht werden. Diese schwierigen Entscheide müssen mit Einbezug der beteiligten Spezialisten gefällt werden (multidisziplinäre Betreuung).*

Fallbeispiel

Eine 74jährige Frau wird wegen einer Pyelonephritis hospitalisiert. Bei der Eintrittsuntersuchung finden sich bei der kardiopulmonal beschwerdefreien Patientin ein tachykardes VHF, ein lauter 1. Herzton sowie ein 2/6-lautes, tieffrequentes Diastolikum über der Herzspitze. Kurz nach Spitaleintritt erleidet sie einen embolischen Verschluss der A. femoralis links. Die Doppler-Echokardiographie zeigte ein postrheumatisches kombiniertes, partiell verkalktes Mitralklappenverschluss mit massiv verdickten Segeln, die mit den Papillarmuskeln adhären waren. Der mittlere diastolische Druckgradient errechnet sich auf 7,3 mm Hg (bei einer Herzfrequenz von 60 Schlägen pro Minuten), die Mitralsuffizienz ist leicht. Mehrere flottierende Thromben im linken Vorhof und im linken Vorhofsohr fanden sich im transoesophagealem Echokardiogramm als Ursache für die Embolie.

Diese 74jährige Frau besitzt ein sehr hohes Risiko für ein erneutes thromboembolisches Ereignis:

- postrheumatisches Mitralklappenverschluss;
- Vorhofflimmern;
- höheres Alter.

Aufgrund der Empfehlungen (Punkt 1.1) wird UH in therapeutischer Dosierung appliziert, überlappend wird die OAK begonnen (Ziel-INR 2,5). Zwei Tage nach Erreichen des therapeutischen INR-Wertes wurde Heparin sistiert. Im Verlauf traten keine thromboembolischen Komplikationen mehr auf.

Kommentar zu: Kapitel 11. Antithrombotische und thrombolytische Therapie bei ischämischem Schlaganfall¹

Experte: J. Bogousslavsky²

Co-Experten: H. Mattle, M. Righini

Die Behandlung des akuten Schlaganfalls erfordert eine adäquate Beurteilung des Patientenstatus anhand klinischer Untersuchungen und bildgebender neuroradiologischer Verfahren. Die korrekte Erkennung der verschiedenen Subtypen des ischämischen zerebralen Insults (Mikroangiopathie, kardioembolisch, Atherosklerose grosser Arterien, kryptogen) hat unter Umständen wesentliche Auswirkungen auf die akute sowie die Langzeitbehandlung des Patienten. Es mehren sich die Hinweise darauf, dass Thrombolytika hauptsächlich in den ersten drei Stunden nach dem Insult wirksam sind, eine Erkenntnis, die zu einer einschneidenden Neubewertung dieser Erkrankung geführt hat; sie gilt nun als zeitkritischer Notfall.

Betrachten wir einmal die folgenden klinischen Fälle (Behandlungsvorschläge für den jeweiligen Fall finden sich am Ende des vorliegenden Kapitels).

Fallbeispiel 1

Ein 67jähriger Patient mit vorbestehender Hypertonie wird nach akutem Einsetzen einer rechtsseitigen Hemiplegie mit hemisensorischen Funktionsausfällen, einhergehend mit globaler Aphasie, homonymer Hemianopsie rechts und Augenabweichung links, in die Notaufnahme gebracht. Der Patient ist somnolent und weist Blutdruckwerte von 180/110 mm Hg sowie eine unregelmässige Herzfrequenz von 110/min auf. Sein Score auf der Schlaganfallskala der National Institutes of Health (NIHSS) liegt bei 25 Punkten. In der einfachen CT zeigt sich links ein hyperdenser Bereich an der Arteria cerebri media; das EKG bestätigt den Verdacht auf Vorhofflimmern. Der Patient ist unter laufender Behandlung mit Aspirin und einem Antihypertonicum.

Wie sollte, gemäss der Empfehlungen, bei diesem Patienten in Abhängigkeit von nachstehend genannten Zeitfenstern vorgegangen werden:

- Bei Einlieferung 2 Stunden nach dem Schlaganfall?
- Vier Stunden danach?
- Und nach 6 Stunden?

Fallbeispiel 2

Eine 20jährige Patientin ohne Vorerkrankung wird 4 Stunden nach dem akuten Einsetzen von inkohärentem Sprechen in die Notaufnahme gebracht. Ihre Familienangehörigen geben an, die Patientin habe in der vorausgegangenen Woche über ungewöhnliche Kopfschmerzen geklagt. In der klinischen Untersuchung zeigen sich eine moderate sensorische Aphasie, eine rechtsseitige obere Quadrantenanopsie sowie ein leichtes faziobrachiales sensorisches Defizit. Die Patientin nimmt derzeit nur orale Kontrazeptiva ein. Die einfache CT zeigt eine akute Hämorrhagie im linken Schläfenlappen, die CT-Angiographie bestätigt rechtsseitig eine Thrombose des lateralen Sinus.

Welche antithrombotische Behandlung wird in diesem Fall empfohlen?

Thrombolyse bei akutem ischämischem Schlaganfall (AIS)

1.1 rt-PA i.v. bei AIS innerhalb von 3 h nach Einsetzen der Symptome

1.1.1 Bei in Frage kommenden Patienten empfehlen wir rt-PA i.v. in der Dosierung 0,9 mg/kg (maximal 90 mg). Die Verabreichung erfolgt mit einem initialen Bolus von 10% der Gesamtdosis, der Rest wird über den Zeitraum von 60 Minuten infundiert. Die Empfehlung gilt für einen Behandlungsbeginn innerhalb von 3 h nach dem klar definierten Zeitpunkt des Einsetzens der Symptome (Grad 1A).

1.1.2 Bei Patienten mit ausgedehntem (mehr als ein Drittel der A. cerebri media umfassenden) und eindeutig bestimmtem hypodensem Areal im CT wird die Thrombolyse nicht empfohlen (Grad 1B).

1.2 rt-PA i.v. bei AIS zwischen 3 und 6 h nach Einsetzen der Symptome: Bei nicht ausgewählten Patienten mit AIS und mehr als 3 h, aber weniger als 6 h zurückliegendem Symptomeintritt schlägt die ACCP-Expertengruppe vor, nicht intravenös mit rt-PA zu behandeln (Grad 2A).

1.3 Streptokinase i.v. bei AIS zwischen 0 h und 6 h nach Einsetzen der Symptome: Bei Pa-

1 Albers GW, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest* 2004;126:S483–512.

2 unter Mitarbeit von Daniel C. Bezerra, Département de Neurologie, CHUV, Lausanne

tienten mit AIS wird der Einsatz von Streptokinase nicht empfohlen (Grad 1A).

1.4 Intraarterielle Thrombolyse bei AIS

1.4.1 Bei Patienten mit angiographisch gesicherter Okklusion der Arteria cerebri media ohne Anzeichen eines schwereren frühen Infarkts in der Eingangs-CT, bei denen innerhalb von 6 h nach Einsetzen der Symptome die Behandlung möglich ist, schlägt die ACCP-Expertengruppe die intraarterielle Thrombolyse mit Prourokinase oder rt-PA vor (Grad 2B).

1.4.2 Bei Patienten mit akuter Basilarthrombose ohne schwerere CT/MRT-Hinweise auf einen Infarkt schlägt die ACCP-Expertengruppe die intraarterielle Thrombolyse mit Prourokinase oder rt-PA vor (Grad 2C).

AIS: nicht für die Thrombolyse in Frage kommende Patienten

2.1 Antikoagulantien zur Beeinflussung des klinischen Endpunktes bei Patienten mit akutem Schlaganfall, bei denen eine Thrombolyse nicht in Frage kommt: Bei Patienten mit AIS schlägt die ACCP-Expertengruppe vor, von der Antikoagulation bei voller Dosierung mit i.v. UH, subkutanen bzw. NMH oder Heparinoiden abzusehen (Grade 2B).

2.2 Thrombozytenfunktionshemmer zur Outcome-Beeinflussung bei Patienten mit akutem Schlaganfall, bei denen eine Thrombolyse nicht in Frage kommt: Bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall, die keine Thrombolyse erhalten, empfiehlt die ACCP-Expertengruppe die frühzeitige Einleitung einer Aspirinbehandlung mit 160 bis 325 mg/d (Grad 1A).

2.3 Antithrombotische Therapie zur Prävention von TVT und LE bei AIS

2.3.1 Bei Patienten, die nach akutem Schlaganfall nur eingeschränkt mobil sind, empfiehlt die ACCP-Expertengruppe die prophylaktische subkutane Behandlung mit niedrig dosiertem UH, mit NMH oder Heparinoiden (Grad 1B).

Die SEG meint: Nach einer Thrombolyse ist die Gabe von niedrig dosiertem UH über einen Zeitraum von 24 Stunden einzuschränken. Niedrig dosiertes UH kann unbedenklich in Kombination mit Aspirin verabreicht werden.

2.3.2 Bei Patienten mit Kontraindikationen für Antikoagulantien empfiehlt die ACCP-Expertengruppe die intermittierende pneumatische Kompression oder die Verwendung von Kompressionsstrümpfen (Grad 1C).

TVT/LE-Prophylaxe bei Patienten mit intrakranieller Blutung (ICH)

3.1 Heparin zur TVT/LE-Prophylaxe bei Patienten mit ICH. Bei Patienten mit akuter ICH empfiehlt die ACCP-Expertengruppe zur Prävention

von TVT und LE zunächst die intermittierende pneumatische Kompression (Grad 1C+). Bei zustandsstabilen Patienten schlägt sie bereits am zweiten Tag nach Einsetzen der Hämorrhagie die Einleitung einer Behandlung mit niedrig dosiertem subkutanem Heparin vor (Grad 2C).

Sekundärprävention von Schlaganfall/TIA

4.1 Prävention von zerebralen ischämischen Ereignissen bei Patienten mit TIA bzw. Schlaganfall nicht kardioembolischer Genese:

Thrombozytenfunktionshemmer versus Placebo bzw. versus alternative Thrombozytenfunktionshemmer

4.1.1 Bei Patienten, die einen Schlaganfall bzw. eine TIA nicht kardioembolischer Genese erlitten haben (z.B. atherothrombotisch, lakunär oder kryptogen), empfiehlt die ACCP-Expertengruppe die Therapie mit einem Thrombozytenfunktionshemmer (Grad 1A). Aspirin in der Dosierung von 50 bis 325 mg täglich, die Kombination von Aspirin 25 mg und Retard-Dipyridamol 200 mg zweimal täglich oder Clopidogrel 75 mg täglich sind allesamt akzeptable Optionen für die Initialtherapie.

4.1.2 Bei Patienten, die Aspirin erhalten und bei denen ein moderates bis hohes Risiko für Blutungskomplikationen besteht, empfiehlt die ACCP-Expertengruppe niedrig dosiertes Aspirin (50 bis 100 mg/d) (Grad 1C+).

4.1.3 Bei Patienten nach Schlaganfall bzw. TIA nicht kardioembolischer Genese schlägt die ACCP-Expertengruppe vor, der Kombination von Aspirin und Retard-Dipyridamol 25/200 mg zweimal täglich gegenüber Aspirin alleine (Grad 2A) sowie Clopidogrel gegenüber Aspirin (Grad 2B) den Vorzug zu geben.

Die SEG kommentiert hier zugrunde liegende Werte und Präferenzen: Mit dieser Empfehlung, entweder die Kombination von Aspirin mit Retard-Dipyridamol oder aber Clopidogrel der alleinigen Aspirinbehandlung vorzuziehen, wird relativ grosses Gewicht auf eine geringe Senkung des absoluten Risikos bei der Schlaganfallinzidenz und relativ wenig Gewicht auf die Minimierung der Arzneimittelkosten gelegt.

4.1.4 Bei Patienten mit Aspirinallergie empfiehlt die ACCP-Expertengruppe Clopidogrel (Grad 1C+).

4.1.5 Bei Patienten nach Schlaganfall oder TIA lautet die Empfehlung der ACCP-Expertengruppe gegen die Kombination von Clopidogrel und Aspirin (Grad 1A).

4.2 Prävention nicht kardioembolischer zerebraler ischämischer Ereignisse: orale Antikoagulantien

4.2.1 Bei den meisten Patienten mit Schlaganfall bzw. TIA nicht kardioembolischer Genese empfiehlt die ACCP-Expertengruppe, Thrombozyten-

funktionshemmer der OAK vorzuziehen (Grad 1A).

4.2.2 Bei Patienten mit nicht kardioembolischem Schlaganfall und gut dokumentierten prothrombotischen Störungen schlägt die ACCP-Expertengruppe vor, die OAK den Thrombozytenfunktionshemmern vorzuziehen (Grad 2C).

4.3 Prävention von zerebralen ischämischen Ereignissen bei Patienten, die sich einer Carotis-Endarteriektomie unterziehen: Thrombozytenfunktionshemmer: Bei Patienten, die sich einer Carotis-Endarteriektomie unterziehen, empfiehlt die ACCP-Expertengruppe vor und nach dem Eingriff Aspirin (81 bis 325 mg/d) (Grad 1A).

4.4 Prävention kardioembolischer zerebraler ischämischer Ereignisse

4.4.1 Patienten mit Schlaganfall und zugrunde liegendem Vorhofflimmern: Antikoagulation. Bei VHF-Patienten mit frischem Schlaganfall bzw. frischer TIA empfiehlt die ACCP-Expertengruppe die langfristige OAK (INR-Zielwert: $2,5 \pm 0,5$, Grad 1A).

4.4.2 Patienten mit Schlaganfall und zugrunde liegendem Vorhofflimmern: Thrombozytenfunktionshemmer. Bei Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall, bei denen Kontraindikationen gegen die Antikoagulation bestehen, wird Aspirin empfohlen (Grad 1A).

4.4.4 Patienten mit Aortenatherom: Bei Schlaganfall-Patienten mit atherosklerotischen Aortenläsionen wird empfohlen, der Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern gegenüber der Möglichkeit gar keiner Therapie den Vorzug zu geben (Grad 1C+). Bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall in Zusammenhang mit mobilen Thromben im Aortenbogen wird entweder die OAK oder eine Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern vorgeschlagen (Grad 2C).

4.4.5 Patienten mit PFO. Bei Patienten mit kryptogenem ischämischen zerebralem Insult und PFO wird empfohlen, der Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern gegenüber keiner Therapie den Vorzug zu geben (Grad 1C+) und vorgeschlagen, die Therapie mit Thrombozytenhemmern einer Warfarinbehandlung vorzuziehen (Grad 2A). *Anmerkung der SEG: Liegen bei einem Patienten Hinweise auf eine TVT vor, empfiehlt die SEG die OAK.*

4.4.6 Valvuläre «Strands» und Mitralklappenprolaps. Bei Patienten mit valvulären «Strands» oder Mitralklappenprolaps und positiver Anamnese für eine TIA oder einen Schlaganfall wird die Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern empfohlen (Grad 1C+).

Hirnvenen- und Sinusthrombosen (SVT)

5.1 Bei Patienten mit Hirnvenen- und Sinusthrombosen wird empfohlen, UH (Grad 1B) oder NMH (Grad 1B) gegenüber keiner antikoagulati-

ven Behandlung während der akuten Phase den Vorzug zu geben, auch wenn ein hämorrhagischer Infarkt vorliegt.

Bei diesen Patienten wird empfohlen, die Verabreichung von VKA über 3 bis 6 Monate (INR-Zielwert: $2,5 \pm 0,5$, Grad 1C) fortzusetzen.

Behandlungsvorschläge

Fallbeispiel 1

Der Patient wird intravenös mit rt-PA behandelt, sofern keine Kontraindikationen bestehen [4]. Obwohl der erhöhte NIHSS-Score mit einem höheren Risiko für symptomatische ICH assoziiert sein könnte und die Prognose ungünstig ist, kann der Patient von dieser Behandlung profitieren [5]. Im Anschluss an die rtPA-Gabe dürfen über einen Zeitraum von 24 Stunden kein Aspirin und keine Antikoagulantien verabreicht werden.

Optional kann bei angiographisch gesichertem Verschluss der Arteria cerebri media (M1- oder M2-Verschluss) auch die lokale Thrombolyse in Erwägung gezogen werden.

Sind bei der Einlieferung des Patienten bereits mehr als 3 Stunden, aber weniger als 6 Stunden seit dem Einsetzen des Schlaganfalls verstrichen, ist dies ebenfalls die Therapie der Wahl.

Wird der Patient dagegen erst nach Ablauf eines Zeitraums von 6 Stunden nach dem Schlaganfall eingeliefert, sind Aspirin in der Dosierung 160–300 mg/d und niedrig dosiertes Heparin oder ein NMH angezeigt. Ein Nutzen der Antikoagulation bei voller Dosis konnte bei Patienten mit VHF und akutem kardioembolischem Schlaganfall bislang nicht nachgewiesen werden, da die Anzahl der verhinderten ischämischen Rezidivereignisse durch das erhöhte Blutungsrisiko kompensiert wird. Tatsächlich scheint dies am deutlichsten zu sein bei Patienten mit ausgedehnten Schlaganfällen.

Schliesslich ist unter Berücksichtigung der gestellten Diagnose auf VHF der Einsatz von OAK zur Schlaganfall-Sekundärprävention ratsam. Diese Therapie ist mit einem INR-Zielwert zwischen 2 und 3 in einer stabileren Phase nach dem Schlaganfall einzuleiten (nach einigen Tagen bis Wochen, je nach Ergebnis der klinischen und bildgebenden Untersuchungen).

Fallbeispiel 2

Trotz des venösen hämorrhagischen Infarkts muss die Patientin einige Tage lang intravenös mit UH oder einem NMH behandelt werden. Sie sollte möglichst 3 bis 6 Monate lang eine OAK erhalten.

Kommentar zu: Kapitel 12. Antithrombotische Therapie bei Koronararterienerkrankung¹

Experte: F. Mach

Co-Experten: H. J. Beer, T. F. Lüscher

Alle in diesem Kapitel gemachten Empfehlungsvorschläge basieren auf stichhaltigen Daten aus grossangelegten klinischen Studien. Die SEG stimmte diesen Empfehlungen zu, mit einigen wenigen Modifikationen, die nachfolgend *kursiv* gedruckt sind.

Akute Behandlung des akuten Koronarsyndroms (ACS) ohne ST-Streckenhebung

1.1 Thrombozytenfunktionshemmung

1.1.1 Aspirin

1.1.1 In der Schweiz erfolgt bei ACS ohne ST-Strecken-Hebung die erste Aspirin-verabreichung, bei der es sich um nicht retardiertes Aspirin handeln sollte, häufig intravenös mit einer Dosis von 500 mg. Nebenwirkungen sind bei dieser Dosis zwar nicht bekannt, doch ist Aspirin i.v. teurer als orales Aspirin. Durch Aspirin i.v. werden die Thrombozyten unmittelbar inhibiert, bei oraler Gabe von Aspirin (unretardiert) werden diese nach einigen Minuten gehemmt. Die meisten Daten, die den starken Nutzen der frühzeitigen Aspiringabe beim ACS ohne ST-Hebung belegen, stammen aus Untersuchungen mit oralen Dosen zwischen 75 und 325 mg. *Daher empfiehlt die SEG «... die sofortige Verabreichung von ASS (75–325 mg oral) und anschliessend täglich ASS oral (75–162 mg) ohne zeitliche Begrenzung (Grad 1A).»*

1.1.2 Thienopyridine

1.1.2.2 Zur Präzisierung schlägt die SEG folgende Ergänzung vor: «... sofortige Verabreichung von Clopidogrel als Bolus (300 mg oral), gefolgt von ...»

1.1.2.3 Die SEG schliesst sich dieser Empfehlung an, da klinische Studien keinen eindeutigen Nutzen (lediglich einen schwachen Trend) zugunsten der frühzeitigen Clopidogrelbehandlung vor PCI belegt haben. Folgenden Satz würde die SEG gerne mit in die Empfehlung aufnehmen: «Aufgrund der wenigen einschlägigen klinischen Studien und des Blutungsrisikos wird der Empfehlung der Grad 2A zugeteilt.»

1.1.4 GP-IIb/IIIa-Antagonisten

1.1.4.1 Im Hinblick auf die meisten neueren Stu-

dien zu GP-IIb/IIIa-Antagonisten schlägt die SEG folgende Ergänzung vor: «... Eptifibatide oder Tirofiban als Erstbehandlung (frühzeitig), unabhängig davon, ob eine PCI innerhalb von 24 Stunden vorgesehen ist oder nicht, zusätzlich zur Behandlung mit ...»

Post-MI und post-ACS

2.1 Plättchenaggregationshemmer

2.1.2 In der Schweiz wird Aspirin zur Sekundärprävention meist in der Dosierung von 100 mg täglich verordnet. Daher schlägt die SEG folgende kleine Abänderung vor: «... allerdings empfehlen wir Aspirin in niedrigerer Dosierung (75 mg) (Grad 1C+).»

2.1.3 Im Falle einer Kontraindikation für Aspirin schlägt die SEG vor, stets denselben Wortlaut zu verwenden (sollte auf das Leitlinienkapitel zutreffen). Der Patient muss auf eine mögliche Aspirin-Unverträglichkeit hin befragt werden; in Fällen, in denen aber keine eindeutigen allergischen Reaktionen dokumentiert sind, sollte Aspirin dennoch verabreicht werden. Daher schlagen wir wie in der Empfehlung zu den Thienopyridinen (1.1.2) folgende Änderung vor: «Bei Patienten mit ASS-Allergie empfehlen wir die zeitlich unbegrenzte Verabreichung von Clopidogrel (75 mg täglich) (Grad 1A).»

2.3 Vergleich der Plättchenaggregationshemmer- und Antikoagulanzen-Therapie und/oder Kombination von Aspirin und Warfarin

2.3.1 In der Schweiz erhalten Hochrisikopatienten ebenso wie Patienten mit geringem Risiko nach Myokardinfarkt nur selten eine Behandlung mit VKA alleine oder in Kombination mit Aspirin.

2.3.2 Tatsächlich scheint die hoch dosierte Behandlung mit VKA auf einen INR-Zielwert von 3,5 (\pm 0,5) auch in Einrichtungen mit zuverlässiger INR-Überwachung kaum empfehlenswert. Daher empfiehlt die SEG nicht routinemässig die langfristige Kombination von Warfarin und Aspirin, wenn anderweitig keine Indikation dafür besteht. Daher wird folgende Änderung vorgeschlagen: «... *nach MI empfehlen wir aufgrund der wenigen einschlägigen klinischen Studien und aufgrund des Blutungsrisikos nicht die lang-*

¹ Harrington RA, et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease. Chest 2004;126:513S–48S.

fristige, intensive Behandlung mit VKA (INR-Zielwert $3,5 \pm 0,5$), weder ohne gleichzeitige Verabreichung von Aspirin noch mit Aspirin in mittlerer Dosierung (Grad 2B)».

2.3.3 Kleine Abänderung im letzten Satz mit folgendem Vorschlag: «... niedrig dosiertes Aspirin ≤ 100 mg täglich) über mindestens 3 Monate nach dem Myokardinfarkt (Grad 2A).»

Stauungsinsuffizienz mit und ohne Koronararterienerkrankung

Zur Vermeidung von Fehlinterpretationen bei Patienten mit und ohne Koronararterienerkrankung schlägt die SEG vor, ohne Änderung des Wortlauts die Empfehlungen 4.1.1 (Grad 1B) und 4.1.2 (Grad 1C+) in der Reihenfolge zu vertauschen.

Primärprävention: Aspirin, VKA oder beides

5.1.1 Das in dieser Empfehlung erwähnte Risiko eines Koronarereignisses basiert auf dem Framingham-Modell (vgl. [1]), das sich auf kardiale Ereignisse bezieht. Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie hat ein anderes Modell zur Risikoschätzung für kardiovaskulären Tod vorgeschlagen (vgl. [2]). *Die SEG schlägt vor, das Modell der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie heranzuziehen und daher folgende Änderung vorzunehmen: «... Koronarereignissen (basierend auf einem kardialen Risikofaktorenprofil mit einem 10-Jahres-Risiko für Herztod von $>5\%$), empfehlen wir die Behandlung mit 75 bis 162 mg Aspirin ...»*

Fallbeispiel

Ein 55-jähriger Mann (85 kg, 185 cm) wurde aufgrund von typischen, mit Engegefühl einhergehenden und in den linken Arm ausstrahlenden Schmerzen im Brustkorb in ein Kreisrkrankenhauses eingeliefert. Die Symptome hatten 90 Minuten vor der Einlieferung eingesetzt. Persönliche Anamnese: aktiver Raucher während der letzten 10 Jahre (1,5 Päckchen/d), seit 5 Jahren unter antihypertensiver Behandlung (Betarezeptorenblocker); akuter anteriorer Myokardinfarkt vor 3 Jahren mit Okklusion der linken Hauptkoronararterie, Behandlung mittels direkter Angioplastie mit Stent-Implantation (unbeschichteter metallischer Stent), rechte Koronararterie zu 50% stenotisiert, linksventrikuläre Auswurffraktion bei 40%; Behandlung bei Entlassung nach 7 Tagen: Aspirin 100 mg/d, Clopidogrel 75 mg/d einen Monat lang, Ramipril 10 mg/d und Pravastatin 40 mg/d; keine weiteren kardiovaskulären Risi-

kofaktoren oder medizinischen Erkrankungen. In der Notaufnahme ergab sich in einem ersten 12-Kanal-Elektrokardiogramm ein Sinusrhythmus von 80/min mit ST-Streckensenkung >1 mV in DIII und aVL, was auf einen inferioren Nicht-ST-Hebungsinfarkt hindeutete. Die rechtsseitigen EKG-Ableitungen sowie der Röntgen-Thorax-Befund waren normal. Der Blutdruck betrug 130/85 mm Hg. Der Patient erhielt sofort Aspirin 500 mg i.v. als Bolus und Nitroglyzerin i.v. 2 mg/h; eine Behandlung mit NMH mit einem Bolus in therapeutischer Dosierung, unverzüglich gefolgt von einer s.c. Injektion und anschliessend alle 12 h eine s.c. Injektion in therapeutischer Dosierung [UH wäre eine andere Option]. Die Symptome besserten sich rasch und waren nach 10 min vollständig abgeklungen. Im zweiten 12-Kanal-Elektrokardiogramm hatte sich das ST-Segment normalisiert. Troponin-I, CK und CK-MB lagen ebenfalls in der Norm. Eine Stunde danach setzten jedoch erneut Schmerzen in der Brust ein, und wiederum wurde eine ST-Streckensenkung in DIII und aVL festgestellt. Daraufhin wurde eine Behandlung mit einem Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten (Tirofiban) i.v., in Kombination mit 300 mg oralem Clopidogrel, eingeleitet und die Verlegung des Patienten ins nächstgelegene Katheterlabor zur Durchführung einer Koronarangiographie angeordnet. Diese Untersuchung ergab eine Subokklusion der rechten Koronararterie, die sofort mittels direkter Angioplastie mit Stent-Implantation (wirkstoffbeschichteter Stent) versorgt wurde. Die Symptome klangen ab und der Patient war nach kurzer Zeit beschwerdefrei. Die Kontrolle der Laborwerte am darauffolgenden Tag ergab normale Werte für Troponin-I, CK und CK-MB. Im Echokardiogramm zeigte sich eine leicht reduzierte Mobilität der anterioren Wand (bei einer geschätzten linksventrikulären Auswurffraktion von 40%) ohne weitere Auffälligkeiten. Die Behandlung mit dem Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten und dem unfraktionierten Heparin wurde eingestellt. Der Patient wurde rasch mobilisiert und am nächsten Tag aus der stationären Behandlung entlassen. Die weitere medikamentöse Behandlung umfasste u.a. Aspirin 100 mg/d (ohne zeitliche Begrenzung), Clopidogrel 75 mg/d (9 Monate lang) und die Fortführung der Therapie mit ACE-Hemmer und Statin.

Literatur

- 1 Wilson P, et al. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation* 1998;97:1837.
- 2 European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2003;24:1601-10.

Kommentar zu: Kapitel 13. Thrombolyse und adjunktive Therapie bei akutem Myokardinfarkt¹

Experte: G. A. Marbet

Co-Experten: M. Pfisterer, F. Mach

Primäre Angioplastie versus Thrombolyse bei akuter thrombotischer Koronarokklusion

Die SEG meint: Die Autoren des Kapitels 13 der ACCP-Guidelines fassen die aus der einschlägigen Literatur vorliegende Evidenz knapp zusammen. Die Vorteile einer rasch erfolgenden perkutanen koronaren Intervention (PCI) sind offensichtlich schlagend.

Für die Schweiz muss die Möglichkeit der Verlegung des Patienten in ein PCI-Zentrum betont werden: Zwei grossangelegte und drei kleinere Studien zeigen, dass die PCI nach einer solchen Verlegung der lokalen Thrombolyse überlegen ist. Wichtig ist dabei der Faktor «Zeit». Die lokale Lyse ist innerhalb der ersten 3 Stunden nach Einsetzen der Schmerzen im Brustkorb nach wie vor eine gute Option, wohingegen nach Ablauf dieses Zeitraums die Verlegung zur PCI die überlegene Therapiemöglichkeit darstellt. Da in der Schweiz von fast jedem Standort aus innerhalb von weniger als einer Stunde ein PCI-Zentrum erreichbar ist, ist die Verlegung zu befürworten, zumal in einigen Regionen bereits Netzwerke für die Patientenverlegung bestehen.

Kommentare zur fibrinolytischen Therapie bei akutem Myokardinfarkt (STEMI)

Thrombolyse mit Streptokinase, t-PA, Anistreplase, Reteplase und Tenecteplase, Empfehlungen 1.1.1 bis 1.1.10

Der Stellenwert der Streptokinase als Fibrinolytikum beim STEMI in der Schweiz bedarf einer näheren Erörterung. Der Hauptvorteil von Streptokinase gegenüber allen anderen auf dem Markt erhältlichen Plasminogenaktivatoren liegt in den vergleichsweise geringen Kosten. Ihr Nachteil sind die unspezifischen Unverträglichkeitsreaktionen bei der Infusion, die Allergenität und das Anaphylaxie-Risiko bei wiederholter Verabreichung sowie das geringere Potenzial im Hinblick auf das Erreichen eines TIMI-3-Flusses innerhalb von 90 Minuten. In der Schweiz wird in der überwiegenden Mehrzahl der Spitäler rt-PA eingesetzt. Daher schlägt die SEG vor, die Empfeh-

lungen 1.1.3 bis 1.1.5 auszuklammern. In der Empfehlung 1.1.2 wären «Streptokinase» und «Anistreplase» wegzulassen.

Die Empfehlung 1.1.7 zu Hochrisikopatienten sollte dahingehend ergänzt werden, dass die akute PCI (sofern rechtzeitig durchführbar) gegenüber der Thrombolyse die günstigere Option darstellt.

1.1.8 Die SEG schlägt vor, zur prästationären Behandlung zwei Anmerkungen zu ergänzen:

- Die verfügbaren Bolus-Thrombolytika Reteplase und Tenecteplase unterscheiden sich im Hinblick auf die klinisch relevanten Endpunkte nicht von der beschleunigten Gabe von Alteplase. Erwähnung finden könnte auch der Umstand, dass es unter dem fibrinspezifischeren Plasminogenaktivator Tenecteplase seltener zu schwereren Blutungen kommt als unter Alteplase, wobei es in bezug auf die ICH-Inzidenz allerdings keine Unterschiede gibt. Die Bolus-Verabreichung ist unter praktischen Gesichtspunkten vorteilhaft, weil sich damit die Zeit vom Ereignis bis zur ersten pharmakotherapeutischen Intervention («door-to-drug») verkürzen und die Gefahr von Medikationsfehlern verringern lässt.
- Mit der prästationären Fibrinolyse lässt sich die zeitliche Verzögerung zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Behandlungseinleitung beträchtlich verkürzen. Hinweise auf eine dadurch bedingte Senkung der stationären Mortalität liegen vor. Die prästationäre Fibrinolyse ist möglicherweise jedoch auf einige spezifische Regionen der Schweiz beschränkt.

1.1.9 Die SEG meint: Die Empfehlung ist eine zwingende Konsequenz des inversen Zusammenhangs zwischen klinischem Nutzen und der Zeit, die seit dem Einsetzen der Symptome verstrichen ist.

1.1.10 Die SEG möchte anmerken, dass die Empfehlung, gegen die Thrombolyse unter Bedingungen, in denen das Risiko einer intrakraniellen Hämorrhagie hoch ist, sinnvoll ist. Bei anderen für ernste Blutungen prädisponierenden Bedingungen (z.B. kritische Läsionen nach einem chirurgischen Eingriff) ist im Einzelfall abzuwägen.

¹ Menon V, et al. Thrombolysis and adjunctive therapy in acute myocardial infarction. Chest 2004;126:549S–75S.

Erklärungen zur adjunktiven Therapie mit Antithrombotika bei Patienten, die aufgrund eines akuten Myokardinfarkts eine Fibrinolyse erhalten

2.1 Empfehlungen zu spezifischen Thrombozytenfunktionshemmern

2.1.1 Die Empfehlung stützt sich auf den starken Nutzen von frühzeitig verabreichtem Aspirin. In der Schweiz wird beim akuten Koronarsyndrom mittlerweile routinemässig Aspirin eingesetzt, zunächst als 500-mg-Bolus intravenös, anschliessend peroral in der Dosierung von 100 mg täglich. Bei Patienten unter laufender Aspirinbehandlung entfällt der Bolus.

2.2.1 Empfehlung der SEG: Bei offensichtlicher Aspirin-Unverträglichkeit stellt Clopidogrel eine sinnvolle Alternative mit bewährter antithrombotischer Wirkung in Koronararterien dar. Eine Aspirin-Unverträglichkeit kann durchaus vorkommen, ist allerdings sehr selten; bei den meisten Patienten, die angeben, Aspirin nicht zu vertragen, liegt eigentlich keine Unverträglichkeit vor. Da der Nutzen von Aspirin die in Ausnahmefällen möglichen Schäden bei weitem überwiegt, gilt: Der Patient muss auf eine mögliche Aspirin-Unverträglichkeit hin befragt werden; in Fällen, in denen aber keine eindeutigen allergischen Reaktionen dokumentiert sind, sollte Aspirin dennoch verabreicht werden.

2.3 Empfehlungen zum Einsatz von unfractioniertem Heparin (UH)

Hinsichtlich des Einsatzes von UH und der genauen Dosierung in der Kombination mit Thrombolytika besteht nach wie vor noch keine Klarheit. Daher geben die Autoren des 13. Kapitels diesbezüglich auch keine Grad-1A-Empfehlung.

2.3.1 Die Empfehlung zu Streptokinase basiert auf Vergleichen aus der GISSI-2 / internationalen Studie und der ISIS-3-Studie (subkutanen Heparin versus kein Heparin) sowie auf der GUSTO-I-Studie (subkutanen versus intravenöses Heparin). Der Vorschlag, bei intravenösem UH die Dosen einzuschränken und einen aPTT-Bereich von 50–75 Sekunden aufrechtzuerhalten, wird stark beeinflusst durch Ergebnisse der späteren Studien mit rekombinanten Plasminogenaktivatoren.

Stichhaltig ist die Empfehlung 2.3.2 (Grad 1C+) für den gut kontrollierten Einsatz von intravenösem UH bei erhöhtem Risiko für arterielle und venöse Thromboembolien.

2.3.1 und 2.3.2 *Die beiden Empfehlungen sind, sofern nicht Streptokinase beim STEMI eingesetzt wird, für die Schweiz möglicherweise irrelevant.*

2.3.3 Die Empfehlung (Grad 1C) zu Alteplase, Tenecteplase oder Reteplase basiert auf C-Evidenz, weil es keine grossangelegte Studie gibt, in der UH i.v. in diesem Zusammenhang gegen Placebo

geprüft wurde. Allerdings haben grossangelegte Studien mit rekombinanten Plasminogenaktivatoren eindeutig belegt, dass bei Verabreichung hoher UH-Dosen das ICH-Risiko übermässig ansteigt (GUSTO-IIA, TIMI-9A). In nachfolgenden Studien mit reduzierten UH-Dosen blieb die ICH-Inzidenz dagegen unter 1%. Vor diesem Hintergrund erscheint die Empfehlung zur Einleitung der Behandlung mit einer gewichtsadaptierten UH-Dosis in Kombination mit der Fibrinolyse sinnvoll: ein Bolus von 60 E/kg/h (maximal 4000 E), anschliessend 12 E/kg/h (maximal 1000 E/h). Nach 6 Stunden wird die stündliche Erhaltungsdosis auf der Grundlage eines angemessenen aPTT-Niveaus eingestellt. Der empfohlene therapeutische Bereich von 50–75 Sekunden berücksichtigt jedoch nicht die Heparinempfindlichkeiten unterschiedlicher aPTT-Reagenzien. Bei den meisten in der Schweiz verwendeten Reagenzien würde dieser Bereich die untere Hälfte des bei VTE herangezogenen «therapeutischen Bereichs» abdecken bzw. wäre für diese Indikation «subtherapeutisch». Im Hinblick auf die Anti-Xa-Aktivität entspricht dies einem Wert von 0,2 bis 0,5 E/ml. Bei venöser Thromboembolie liegt der «therapeutische Bereich» der Anti-Xa-Aktivität bei 0,3–0,7 E/ml.

Angesichts dieser verwirrenden Situation schlägt die SEG für die Schweiz die folgenden drei Optionen vor:

- Annahme des vorgeschlagenen aPTT-Bereichs von 50–75 Sekunden. In den meisten Schweizer Labors werden relativ heparinempfindliche Reagenzien verwendet. Übermässige Heparinwirkungen in vivo werden so vermieden.
- Vergleich von aPTT, Anti-Xa-Aktivitäten und Thrombinzeiten (sofern diese Parameter für die Überwachung der Heparintherapie verwendet werden) bei Patienten, die aufgrund von STEMI eine thrombolytische Behandlung erhalten. Anschliessend kann ein spezifischer Bereich definiert werden.
- Verwendung der Anti-Xa-Aktivitäten zur Therapieüberwachung (Bereich: 0,2–0,5 E/ml). Hierfür sind geeignete Analysatoren erforderlich.

Eine weitere Anmerkung bezieht sich auf die Fortsetzung der Heparintherapie nach dem vorgeschlagenen Zeitraum von 48 Stunden. Bei Hochrisikopatienten muss eine angemessene Prophylaxe gegen arterielle oder VTE beibehalten werden: UH, NMH oder OAK (s. andere Kapitel).

2.4 Empfehlungen bezüglich NMH

2.4.1 Es wird die Kombination von Enoxaparin mit Tenecteplase bei Patienten >75 Jahre mit intakter Nierenfunktion empfohlen (Grad 2B). *Die SEG gibt hierzu folgenden Kommentar ab:* Vorschläge zur Kombination von Enoxaparin mit

anderen Thrombolytika oder von anderen NMH mit einem Plasminogenaktivator werden nicht gemacht. Die additive Verabreichung eines NMH zu einer thrombolytischen Behandlung beim STEMI wurde in einer kleineren Zahl von Studien mit Surrogatendpunkten (TIMI-3-Fluss, Durchgängigkeit der infarktbezogenen Arterie) bzw. klinischen Endpunkten (Tod, Reinfarkt, refraktäre Ischämie) untersucht. Mehrheitlich nahmen die untersuchten Patienten an Studien mit Enoxaparin plus Tenecteplase teil. Darüber hinaus wurden auch Studien durchgeführt zur Kombination von Nadroparin mit Streptokinase oder Alteplase oder Dalteparin mit Streptokinase oder Alteplase. Eine bessere Wirksamkeit von Enoxaparin + Tenecteplase gegenüber der Kombination UH + Tenecteplase wurde anhand kombinierter Endpunkte in den Studien ASSENT 3 und ASSENT-3 Plus festgestellt. Bei der 30-Tages-Mortalität ergaben sich allerdings keine Unterschiede, und die niedrigere Inzidenz von Reinfarkten und refraktärer Ischämie während des stationären Aufenthalts könnte auf einer systematischen Verzerrung beruhen (offenes Studiendesign). Die höhere ICH-Inzidenz (2,2% vs. 0,97%) beschränkte sich hauptsächlich auf ältere Patienten. Eine grossangelegte, doppelblinde Multizentrenstudie vergleicht derzeit die Kombination Tenecteplase + Enoxaparin mit Tenecteplase + UH. In dieser Studie mit dem Namen EXTRACT-TIMI-25 erhalten Patienten <75 Jahre Enoxaparin in niedrigerer Dosierung. Auch einige Schweizer Zentren nehmen an dieser Studie teil; da jedoch in der Schweiz in der überwältigenden Mehrzahl der Fälle auf die primäre PCI zurückgegriffen wird, ist die Rekrutierungsrate gering. Dass Zentren, die Tenecteplase und Enoxaparin verwenden, sich an die Empfehlung 2.4.1 halten sollten, leuchtet ein. Mangels einschlägiger Studien sind Empfehlungen zu Kombinationen von Enoxaparin mit anderen Plasminogenaktivatoren neben Tenecteplase problematisch. Im vorliegenden Kontext trifft dies in noch grösserer Masse zu auf Empfehlungen zu anderen NMHs neben Enoxaparin. Man könnte sich darauf berufen, dass die bislang publizierten plazebo- oder UH-kontrollierten randomisierten Studien insgesamt zugunsten der NMHs sprechen. Derzeit können die Zentren für die Behandlung ihr bevorzugtes NMH frei auswählen.

2.5 Empfehlungen bezüglich GP-IIb/IIIa-Inhibitoren

2.5.1 und 2.5.2 Die Empfehlungen gegen die Kombination von GP-IIb/IIIa-Hemmern mit einer Fibrinolyse sind durch die in Kapitel 13 zitierten Studien hinreichend begründet. Verbesserungen der frühen Reperfusion führten nicht zu einem Rückgang bei den klinisch relevanten Endpunkten; dagegen häufte sich das Auftreten schwerer Blutungen (ICH).

2.6 Empfehlungen zur adjunktiven Therapie mit direkten Thrombinantagonisten

2.6.1 Empfehlung (Grad 2A) richtet sich gegen die routinemässige Kombination von Bivalirudin mit Streptokinase. Im Vergleich zu UH weist diese Kombination keinen überzeugenden Nutzen auf. Die SEG meint: Diese Empfehlung im Zusammenhang mit dem Streptokinaseeinsatz ist für die Schweiz wahrscheinlich irrelevant.

2.6.2 Die Empfehlung (Grad 1A) ist von Bedeutung für Patienten mit Verdacht auf oder mit gesicherter heparininduzierter Thrombozytopenie (HIT), bei denen die Thrombolyse mit t-PA erforderlich ist. Rekombinantes Hirudin ist praktisch äquivalent zu UH, sofern die in den Studien GUSTO-IIB und TIMI-9B verwendeten Dosen verabreicht werden. Die SEG würde diese Empfehlung auch auf Reteplase und Tenecteplase ausdehnen.

2.6.2 Im zweiten Teil der Empfehlung geht es um Bivalirudin als Alternative zu UH bei HIT-Fällen, die mit Streptokinase behandelt werden müssen (Grad 2A). Die SEG meint: Die Empfehlung ist zwar sinnvoll, wahrscheinlich aber für die Schweiz nicht relevant.

Fallbeispiel

Eine 63jährige, leicht übergewichtige Patientin (75 kg, 167 cm) wurde aufgrund von persistierenden, bis zu Hals und Kinn ausstrahlenden Schmerzen in der Brust ins Kreiskrankenhaus eines berühmten Hochgebirgstals eingewiesen. Persönliche Anamnese: Mutter zweier erwachsener Söhne, seit 5 Jahren unter antihypertensiver Behandlung mit einem Betarezeptorenblocker. Die transdermale Östrogensubstitution aufgrund postmenopausaler Beschwerden und Hypercholesterinämie wurde nach 6 Jahren erst vor kurzem vom Gynäkologen abgesetzt. Am Abend vor der Einweisung kam es zu einer 10-minütigen Erstepisode mit brennenden Schmerzen in der Brust in Ruhe, etwa eine Stunde nach der Heimkehr von einer 5stündigen Bergwanderung mit dem Ehemann. Die Nacht verlief normal. Morgens beim Frühstück setzten sehr starke brennende Schmerzen im Bereich des Sternums ein, die in Richtung Hals und Kinn ausstrahlten. Darüber hinaus verspürte die Patientin Übelkeit und legte sich wieder ins Bett. Die Schmerzen in der Brust liessen dann etwas nach, kehrten jedoch eine Stunde später mit voller Intensität wieder zurück. Der vom Ehemann telefonisch hinzugerufene ortsansässige Arzt wies die Patientin unverzüglich in das Kreiskrankenhaus ein (2 Stunden nach dem erstmaligen morgendlichen Einsetzen der Schmerzen). Der verantwortliche Medizinalassistent stellte als wahrscheinlichste Ursache ein akutes Koronarsyndrom fest und liess

500 mg Aspirin i.v. und sublinguales Nitroglycerin verabreichen. Im 12-Kanal-Elektrokardiogramm wurde ein Sinusrhythmus von 64/min und ST-Hebungen >1 mV in den Ableitungen V1 bis V4 festgestellt, was auf einen anteroseptalen STEMI hindeutete. Troponin-I lag beim Doppelten der oberen Normgrenze, CK und CK-MB knapp über der oberen Normbereichsgrenze, die Blutdruckwerte betrug 140/95 mm Hg. Der diensthabende Kardiologe erwog als therapeutische Optionen entweder die Thrombolyse oder eine Not-Koronarangioplastie mit Stent-Implantation. Nach einem Telefonat mit dem kardiologischen Dienst des Universitätskrankenhauses (100 km) entschied er sich für die Einleitung der Thrombolyse. In der Zwischenzeit war die Patientin in die Intensivpflegestation verlegt worden. Das akute Koronarsyndrom wurde gemäss der in Zusammenarbeit mit dem Universitätskrankenhause erarbeiteten Standardbehandlung versorgt. Im Echokardiogramm war eine leicht reduzierte Motilität der anterioren Herzwand feststellbar. Der Thorax-Röntgenbefund war unauffällig. Die Patientin erhielt die folgende spezifische antithrombotische Behandlung:

2,5 Stunden nach dem Einsetzen der morgendlichen Schmerzen in der Brust und 30 Minuten nach der Spitaleinlieferung wurden 40 mg Tenecteplase als intravenöser Bolus verabreicht. Tenecteplase war hauptsächlich aus praktischen Gründen das einzige im Spital verfügbare Thrombolytikum (Einzelbolus, gute Wirksamkeit und günstiges Sicherheitsprofil bei Myokardinfarkt). Im Anschluss an die Tenecteplasegabe wurde die intravenöse Verabreichung von unfraktioniertem Heparin zunächst mit einem Bolus von 4000 E eingelei-

tet, gefolgt von einer Infusion mit 12 E/kg/h. Bei der ersten Kontrolle nach 6 Stunden lag der aPTT-Wert innerhalb des Bereichs von 50–75 Sekunden, daher wurde die Therapie bei einer UH-Erhaltungsdosis von 900 E/h fortgesetzt. Ausserdem wurden täglich 100 mg Aspirin oral verabreicht.

Schon bald nach der Thrombolyse klangen die Brustschmerzen ab und die Patientin war wieder beschwerdefrei. Einige kurze Episoden einer ventrikulären Tachykardie erforderten keine Behandlung. Die Hebungen des ST-Segments gingen innerhalb von 24 Stunden zurück, gleichzeitig verschwanden die R-Wellen in V1 und V2. Die Laborwerte am Morgen nach der Einlieferung ergaben einen weiteren moderaten Anstieg von Troponin-I, CK und CK-MB. An den darauffolgenden Tagen normalisierten sich die Werte. Am dritten Tag des stationären Aufenthalts stellte der diensthabende Kardiologe im Echokardiogramm eine deutlich verbesserte Motilität der anterioren Herzwand fest, mit einer LVEF von 60%. Die weitere Verabreichung von Antikoagulantien war daher nicht mehr erforderlich. Zusätzlich zum Aspirin war bereits am zweiten Tag des stationären Aufenthalts die Behandlung mit einem Statin und einem Betablocker ohne intrinsische sympathomimetische Wirkung eingeleitet worden. Die Patientin wurde weiter mobilisiert. Ein Belastungstest am 6. Tag des stationären Aufenthalts wurde ohne Anzeichen von Restischämie gut vertragen. Am 7. Tag ihres Spitalaufenthalts wurde die Patientin entlassen. Eine gründliche kardiologische Untersuchung war für die darauf folgenden 2 Wochen bei einem kardiologischen Dienst in der Nähe des Wohnorts der Patientin vorgesehen.

Kommentar zu: Kapitel 14.

Die antithrombotische Therapie bei perkutaner Koronarintervention¹

Experte: B. Meier

Co-Experten: M. Pfisterer, G. Marbet

Die Empfehlungen zur antithrombotischen Therapie bei perkutaner Koronarintervention stehen im Einklang mit anderen Empfehlungen derselben Publikation und sind mit Untertiteln und fest definierten Begriffen übersichtlich strukturiert.

Es sticht sofort ins Auge, dass die Leitlinien der US-amerikanischen Perspektive entspringen. US-Studien werden gegenüber den europäischen Studien stärker gewichtet. Entsprechend werden für die Matrix die in US-Katheterlabors üblichen Protokolle herangezogen und nicht die in den meisten schweizerischen Einrichtungen gängigen. Während die meisten der erörterten Substanzen (Acetylsalicylsäure, Thienopyridinderivate wie Ticlopidin oder Clopidogrel, Glycoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten wie Abciximab, Eptifibatid oder Tirofiban, unfraktionierte oder niedermolekulare Heparine oder VKA) in Europa bereits früher oder zum gleichen Zeitpunkt auf den Markt kamen wie in den USA, wird der direkte Thrombinantagonist Bivalirudin mit zwei Jahren Vorsprung auf dem US-Markt erst jetzt in der Schweiz eingeführt.

Acetylsalicylsäure

Die Empfehlungen 1.1.1 bis 1.1.3 zur Acetylsalicylsäure (ASS) sind stichhaltig und unwiderlegbar. *Die Dosierung von 325 mg oder Teilmengen davon ist in der Schweiz jedoch nicht relevant; hier wird praktisch ausnahmslos die 100-mg-Dosis verordnet.* Dies ist vor dem Hintergrund zu betrachten, dass in den USA die Einheit «grain» verwendet wird. In den meisten US-Studien mit Acetylsalicylsäure als Thrombozytenhemmer wurde die Dosis von 5 «grains» (324 mg) Acetylsalicylsäure täglich verabreicht. *Die Tatsache, dass Acetylsalicylsäure i.v. in den Vereinigten Staaten nicht erhältlich ist, erklärt, dass die in der Schweiz übliche Bolusdosis von 250–500 mg bei PCI-Patienten, die noch nicht mit dem Arzneimittel behandelt werden, nicht einmal Erwähnung findet – für Leitlinien mit dem Anspruch auf weltweite Anerkennung ein klares Versäumnis. Da in der Schweiz praktisch ausschliesslich die Tagesdosis von 100 mg Acetylsalicylsäure oder darunter verabreicht wird, erübrigt sich eine besondere Empfehlung für die*

Dosisreduktion bei langfristiger Behandlung von Patienten, die nach einer PCI ausserdem Clopidogrel (üblicherweise) oder Warfarin (ausnahmsweise) erhalten.

Thienopyridinderivate

Die Empfehlungen 1.2.1.1 bis 1.2.2.2 zu Thienopyridinderivaten lassen sich für die Schweiz vereinfachen. Die Dosierungsempfehlungen für Ticlopidin sind hypothetisch, da der Wirkstoff hier nicht mehr erhältlich ist. Die Empfehlung 1.2.2.1 zur Verabreichung einer Bolusdosis von 600 mg Clopidogrel in Fällen, in denen eine sechsstündige Wartezeit bis zur PCI nicht mehr eingehalten werden kann, ist neu, basiert allerdings nur auf einer einzigen Studie. Viele Katheterlabors in der Schweiz haben diese Empfehlung bereits übernommen. Entsprechendes gilt für die zeitliche Empfehlung 1.2.4.1 nach perkutaner Koronarintervention mit Stent-Implantation die Behandlung mit 75 mg Clopidogrel über mindestens sechs Monate beizubehalten. Die aufgeführten Ausnahmen bei Patienten mit isolierten Koronarläsionen können ignoriert werden. In der Schweiz ist es bei solchen Patienten absolut unüblich, die Clopidogrelbehandlung bei Implantation passiver (unbeschichteter metallischer) Stents auf zwei Wochen und bei sirolimus- bzw. paclitaxelbeschichteten Stents auf drei Monate zu reduzieren. Der Hinweis, dass Clopidogrel im Falle passiver Stents nach einigen Wochen, bei aktiven (wirkstoffbeschichteten) Stents nach wenigen Monaten keinen Einfluss mehr auf das Auftreten etwaiger Stentprobleme besitzt, ist korrekt. Es liegt indes hervorragende Evidenz vor für eine bis zu zwölf Monate hinausreichende protektive Wirkung von Clopidogrel im Hinblick auf Koronararterienkrankungen an sich (wenn nicht sogar auf atherosklerotische Krankheitsbilder im Allgemeinen). Die Frage, ob und wie lange Clopidogrel verabreicht werden soll, scheint daher primär ökonomischer Art zu sein. Ein langfristiger Nutzen von Clopidogrel im Rahmen der Sekundärprävention bei Atherosklerose ist prinzipiell deduzierbar (Grad 1C+), allerdings liegen bislang keine Daten vor, die für eine Dauerbehandlung sprechen würden.

¹ Popma JJ, et al. Anti-thrombotic therapy during percutaneous coronary intervention. Chest 2004;126:576S–99S.

Glycoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten

Die Empfehlungen 2.1 bis 2.7 zum Einsatz von Glycoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten lassen sich kaum auf die Katheterlabors in der Schweiz übertragen. Während der Einsatz dieser Wirkstoffe (fast ausschliesslich Abciximab) in vielen US-Katheterlabors vorübergehend auf nahezu 100% aller PCI angestiegen war, erreichten sie in der Schweiz im Jahr 2001 [1] mit 35% ihre anteilmässig stärkste Verbreitung, nachdem ihr Einsatz in den vorangegangenen Jahren stets unter 20% gelegen hatte [2]. Die Empfehlung (Grad 1A) Abciximab oder Eptifibatide bei allen PCI-Patienten einzusetzen, insbesondere bei primärer PCI, instabiler Angina bzw. sonstigen Hochrisikobedingungen, ist unhaltbar und stark überzogen angesichts des im Vergleich zu den hohen Kosten geringen absoluten Nutzens dieser Arzneimittel – die ausserdem zwar seltene, potenziell aber letale Nebenwirkungen aufweisen. Die Mortalität hat sich in einer der Studien signifikant verbessert (EPISTENT: Abciximab gegen Placebo [3]), allerdings um lediglich 1%. Mit der effektiven Einschränkung auf Hochrisikopatienten lässt sich wahrscheinlich die 1%ige Senkung der Mortalität für die Gesamtpopulation reproduzieren, obwohl das Arzneimittel nur einem Viertel oder noch weniger der Patienten verabreicht wird. Die Senkung der Myokardinfarktrate beschränkte sich ebenfalls auf 1–2%; in einigen Studien konnte überhaupt kein Rückgang festgestellt werden [4, 5]. Die Empfehlung, Abciximab gegenüber Eptifibatide bei PCI-Patienten mit ST-Hebungsinfarkt vorzuziehen, basiert auf den marginalen Ergebnissen der ADMIRAL- [6] und der RAPPORT-Studie [7] mit Abciximab, wohingegen zu Eptifibatide überhaupt keine Daten vorliegen. Die CADILLAC-Studie mit Abciximab hatte einen Nutzen von Abciximab nur für den obsoleten Fall einer Anwendung bei Patienten ohne Stent-Implantation nachgewiesen [4]. Die Empfehlung, bei Patienten mit instabiler Angina und geplanter PCI «Upstream»-Glycoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten einzusetzen, stützt sich auf mehrere randomisierte Studien. Allerdings wird diese Empfehlung eher im Hinblick auf eine Senkung der Myokardinfarktrate als auf die Senkung der Mortalität ausgesprochen. Darüber hinaus beschränkte sich der Effekt – unabhängig von der untersuchten Substanz – auf Patienten mit erhöhten Troponinwerten. Die Grad-1A-Empfehlung leitet sich ab aus der ESPRIT-Studie mit Eptifibatide, in der für Myokardinfarkt eine absolute Risikosenkung um 3% [8] festgestellt wurde, sowie aus der TACTICS-TIMI-18-Studie, die ähnliche Ergebnisse brachte [9]. Die TARGET-Studie [10] belegte die Überlegenheit von Abciximab gegenüber Tirofiban im ersten Monat; nach sechs Monaten war dieser Unterschied jedoch nicht mehr erkennbar.

Niedermolekulares Heparin

Die Empfehlungen 4.1, NMH dem UH vorzuziehen, können so nicht unterschrieben werden. Solche Empfehlungen reichen von Grad 2C bis Grad 1C. Vorteile gegenüber UH sind lediglich für Enoxaparin belegt. Andererseits ist *die willkürliche Wahl eines NMH durchaus akzeptabel, da es gleichwertig mit UH und leichter handhabbar ist.*

Direkte Thrombinantagonisten

5.0: In den Vereinigten Staaten wird Bivalirudin bei perkutaner Koronarintervention mittlerweile verbreitet eingesetzt, nachdem eine Einzelstudie die Äquivalenz von Bivalirudin gegenüber einem entsprechenden unfractionierten Heparin plus Abciximab bzw. Eptifibatide gezeigt hatte. Allerdings gab es in dieser Studie keinen Behandlungssarm ohne Glycoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten. Daher ist Bivalirudin möglicherweise nur zum unfractionierten Heparin äquivalent. Wiederum lässt sich der Einsatz von Bivalirudin rechtfertigen, ohne dass es ein zwingendes klinisches Argument dafür gäbe. UH mit selektiver Anwendung eines Glycoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten (die übliche Praxis in Schweizer Zentren) scheint unter rationalen und ökonomischen Gesichtspunkten ein günstigerer Ansatz zu sein.

Fallbeispiel

Ein 53jähriger Mechaniker wird nach einer 45minütigen Erstepisode schwerer Schmerzen im Brustkorb eingeliefert zur Notfallintervention mit Herzkatheter. Der Patient spricht gut an auf Nitrate und Morphin, Sauerstoff und 5000 Einheiten UH, das bei der Einlieferung intravenös verabreicht wird. Das EKG zeigt transitorische ST-Strecken-Hebungen in den anterioren Ableitungen. Die Troponinwerte sind nicht erhöht. Der Patient nimmt wegen chronischen VHF ein orales Antikoagulum ein. Der INR-Wert beträgt bei der Einlieferung 2,0. Wegen Hypertonie nimmt der Patient ausserdem 50 mg Metoprolol täglich.

Zu Beginn der Katheterbehandlung (1 Stunde nach der Einlieferung) ist der Patient schmerzfrei und weist, abgesehen vom chronischen VHF, ein unauffälliges EKG auf. Der Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie zeigt im proximalen Abschnitt eine subtotale Stenose mit erkennbaren Resten eines kleinen Thrombus. Vermutlich war dieser Thrombus ursprünglich vollständig okklusiv. Mit Ausnahme einiger Unregelmässigkeiten der Gefässwände sind die restlichen Koronararterien ohne Befund. Die linksventrikuläre Funktion ist normal, mit geringfügiger Hypokinesie der anterioren Ventrikelwand. Die Be-

handlung der Läsion erfolgt durch Implantation eines wirkstoffbeschichteten Stents. Auf den sinnvollen Einsatz von Antikoagulantien und Thrombozytenhemmern in diesem Fall wird nachfolgend näher eingegangen. Angesichts eines INR-Werts von 2,0 kann trotz OAK wie bei entsprechend therapienaiven Patienten behandelt werden. Acetylsalicylsäure wird intravenös verabreicht (250–500 mg); der Notarzt ist darauf hinzuweisen, dass er dies bereits bei der Einlieferung des Patienten, noch vor dem Vorliegen des INR-Ergebnisses, hätte vornehmen sollen. Ausserdem wird zu Beginn der Katheterbehandlung ein i.v.-Bolus von 5000 Einheiten UH injiziert. Nach der Implantation ragt der noch immer erkennbare Thrombusrest teilweise in das Stentlumen hinein. Daher wird zusätzlich ein Glycoprotein-IIb/IIIa-Antagonist i.v. (Bolus bei allen und 12–18stündige Infusion bei manchen Wirkstoffen) verabreicht. Bei längerer Infusion wird nach sechs Stunden die Thrombozytenzahl bestimmt. Am Ende des Eingriffs erhält der Patient eine orale Bolusdosis von 600 mg Clopidogrel. Die Entlassung am darauffolgenden Tag erfolgt mit der Empfehlung für eine 6–12monatige Therapie mit Acetylsalicylsäure (100 mg täglich) und Clopidogrel (75 mg täglich). Nach Ablauf dieses Zeitraums wird die Wiederaufnahme der OAK empfohlen, mit einem INR-Zielwert von 2,5 bis 3,5. Für die Wiedereinleitung des vorübergehend unterbrochenen Regimes gegen Ende der Schlaganfallprävention bei VHF empfiehlt es sich, die Behandlung mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel ganz einzustellen und bis zum Erreichen eines INR-Werts von 2,5 subkutan ein NMH zu verordnen. Alternativ kann, unter Beibehaltung der täglichen Gabe von 100 mg Acetylsalicylsäure, auch ein INR-Zielwert von 2,0–3,0 angestrebt werden (Grad 2B). Damit wäre trotz Hypertonie sowohl dem Risiko einer Koronararterienerkrankung als auch dem des VHF bei akzeptabler Blutungsgefahr Rechnung getragen (Kapitel 12). Selbstverständlich wird spätestens bei Spitalentlassung die Therapie durch ein Statin ergänzt.

Literatur

- Schlüter L, Rickli H, Vuillommet A, Chatelain P, Eberli FR, Meier B, Eeckhout E. Interventions cardiaques percutanées en Suisse en 2001. *Kardiovask Med* 2004;7:61–70.
- Togni M, Meier B. Herzeingriffe in der Schweiz 2000. *Kardiovask Med* 2002;5:238–48.
- Topol EJ, Mark DB, Lincoff AM, Cohen E, Burton J, Kleiman N, et al. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicentre randomised trial. *Lancet* 1999;354: 2019–24.
- Tcheng JE, Kandzari DE, Grines CL, Cox DA, Effron MB, Garcia E, et al. Benefits and risks of abciximab use in primary angioplasty for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *Circulation* 2003;108:1316–23.
- The GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001;357:1915–24.
- Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1895–903.
- Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, Katz S, George BS, Jones AA, et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation* 1998; 98:734–41.
- O'Shea JC, Hafley GE, Greenberg S, Hasselblad V, Lorenz TJ, Kitt MM, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade with eptifibatid in coronary stent intervention: the ESPRIT trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:2468–73.
- Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879–87.
- Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001;344:1888–94.
- Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, Feit F, Bittl JA, Jackman JD, et al. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2004;292:696–703.

Kommentar zu: Kapitel 15. Antithrombotische Therapie der aortokoronaren Bypässe¹

Experte: R. Prêtre

Co-Experten: T. Lüscher, H. J. Beer

Die Empfehlungen der Autoren der ACCP-Guidelines zur antithrombotischen Therapie der aortokoronaren Bypässe haben den Vorteil, einfach und konkret gehalten zu sein.

Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern

1.1.1.1, 1.1.1.2, 1.1.1.3, 1.1.2 und 2.1.1: Grundsätzlich gilt, dass praktisch alle Patienten mit einer fortgeschrittenen atherosklerotischen Erkrankung auf Lebzeiten eine Basistherapie mit Aspirin benötigen. Da Aspirin zusätzlich zu seiner günstigen Wirkung auf die koronare Plaquebildung auch aortokoronare Bypässe gegen einen vorzeitigen Verschluss schützt, erzielt man mit einem einzigen Medikament zwei Wirkungen auf einmal (Stabilisierung der Atheroskleroseplaque und Bewahrung der Durchlässigkeit von Bypässen). Schliesslich spricht sich die Taskforce gegen die Verwendung von Dipyridamol aus.

Die SEG ist überzeugt, dass einige Zentren dazu neigen werden, diese Grundtherapie in der perioperativen Situation zu verstärken: Die ACCP-Guidelines empfehlen die Gabe von Aspirin 6 Stunden nach der aortokoronaren Chirurgie zu beginnen (1.1.1.3). In der allgemeinen Praxis erhält die Mehrzahl der Patienten Aspirin aufgrund der Diagnose einer koronaren Erkrankung schon vor dem Spitalaufenthalt. Immer mehr Zentren – insbesondere jene, die Blutungsprobleme gut im Griff haben – legen Wert darauf, diese Therapie durch den ganzen Revaskularisationsprozess hindurch beizubehalten. Somit empfehlen sie nicht mehr die Unterbrechung der Aspirintherapie vor der Operation, sondern befürworten eine Aspiringabe selbst am Morgen der Intervention bei der Aufnahme von Patienten ohne Therapie. Diese Regel gilt nicht im Fall einer erneuten Operation (oder bei Patienten mit hämatologischen Problemen, einer Gerinnungsstörung oder einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz): Hier wird weiterhin eine Unterbrechung der Aspiringaben eine Woche vor dem chirurgischen Eingriff empfohlen.

1.1.6.1, 1.1.6.2 und 1.1.6.3 Clopidogrel ist der andere Wirkstoff, der auf überzeugende Weise die antithrombotische Therapie der koronaren Erkrankungen verändert hat. Angesichts seiner

eindrücklichen positiven Wirkung wurden seine Indikationen rasch erweitert und erfassen heute auch Patienten, die einen aortokoronaren Bypass erhalten haben. Die ACCP-Guidelines empfehlen die Verabreichung von Clopidogrel (zusätzlich zu Aspirin) nur bei Patienten, die einen Bypass im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms ohne Erhöhung der ST-Strecke erhalten haben. *Diese einfachen Empfehlungen fassen die antithrombotische Grundtherapie nach einer aortokoronaren Chirurgie zusammen. Die SEG ist überzeugt, dass einige Zentren dazu neigen werden, diese Grundtherapie vor allem in der folgenden Situation zu verstärken: Clopidogrel wird nach aortokoronaren Bypässen aus zwei wesentlichen Gründen systematischer als empfohlen verabreicht:*

- Vereinfachung des Ansatzes (ein einziges Schema für alle koronare Erkrankungen);
- Überzeugung, dass der Patient dadurch bessere Chancen hat, seinen potenziell lebenswichtigen Bypass durchlässig zu erhalten. Hierfür liegt allerdings bisher noch keine Evidenz vor.

Behandlung mit oralen Antikoagulantien

1.2.1, 1.2.2 und 2.2 Die ACCP-Guidelines richten sich gegen die Verwendung der OAK mit VKA zur Thromboseprophylaxe bei aortokoronarem Bypass. Es wird davor gewarnt, dass VKA (die häufig in der Herzklappenchirurgie verwendet werden) nicht – wie häufig auf intuitiver Basis vermutet – einen ausreichenden Schutz für aortokoronare Bypässe bieten. Daher muss eine OAK in dieser Situation mit Aspirin in üblicher Dosierung ergänzt werden.

Fallbeispiel

Ein 60jähriger Patient mit bekanntem intermittierendem VHF trotz Amiodarontherapie wird aufgenommen zur Beurteilung einer Angina pectoris, die sich einige Wochen vorher langsam entwickelt hat (Phase 1). Die Koronarangiographie zeigt proximale Veränderungen der beiden Gefässe (Ramus inter-

¹ Stein PD, et al. Antithrombotic therapy in patients saphenous vein and internal mammary artery bypass grafts. Chest 2004; 126:600S–8S.

ventricularis anterior und Ramus circumflexus) und diffuse Veränderungen über 50% der rechten Koronararterie. Die Herzkammerfunktion ist gut. Es wird eine Dehnung der beiden linken Äste durchgeführt und ein Stent wird in den R. IV A implantiert (Phase 2).

Zwei Monate später tauchen wieder Anginaschmerzen auf. Eine erneute Koronarangiographie zeigt eine schwere Restenose des R. IV A. Es wird eine chirurgische Revaskularisation empfohlen. Der Patient wird wieder hospitalisiert (Phase 3).

Es werden vier koronare Bypässe gemacht: Die linke A. mammaria interna wird implantiert auf einen R. diagonalis und den R. IV A, die rechte A. mammaria auf den R. circumflexus und ein Segment der V. saphena interna auf die rechte Koronararterie. Es wird eine Operation nach Maze durchgeführt, um den Sinusrhythmus wiederherzustellen. Der postoperative Verlauf ist komplikationsfrei, ohne Anzeichen einer Herzmuskelnekrose. Es besteht ein Sinusrhythmus (Phase 4).

Wie kann die Antikoagulation in den vier Phasen dieser koronaren Erkrankung durchgeführt werden?

Phase 1: OAK (wegen des intermittierenden VHF) mit einer INR von $2,5 (\pm 0,5)$. Eventuell Aspirin 100mg pro Tag, wenn der behandelnde Arzt einen starken Verdacht auf eine koronare Erkrankung hat.

Phase 2: Aspirin 100mg pro Tag, OAK mit INR $2,5 (\pm 0,5)$ und Clopidogrel 75mg pro Tag (normalerweise für 1 Monat bei einfachem Stent und für 3 Monate bei ummanteltem Stent).

Phase 3: Unterbrechung der Clopidogrelgaben 5–7 Tage vor dem chirurgischen Eingriff. Unterbrechung der OAK am Tag vor der Hospitalisierung (zwei Tage vor dem Eingriff, wodurch genug Zeit gegeben ist, um die Antikoagulation ausreichend zu korrigieren).

Bei vielen OP-Teams Beibehaltung der Aspirin-gaben; bei anderen, die Blutungsprobleme befürchten, Unterbrechung der Aspirintherapie 7 Tage vor dem Eingriff.

Phase 4: Aspirin 100mg pro Tag, OAK mit INR $2,5 (\pm 0,5)$ selbst bei Vorliegen eines Sinusrhythmus (dieser ist noch instabil und rechtfertigt eine Beendigung der OAK erst dann, wenn er schon über drei Monate stabil geblieben ist). Manche Teams werden noch ein Jahr lang Clopidogrel geben, obwohl dies nicht den aktuellen Empfehlungen entspricht.

Kommentar zu: Kapitel 16. Antithrombotische Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten (PAVK)¹

Experte: I. Baumgartner

Co-Experten: R. Koppensteiner, F. Becker

Empfehlungen zur chronischen Extremitätenischämie

1.1 Thrombozytenaggregationshemmer

1.1.1 Aspirin

Für Patienten mit PAVK wird eine lebenslange Behandlung mit Aspirin (75–325 mg/d) bei gleichzeitig manifester koronarer oder zerebrovaskulärer Erkrankung (Grad 1A) oder ohne manifeste koronare oder zerebrovaskuläre Erkrankung (Grad 1C+) empfohlen. Die Behandlung reduziert die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse und beeinflusst (wahrscheinlich) den Verlauf der chronischen PAVK durch eine geringere Inzidenz lokal thrombotischer Verschlüsse. Aspirin in einer Dosis zwischen 80 bis 325 mg/d zeigte sich mindestens so effektiv wie jedes andere Regime oder eine höhere Dosis von Aspirin.

1.1.3 Clopidogrel

Alternativ zu Aspirin wird Clopidogrel (75 mg/d) empfohlen (Grad 1C+). Aufgrund der hohen Kosten von Clopidogrel im Vergleich zu Aspirin, bei relativ geringer zusätzlicher Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, wird weiterhin zunächst Aspirin empfohlen (Grad 2A). Eine Indikation zur Durchführung der OAK besteht nicht (Grad 1A).

Die SEG macht darauf aufmerksam, dass im Originaldokument Ticlopidin und Cilostazol empfohlen werden, welche in der Schweiz nicht mehr bzw. nicht verfügbar sind.

1.1.5 und 1.1.6 Weitere Produkte (Pentoxifyllin, Prostaglandine)

Der geringe Effekt von Pentoxifyllin auf die Symptome der Claudicatio intermittens rechtfertigen keine generelle Empfehlung (Grade 1B).

Prostaglandine (PGE₁, [Prostasin]; PGI₂, [Ilo-medin]) werden nicht für die Behandlung der Extremitätenischämie empfohlen (Grad 2B). *Die SEG macht darauf aufmerksam, dass bei Patienten mit Morbus Buerger die intravenöse Gabe von PGI₂ erwogen werden kann, um Ruheschmerzen zu reduzieren und die Heilung ischämischer Läsionen zu unterstützen. Inwieweit die Amputa-*

tion bei chronisch kritischer Extremitätenischämie verhindert werden kann, bleibt fragwürdig (The ICAI Study Group, 1999).

1.1.7 Antikoagulanzen

Bei Patienten mit Claudicatio intermittens ist die Verwendung von Antikoagulantien nicht empfohlen (Grad 1A). *Die SEG weist darauf hin, dass im Falle einer PAVK mit Thrombophilie oder im Falle eines iterativen Bypassverschlusses ohne mechanische oder haemodynamische Ursache beim Patienten eine Antikoagulation mit VKA durchgeführt werden kann.*

Fallbeispiel

Ein 57-jähriger starker Raucher mit metabolischem Syndrom* klagt über eine seit 6 Monaten bestehende Wadenclaudicatio nach 400 Metern. Die klinischen Befunde ergeben einen gut kollateralisierten Verschluss der A. femoralis superficialis. Im EKG finden sich Zeichen eines abgelaufenen inferioren Myokardinfarktes.

(* Gemäss den Richtlinien des amerikanischen National Cholesterol Education Program von 2001 umfasst der 1998 von der Weltgesundheitsorganisation als «metabolisches Syndrom» bezeichnete Symptomkomplex die bauchbetonte Fettleibigkeit, eine typische Konstellation der Blutfette, einen erhöhten Blutdruck sowie einen im nüchternen Zustand erhöhten Blutzuckerwert. Erfüllt eine Person mindestens drei dieser Kriterien, leidet sie an einem metabolischen Syndrom.)

Nach Meinung der SEG sollte bei diesem Patienten eine Behandlung mit Aspirin 100 mg/d oder alternativ mit Clopidogrel 75 mg/d begonnen werden, um sein erhebliche Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis zu reduzieren. Tägliches Gehtraining, gekoppelt mit entsprechender Ausschaltung der kardiovaskulären Risikofaktoren, im speziellen des Zigarettenkonsums (Quick CRG, Cotton LT The measured effect of stopping smoking on intermittent claudication. Br J Surg 1982; 69:S24–26 und

1 Clagett GP, et al. Anti-thrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. Chest 2004;126:609S–26S.

der Hyperlipidämie, sollten verordnet werden. Das Zigarettenrauchen ist der wichtigste Risikofaktor der PAVK. Der gut gemeinte ärztliche Rat einer Rauchabstinenz wird jedoch nur von etwa 13% der Patienten umgesetzt. Die Erfolgsrate kann durch eine adäquate Mono- oder kombinierte Nikotinersatztherapie in Form von Pflastern, Kaugummis und Sprays auf 26% verdoppelt werden. Dasselbe gilt für eine Medikation mit Bupropion (Zyban®). Aufgrund der gleichzeitig vorliegenden koronaren Herzkrankheit ist ein LDL Spiegel <100 mg/L (neu: <70 mg/L, NCEP 2004) anzustreben.

Empfehlungen zur akuten Extremitätenischämie

2.1 Heparin

Eine sofortige systemische Heparinisierung mit UH wird trotz fehlender klarer Evidenz durch Studien empfohlen, um die lokale Thrombusausdehnung beim akuten Ischämiesyndrom zu verhindern (Grad 1C). Eine langdauernde OAK sollte nach der Thromboembolektomie eingeleitet werden, wenn die Emboliequelle nicht saniert werden kann (Grad 1C).

2.2 Thrombolyse

Die SEG weist darauf hin, dass die mit relevanten Blutungen und erheblichem Arbeits- sowie Kostenaufwand verbundene intra-arterielle Thrombolyse nicht effizienter ist als die chirurgische Behandlung. In der Schweiz wird unterhalb des Leistenbandes in den meisten Zentren die endovaskuläre Thromboembolektomie durchgeführt.

Fallbeispiel

Eine 86jährige Patientin mit chronischem VHF wird mit seit 2 Tagen bestehenden, akut aufgetretenen Ruheschmerzen zugewiesen. Es bestehen milde senso-motorische Ausfälle und ein leichter Wadendruckschmerz. In der Anamnese wird ein zerebrovaskuläres Ereignis vor einigen Jahren angegeben. Die bisherige medikamentöse Behandlung bestand in einer antihypertensiven Monotherapie mit einem Betablocker sowie Aspirin. In der Duplexsonographie findet sich ein 10 cm langer Trifurkationsverschluss bis auf Höhe der A. poplitea pars I.

Nach Meinung der SEG sollte bei dieser betagten Patientin mit Morbus embolicus bei chronischem VHF und Extremitäten gefährdender akuter Ischämie eine rasche endovaskuläre (oder chirurgische) Thromboembolektomie erfolgen. Die bereits bestehenden sensomotorische Ausfälle und der Wadendruckschmerz verbieten eine in der Regel über Stunden bis

Tage dauernde intraarterielle Thrombolyse. Bereits vor dem Eingriff sollte eine Heparinisierung mit UH einschliesslich einer Bolusgabe (70 IU/kg KG) begonnen werden. Nach der Revascularisation ist trotz des hohen Alters der Patientin die orale Antikoagulation indiziert. Die Heparinisierung mit UH oder NMH sollte bis zum Erreichen des therapeutischen INR Wertes von 2 bis 3 fortgesetzt werden.

Empfehlungen zur Gefässchirurgie

3.1 Empfehlungen (während des Eingriffs)

Für Patienten mit grösseren gefässchirurgischen Eingriffen wird vor der Arterienabklemmung die intravenöse Gabe von UH (100–150 U/kg KG, gefolgt von 50 U/kg KG alle 45 bis 50 min. bis zur Freigabe der Zirkulation) empfohlen (Grad 1A). *Die SEG macht darauf aufmerksam, dass die intraoperative Gabe von UH bei der elektiven Sanierung des Bauchaortenaneurysmas die Rate an Myokardinfarkten reduziert, ohne zu erhöhten Blutungskomplikationen zu führen.*

3.2 Empfehlungen für eine Verlängerung der Bypassdurchlässigkeit

3.2.1 Für Patienten mit infrainguinalem Kunststoffbypass wird Aspirin empfohlen (Grad 1A)
 3.2.2 Die OAK wird für Patienten mit infrainguinalem femoropoplitealem oder distalem Venenbypass nicht routinemässig empfohlen (Grad 2A). Die Empfehlung basiert auf einer Wertung zuungunsten einer relativ geringen Verbesserung der Langzeitoffenheitsrate und zugunsten der Vermeidung von Blutungskomplikationen.
 3.2.3 Im allgemeinen wird bei Patienten ohne spezielle Risikofaktoren mit infrainguinalem femoropoplitealem oder femorodistalem Bypass keine OAK in Kombination mit Aspirin empfohlen (Grad 1A). *Die SEG möchte hier anmerken, dass zu der Formulierung «ohne spezielle Risikofaktoren» keine klare Definition abgegeben wurde. So gilt vielerorts eine Eingefässversorgung am Unterschenkel als klar erhöhtes Risiko mit Indikation für eine OAK; diese Haltung trifft insbesondere in der Schweiz zu. Auch wurden die Daten zweier randomisierter Studien von den ACCP-Experten wenig berücksichtigt, welche zeigten, dass Patienten mit infrainguinalen venösen Bypässen von einer OAK vor Aspirin profitieren könnten [1, 2].*

Für Patienten mit hohem Risiko eines Bypassverschlusses und eines Verlustes der Extremität wird die OAK in Kombination mit Aspirin empfohlen (Grad 2B). *Im Gegensatz zu obigem Kommentar überrascht es, dass diese Empfehlung von den ACCP-Experten ausgesprochen wird, gibt es doch keine einwandfreien Daten hierzu.*

Fallbeispiel

Ein 72-jähriger Patient mit chronischer kritischer Extremitätenischämie kommt zur femorodistalen Bypassoperation. Angiographisch besteht eine diffuse Arteriosklerose mit Verschluss der gesamten femoro-poplitealen Gefässachse. Die A. tibialis posterior ist als einziges Gefäss bis zum Fuss durchgehend offen. Es besteht weder ein Diabetes mellitus noch eine Niereninsuffizienz. Das sonographische Venenmapping zeigt eine für einen distalen Bypass geeignete V. saphena magna am betroffenen Bein.

Nach Meinung der Experten ist bei dieser Patientin ein femorodistaler Venenbypass aufgrund der Extremitäten gefährdenden Ischämie indiziert. Es besteht kein erhöhtes Risiko eines thrombotischen Bypassverschlusses, so dass nach der intraoperativ nötigen Heparinisierung mit Standardheparin eine Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin (alternativ Clopidogrel) durchgeführt werden sollte. Die SEG setzt hier hinzu, dass die Situation einer Eingefässversorgung am Unterschenkel durchaus als erhöhtes Risiko angesehen werden kann und daher eine OAK indiziert ist. Zudem sprechen die Resultate zweier randomisierten Studien für den Vorteil einer OAK bei venösen infragenualen Bypässen [vgl. 3, 4].

Empfehlungen zur Kathethertherapie (während und nach dem Eingriff)

Für alle Patienten mit endovaskulärer Behandlung (Ballonangioplastie mit oder ohne Stenting) ihrer PAVK wird eine lebenslange Behandlung mit Aspirin (75–162 mg/d) empfohlen (Grad 1C+).

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um eine antithrombotische Kombinationstherapie (Aspirin plus Clopidogrel) zu empfehlen. Dem gegenüber steht die Tatsache, dass eine randomisierte, kontrollierte Multizenterstudie in den USA, die den Vergleich der Aspirin Monotherapie zur dualen Therapie mit Clopidogrel nach femoropoplitealer Angioplastie untersuchen sollte, im Sommer 2004 abgebrochen wurde. Die Randomisierung war unter andern wegen der in An-

lehnung an die koronaren Studien bereits heute vielerorts üblichen Kombinationstherapie von Aspirin und Clopidogrel (off-label use) zu langsam.

Fallbeispiel

Eine 68-jährige Patientin mit langjährigem Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und Hypertonie klagt seit 3 Monaten über eine langsam progrediente Claudicatio intermittens und eine seit Monaten nicht abheilende, nicht schmerzhaft plantare Läsion. Es wird eine Ballondilatation der klinisch und duplexsonographisch nachgewiesenen multifokalen femoropoplitealen Stenosen durchgeführt. Eine Dissektion der distalen der A. femoroalis superficialis wird mit einem selbst-expandierenden Stent versorgt. Am Unterschenkel ist lediglich die A. tibialis anterior bis zum Fuss offen, weist aber proximal eine hochgradige Stenose auf, die erfolgreich dilatiert werden kann.

Nach Meinung der SEG ist bei dieser Patientin eine lebenslange Behandlung mit Aspirin 100 mg/d, eine optimale Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, und gegebenenfalls eine orthopädische Sanierung des Malum perforans indiziert. Eine zusätzlich mindestens 28tägige Kombinationstherapie mit Clopidogrel wäre bei geringem Blutungsrisiko und geringen Zusatzkosten empfehlenswert, da bei der Patientin ein erhöhtes Risiko einer postinterventionellen lokal thrombotischen Komplikation vorliegt (Diabetes mellitus, Stenting, multifokale Intervention, infrapopliteale Angioplastie).

Literatur

- 1 The ICAI Study Group, 1999.
- 2 Quick CRG, Cotton LT. The measured effect of stopping smoking on intermittent claudication. *Br J Surg* 1982;69:S24–6.
- 3 BOA. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study). A randomised trial. *Lancet* 2000;355:346–51.
- 4 Dorffler-Melly J, Buller HR, Koopman MM, Prins MH. Antithrombotic agents for preventing thrombosis after infrainguinal arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD000536.

Kommentar zu: Kapitel 17. Antithrombotische Behandlung und Schwangerschaft¹

Experte: P. de Moerloose

Co-Experten: P. Hohlfeld, W. A. Wuillemin

Die zahlreichen in diesem Kapitel formulierten Empfehlungen sind mehrheitlich logisch, doch sie beruhen im allgemeinen auf einer schwachen Datenlage. Es gibt keine Empfehlung, die den Graden 1A, 1B oder 2A zugeordnet ist. Die SEG schlägt einige Ergänzungen und Änderungen für nachfolgende Empfehlungen vor:

1.1. Dieser Abschnitt empfiehlt bei Frauen, die eine Langzeit-Antikoagulation benötigen und schwanger werden möchten, häufige Schwangerschaftstests durchzuführen und auf ein Heparin umzustellen, sobald die Schwangerschaft bestätigt ist. *Die SEG ist mit dieser Haltung einverstanden, doch befürwortet sie bei Frauen unter Phenprocoumon (Marcoumar®) die Bevorzugung von Acenocoumarol (Sintrom®) vor der Empfängnis, weil dieses eine kürzere Halbwertszeit aufweist.*

2.1, 3.1.5 und 4.5 Diese drei Abschnitte empfehlen ohne zu differenzieren die Verwendung eines UH oder eines NMH in therapeutischer Dosierung. Angesichts der zahlreichen Vorteile des NMH gegenüber dem UH, insbesondere in bezug auf das Osteopenierisiko bei Schwangeren, schlägt die SEG eine Bevorzugung des NMH in diesen Indikationen vor. *In der akuten Situation empfiehlt die SEG zwei Injektionen pro Tag. Die Gabe einer einzigen Injektion NMH pro Tag kann in der chronischen Situation erwogen werden (Grad 2C), doch sollten vor dem Geburtstermin zwei Injektionen pro Tag gegeben werden.*

2.2 Die SEG meint, dass die Empfehlung zur Unterbrechung der 2mal täglichen subkutanen Verabreichung von UH oder NMH 24 Stunden vor der geplanten Geburtseinleitung den Grad 2C hat (statt Grad 1C). Zudem meint die SEG, dass es bei einer Patientin mit hohem Thromboserisiko wichtig ist, ihr am Tag vor der Geburtseinleitung intravenös UH zu verabreichen und damit 4–6 Stunden vor der Geburtseinleitung aufzuhören. Die Antikoagulation mit Heparin kann innerhalb von 6 Stunden nach der Geburt wieder aufgenommen werden, und zwar am besten mit UH am ersten Tag und anschliessend entweder mit NMH oder einem VKA für mindestens 6 Wochen. Die VKA werden am selben Tag verabreicht, das NMH wird nach 2 therapeutischen INR gestoppt. *Die SEG betont, dass ein Stillen des Kindes bei Verabreichung von VKA nicht kontraindiziert ist.*

3.1.2 Die SEG versteht nicht, wieso in dieser Situation UH in schwacher oder mittlerer Dosie-

rung vorgeschlagen wird, aber NMH nur in prophylaktischer Dosierung. Ausserdem schlägt die SEG vor, die verschiedenen angebotenen Wahlmöglichkeiten einzuschränken (von Nichtstun bis Behandeln), indem empfohlen wird, *im Fall einer idiopathischen thromboembolischen Venenerkrankung in der Anamnese eine prophylaktische Antikoagulation mit NMH gleich ab Beginn der Schwangerschaft und eine sechswöchige Antikoagulation nach der Geburt durchzuführen.*

3.1.2, 3.1.3, 3.1.4, 3.2.2, 4.2, 4.4 und 4.6 Diese Abschnitte empfehlen undifferenziert eine Verwendung von UH oder NMH in prophylaktischer Dosierung. Angesichts der zahlreichen Vorteile des NMH, insbesondere bei schwangeren Frauen, schlägt die SEG eine Bevorzugung des NMH in diesen diversen Indikationen vor, bei denen eine einzige Injektion pro Tag notwendig ist.

3.2.1 Die SEG meint, dass der Ausdruck «active prophylaxis» missverständlich sein kann. Sie schlägt daher vor, ihn zu ersetzen durch *eine Vorbeugung durch NMH in prophylaktischer und mittlerer Dosierung je nach Familienanamnese und anderen diesbezüglichen Risikofaktoren (Grad 2C).*

4.2 Die SEG befürwortet die Empfehlung, bei Frauen mit Antiphospholipid-Antikörpern und einer Vorgeschichte von Geburtskomplikationen ein NMH mit Aspirin zu kombinieren (Grad 2B). Die Verabreichung von Aspirin zum Zeitpunkt der Empfängnis könnte ungünstige Auswirkungen haben. Es könnte somit vorteilhafter sein, *die Aspiringaben erst ab der Beobachtung der Herzschläge im Ultraschall zu beginnen (Grad 2C).*

4.3 Die SEG meint, dass derzeit kein Grund besteht, die C677T-Mutation der MTHFR nachzuweisen. Zudem wurden bisher in keiner Studie Vorteile einer zusätzlichen Gabe von Folsäure vor oder während der gesamten Schwangerschaft bei einer für die C677T-Mutation der MTHFR homozygoten Frau nachgewiesen. *Die SEG meint folglich, dass dieser Abschnitt gestrichen werden sollte.*

4.4 Bei Patientinnen mit einer erblichen Thrombophilie und Geburtskomplikationen bevorzugt die SEG die Verabreichung von NMH gegenüber der Verabreichung von Aspirin, und zwar aufgrund einer kürzlich publizierten randomisierten Studie [1] (Grad 2 B). Ausserdem versteht

1 Bates S, et al. Use of anti-thrombotic agents during pregnancy. Chest 2004;126:627S–44S.

man in diesem Zusammenhang (hereditäre Thrombophilie) nicht, was eine Gabe von Aspirin zusätzlich zum NMH rechtfertigen soll.

4.5 Bei Patientinnen mit Antiphospholipid-Antikörpern und einer venösen thromboembolischen Erkrankung in der Anamnese empfiehlt die SEG nicht die zusätzliche Gabe von Aspirin zu einer schon bestehenden Antikoagulation mit Heparin in therapeutischer Dosierung.

Fallbeispiel

Diese junge Frau von 25 Jahren hat vor 3 Jahren, bei der Rückkehr von einer Portugalreise, eine doppelseitige LE erlitten. Es wurde keine Beinvenenthrombose festgestellt. Die Patientin erhielt eine sechsmonatige OAK. Der Thrombophiliestatus (Mutationen Faktoren V und II, Antithrombin, Protein C, Protein S, Faktor VIII und Antiphospholipid-Antikörper), der einen Monat nach Beendigung der OAK erhoben wurde, war ohne Befund. Die Familienanamnese ist unauffällig, abgesehen von einer Tante mütterlicherseits mit einer idiopathischen Venenthrombose im Alter von 38 Jahren. Die Patientin kommt in der 7. Schwangerschaftswoche in die Sprechstunde. Sie wiegt zu diesem Zeitpunkt 61 kg bei einer Grösse von 172 cm.

Welche Prophylaxe soll man ihr anbieten?

Der Punkt 3.1. des Konsensus empfiehlt in dieser Situation (eine einzige TVT-Episode mit vorübergehendem Risikofaktor) eine klinische Überwachung und nur nach der Geburt eine Antikoagulation (Grad 1C). Die SEG meint, dass die Verabreichung eines NMH in prophylaktischer Dosierung während der gesamten Schwangerschaftsdauer aus folgenden Gründen günstiger ist:

– die Patientin hatte ein schweres Ereignis (doppelseitige LE);

– dieses Ereignis liegt relativ kurze Zeit zurück;

– es sind noch nicht alle Hämostase-Anomalien bekannt, die zu Venenthrombosen prädisponieren, und es sind nicht alle anderen genetischen Risikofaktoren berücksichtigt worden (so hat die Patientin z.B. die Blutgruppe AB, von der bekannt ist, dass sie ein höheres Risiko an venösen thromboembolischen Komplikationen aufweist als die Blutgruppe O);

– das Risiko, wesentliche Komplikationen im Zusammenhang mit einer Verabreichung von NMH in prophylaktischer Dosierung zu erleiden, ist gering.

Dieser Fall verdeutlicht die Nuancen, die bei allen Empfehlungen dieser Art (auch bei Grad 1) berücksichtigt werden müssen, um so mehr, als die Patientin in der Sprechstunde erwähnt hat, dass sie jede nur denkbare Vorsichtsmassnahme wahrnehmen möchte, um keinesfalls das damals bei der doppelseitigen Lungenembolie Erlebte nochmals durchzumachen.

Literatur

- 1 Gris JC, et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004;103:3695–9.

Kommentar zu: Kapitel 18.

Antithrombotische Therapie in der Pädiatrie¹

Experte: M. Beghetti

Co-Experten: R. Prêtre, F. Boehlen

Thrombosen beim Kind sind im Vergleich zum Erwachsenen eine seltene Erscheinung mit einer Häufung kurz nach der Geburt und im ersten Lebensjahr. In den letzten Jahren hat der Stellenwert der Prophylaxe und Therapie des thromboembolischen Risikos in der Pädiatrie zugenommen.

Die vermehrte Anwendung des Zentralvenenkatheters zur parenteralen Ernährung oder Verabreichung von Medikamenten und heute nachweisbare heritäre Thrombophilien wie auch akurater diagnostische Methoden führten zu höheren Inzidenzdaten der venösen Thromboembolie in der Pädiatrie.

Die teilweise widersprüchlichen Therapieempfehlungen der ACCP-Guidelines beruhen hauptsächlich auf Daten aus nichtkontrollierten Studien, oder entsprechen den Empfehlungen für Erwachsene, obwohl bekanntlich das hämostatische Gleichgewicht beim Kleinkind und bei Frühgeburten stark von demjenigen des Erwachsenen abweicht.

Die Empfehlungen der ACCP-Arbeitsgruppe zur Dosierung und Überwachung der antithrombotischen Therapien stimmen grundsätzlich mit den in der Schweiz angewendeten Richtlinien überein. Vgl. hierzu die Schweizer Richtlinien bezüglich Verabreichungsweisen und Dosierungen von Standardheparin, Enoxaparin und oralen Gerinnungshemmern (*Pediatrica* 2002;13: S34–37).

Thrombosen bei Neugeborenen

1.1. Die SEG möchte hervorheben, dass die Mehrzahl der Empfehlungen den Grad 2C haben (also eher Vorschläge darstellen), da die meisten veröffentlichten Studien mit Patienten diesen Alters Beobachtungsstudien sind, die keine Schlüsse über Nutzen und Risiko der verschiedenen therapeutischen Ansätze erlauben. In der Gruppe der Neugeborenen entsteht ein Grossteil der Thrombosen sekundär aus einer zentralvenösen Quelle. Daher ist eine erhöhte Aufmerksamkeit des verantwortlichen Arztes für das Auftreten einer venösen Thromboembolie erforderlich. Die Frühgeburten, v.a. die extremen Frühgeburten, mit einem Gewicht unter 1000 g, weisen ein besonders hohes Thromboembolierisiko auf, weil diese Patienten häufig einen venösen oder zentralvenösen Zugang benötigen und diese Gefässe äusserst kleinkalibrig sind.

Zudem ist die Pathophysiologie der Gerinnung bei diesen Kindern noch teilweise ungeklärt. Die Frühgeburten weisen ausserdem ein extrem hohes Risiko für intrazerebrale Blutungen auf – eine der gefürchtetsten Komplikationen in der Behandlung dieser Patienten. Dies erschwert zusätzlich die Behandlung von thromboembolischen Ereignissen.

Grundsätzlich stimmen die Empfehlungen 1.1.1 bis 1.1.7 in bezug auf Neugeborene mit Thrombose mit den in der Schweiz angewendeten Richtlinien überein. *Die SEG möchte jedoch hinzufügen, dass bei extremen Frühgeburten die Verabreichung einer «lokalen» Thrombolyse (Urokinase) über den Katheter, der möglicherweise die Thrombose verursacht hat, mit einem Grad 2C empfohlen werden kann.* Die Therapie mit NMH ist bei kleinen Kindern erschwert, da keine gewichtsadaptierte Fertigspritzen erhältlich sind.

1.1.3 Die SEG empfiehlt, die Anti-Xa-Aktivität beim Neugeborenen vermehrt zu messen, da die PTT in diesem Alter häufig spontan verlängert ist.

1.1.4 0,5–1,0 U/ml, wenn das NMH 2mal täglich verabreicht wird, 0,8–1,6 U/ml, wenn es einmal täglich verabreicht wird.

1.1.6 Die SEG meint, dass die Frage, ob man wirklich bei Neugeborenen vor der Thrombolyse Plasminogen verabreichen soll, offen bleibt.

Thrombose beim Kind

1.2 Die Mehrzahl der thromboembolischen Ereignisse dieser Altersklasse entsteht sekundär im Rahmen einer Grunderkrankung wie Krebs, Verletzungen, Konnektivitäten oder angeborenen Herzvitien. Auch hier gilt: cave bzgl. erhöhtem VTE-Risiko durch ZVK.

Bezüglich der Thrombolyse unterstützt die SEG die Aussage, dass sie nicht routinemässig angewendet werden soll, sondern dass die Therapie von Fall zu Fall individuell angepasst werden muss (unter Beachtung der Möglichkeit einer lokalen Thrombolyse, wie sie für Neugeborene beschrieben wurde).

Die SEG möchte ergänzen:

1.2.1 Die Messung der Anti-Xa-Aktivität kann je nach Labor verschieden ausfallen. Manche verwenden Werte von 0,30–0,60 U/ml. Bei Kleinkindern oder in klinischen Situationen, wo die

¹ Monagle P, et al. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2004;126:645S–87S.

PTT aus anderen Gründen verlängert sein kann – z.B. bei einem erworbenen Faktor-XII-Mangel, einem zirkulierenden Gerinnungshemmer vom Lupustyp – ist zu beachten, dass auch die Anti-Faktor-Xa-Aktivität und nicht nur die partielle Thromboplastinzeit (PTT) zu bestimmen ist. Für die 2x tägliche Verabreichung von NMH soll eine Anti-Xa-Aktivität zwischen 0,5 und 1,0 U/ml erreicht werden und für die einmal tägliche Verabreichung eine Aktivität zwischen 0,8 und 1,6 U/ml.

1.2.10 Der Ziel-INR-Wert für prophylaktische Dosierungen von VKA liegt zwischen 1,5 und 2,0.

1.2.11 Dasselbe gilt für eine INR von 1,5–1,8 wie für eine unter 1.2.10.

1.3 Thrombosen der Nierenvene

Leider gibt es aufgrund unzureichender Daten für diese spezielle Erkrankung nur Empfehlungen mit Grad 2C.

Prophylaxe bei zentralvenösen Zugängen

1.4 Die SEG unterstützt die Aussage, dass es keinen Grund für eine Routineprophylaxe bei Kindern mit liegendem zentralvenösem Zugang gibt. Der Vorschlag, Patienten mit einem ständigen zentralvenösen Zugang VKA zu geben, ist umstritten. Die SEG empfiehlt hier den Vorschlag mit einem Grad 2C zu versehen.

Prophylaxe bei aortopulmonalen Shunts (Blalock-Taussig)

1.5 und 1.6 Es gibt keine Studien, die hier eine klare Aussage ermöglichen. Die SEG empfiehlt die Heparin-gabe in der intraoperativen Phase und postoperativ solange, wie der Shunt besteht, sowie die Verabreichung von Aspirin in einer Dosierung von 5 mg/kg/d. Heparin sollte während 24–48 Stunden (10 U/kg/h) infundiert werden, bevor orales Aspirin folgt.

Speziell zur *Norwood-Operation Stufe I*: Wenn dieser Eingriff mit Legung eines Shunts wie oben erwähnt erfolgt, empfiehlt die SEG, dieselbe Behandlungsstrategie anzuwenden. Aktuell hat sich der Behandlungsansatz etwas verändert, da manche Zentren nicht mehr die Legung eines Shunts vom Typ Blalock modifiziert in Gortex vornehmen, sondern einen Rechtskammer-Pulmonalis-Tubus verwenden, für den es derzeit schwierig ist auszusagen, ob das mit oder ohne Antikoagulation erfolgen soll. Vermutlich ist es sinnvoll, angesichts der geringen Grösse der Verbindung zwischen der einzigen Kammer und der A. pulmonalis dieselbe Behandlungsstrategie anzuwenden.

Prophylaxe bei partiellen cavopulmonalen Anastomosen

1.7 Die Empfehlungen zu diesem chirurgischen Eingriff, bei dem die V. cava superior direkt mit den Pulmonalarterien verbunden wird, sind sehr umstritten: Sie reichen von keiner Behandlung bis zur Behandlung mit Warfarin. *Es ist derzeit nicht möglich, eine Empfehlung abzugeben, da erst wenige Arbeiten sich mit den verschiedenen Ansätzen befasst haben.*

Prophylaxe bei totalen cavopulmonalen Anastomosen (Fontan)

1.8 Wieder sind die Meinungen sehr geteilt, und die Studien, die bis zum heutigen Tage durchgeführt wurden, erlauben nicht sich festzulegen, ob eine Therapie mit Aspirin 5 mg pro kg pro Tag oder eine Antikoagulation mit OAK vorzuziehen ist. *Die SEG teilt den Standpunkt der ACCP-Empfehlungen nicht, dass alle Kinder mit einer totalen cavopulmonalen Anastomose mit Warfarin zu behandeln (Ziel-INR 2,5) seien.* Die SEG meint, dass ein solcher Ansatz sinnvoll ist bei Patienten, deren Hämodynamik nicht optimal ist oder die eine Fenestration erhalten haben, aber nicht im Fall einer totalen cavopulmonalen Anastomose mit einwandfreier Hämodynamik.

Prophylaxe bei endovaskulären Stents

1.9 Die ACCP empfiehlt die perioperative Verabreichung von Heparin und die SEG unterstützt diese Empfehlung. *Zudem empfiehlt die SEG eine anschliessende Therapie mit Aspirin in aggregationshemmender Dosierung (5 mg/kg/d).*

Prophylaxe bei dilatativen Kardiomyopathien des Neugeborenen und des Kindes

1.10 Grundsätzlich müssen Kinder mit einer dilatativen Kardiomyopathie und Kammer-Funktionsstörung eine Antikoagulation erhalten, da das erhöhte Risiko von intrakardialen Thromben systemische Embolien nach sich ziehen kann.

Prophylaxe bei biologischen Herzklappen

1.11 Im Fall von biologischen Herzklappen wurden die pädiatrischen Empfehlungen von denen der Erwachsenenmedizin abgeleitet, leider ohne dass es Arbeiten gibt, die diese Empfehlungen bestätigen würden.

Prophylaxe bei mechanischen Herzklappen

1.12 Es ist klar, dass die Kinder mit dieser Indikation eine Antikoagulation mit VKA erhalten müssen. Hierbei werden die Empfehlungen, die für Erwachsene bestehen, befolgt. Die Empfehlungen zur Intensität der Antikoagulation bei einer mechanischen Herzklappe tendieren auf eine INR zwischen 2 und 3 (vgl. Kapitel über Erwachsene), ausser in Sonderfällen.

Prophylaxe bei Operationen und längerer Immobilisierung

1.13 Die Empfehlungen der ACCP sprechen sich für eine individuelle Beurteilung der Risiken und Nutzen aus. Die SEG weist darauf hin, dass das Alter einer der wichtigsten Aspekte ist, da Jugendliche ein höheres Risiko haben als kleine Kinder. Allerdings ist unklar, welche in dieser Altersklasse die optimale prophylaktische Massnahme darstellt.

In den meisten Situationen ist eine antithrombotische Prophylaxe bei Kleinkindern im Fall einer Immobilisierung oder einer Operation mit geringem oder mässigem thrombotischen Risiko nicht notwendig. Diese Haltung soll jedoch im Fall einer Operation mit hohem Thromboserisiko (Hüfte, Knie) und bei Jugendlichen überdacht werden, sowie von Fall zu Fall in besonderen Situationen.

Prophylaxe bei Herzkatheterisierung

1.14 Bei Patienten, die eine Katheterisierung auf arteriellem Weg benötigen, wird eine Prophylaxe mit intravenösem Heparin stark empfohlen; dies ist eine der wenigen Indikationen mit Grad 1A. Die verabreichte Dosis schwankt zwischen 100 und 150 U/kg im Bolus, wobei weitere Dosen hinterher hinzugefügt werden können, wenn der Eingriff länger dauert.

Arterielle Thrombose nach Herzkatheterisierung

1.15 Die SEG meint, dass in dieser Situation die Frühdiagnose der Thrombose am wichtigsten ist. Die Kinder müssen in den Stunden nach der Katheterisierung besonders genau überwacht werden, damit ein Aussetzen des Pulses und eine Femoralisthrombose rasch erkannt werden. Die SEG schliesst sich der Empfehlung an, therapeutische Heparindosen während 5 bis 7 Tagen nach Herzkatheterisierung zu verabreichen. Bei nachgewiesener Thrombose ist eine Thrombolysen vorzunehmen oder die Indikation für eine chirurgische Thrombektomie zu stellen.

Periphere arterielle Thrombose

1.16 Es handelt sich um eine Empfehlung mit Grad 1A zur Verabreichung von schwachdosiertem Heparin mittels arteriellem Katheter (z.B. zur kontinuierlichen postoperativen Überwachung des Blutdrucks nach einer Herzoperation). Hingegen wird lediglich vorgeschlagen, bei bestätigter Thrombose im Zusammenhang mit diesem arteriellen Katheter erst den Katheter zu entfernen und dann eine Antikoagulation mit oder ohne Thrombolysen (je nach Schwere der Situation) zu beginnen.

Positionierung des arteriellen Nabelkatheters

1.17 Die Wahl der Positionierung zwischen D6 und D10 (hohe Lage) oder zwischen L3 und L5 (tiefe Lage) ist noch nicht ausdiskutiert. Die bisher durchgeführten Studien haben keine Unterschiede bei den aufgetretenen Problemen aufgezeigt. Der Patient soll klinisch engmaschig überwacht werden. Eine Prophylaxe mit Heparindosen von 1–5 U/h durch den Katheter ist zur Vorbeugung von Komplikationen indiziert.

Sekundäre Aortenthrombose aufgrund eines Nabelkatheters beim Neugeborenen

1.18 Bei der Empfehlung zur Behandlung einer sekundären Thrombose aufgrund eines Nabelkatheters schliessen wir uns der ACCP an.

Morbus Kawasaki

1.20 Die SEG empfiehlt eine entzündungshemmende Therapie mit Aspirin während der Akutphase und solange die Entzündungsparameter (Fieber, CRP Leukozytose) vorhanden sind. Anschliessend soll eine aggregationshemmende Dosis Aspirin (5 mg/kg) verabreicht werden und diese Therapie während 6–8 Wochen fortgeführt werden (oder solange eine deutliche Thrombozytose persistiert).

Antikoagulation bei Morbus Kawasaki mit Riesenaneurysma

1.21 Bei Patienten mit einem Riesenaneurysma wird stark empfohlen, mit VKA zu behandeln (Ziel-INR zwischen 2 und 3) und gleichzeitig Aspirin weiterzugeben. Zwecks Vermeidung bzw. Früherkennung einer Koronarthrombose empfiehlt die SEG, bei diesen Patienten eine kardiologische Überwachung durchzuführen.

Thrombose der intrakraniellen Venensinus beim Neugeborenen und beim Kind

1.22 Die Empfehlungen in dieser Situation haben den Grad 2C und die SEG schliesst sich diesen Empfehlungen an.

Purpura fulminans

1.26 Die Fortschritte in der pädiatrischen Reanimation haben ein Überleben von schwer gefährdeten Patienten ermöglicht, jedoch manchmal zum Preis von schwerwiegenden ischämischen Folgen, insbesondere an den Gliedmassen. Da diese Folgeerscheinungen meistens sekundär aufgrund von vaskulären Mikrothrombosen durch die Verbrauchskoagulopathie entstehen, wird verständlich, dass die Purpura fulminans in diesen Empfehlungen zum Thema der antithrombotischen Therapie beim Kind Erwähnung findet. Bei einem homozygoten Protein-C-Mangel empfiehlt die SEG die Gabe von frischem Plasma 10–20 ml/kg alle 6–12 Stunden in der Akutphase und von einer Protein-C-Substitution abzusehen. Zudem kommt eine Langzeitbehandlung mit VKA (Ziel-INR 2,5–4,5) in Frage.

Fallbeispiel

Ein Junge von 5 Wochen wurde in die Kinderabteilung aufgenommen. Er hatte Fieber seit 48 Stunden, einen makulopapulösen Ausschlag am Rumpf und eine diskrete beidseitige Bindehautentzündung. Die Laborwerte zeigten eine Anämie, eine Neutrophilie mit Linksabweichung und eine deutliche Erhöhung des CRP auf über 200 mg/L. Aufgrund einer diagnostizierten Harnwegsinfektion mit *E. coli* wurde eine antibiotische Therapie mit Ceftriaxon wurde begonnen und 10 Stunden lang weitergeführt.

Der Verlauf war zunächst günstig, mit Abfall der Temperatur. Danach zeigte der Patient eine vorübergehende Cholestase mit deutlich gestauter Gallenblase. Dies wurde der antibiotischen Therapie mit Ceftriaxon zugeschrieben. Zwei Tage nach Absetzen des Antibiotikums verschlimmerte sich der klinische Zustand mit Temperaturerhöhung, Reizbarkeit und Abschilferung der Hand- und Fussflächen sowie Entzündung der Lippen. Zu diesem Zeitpunkt tauchte der Verdacht auf einen Morbus Kawasaki auf. Die Laborwerte zeigten eine Anämie mit Leukozytose, Thrombozytose, Erhöhung des CRP und Erhöhung der BSG. Die Echokardiographie am selben Tag zeigte eine Dilatation der rechten Koronararterie mit zwei proximalen Aneurysmen (Durchmesser 2,5

mm) sowie eine diffuse Erweiterung der linken Koronararterie auf 4–5 mm.

Angesichts dieses Krankheitsbildes wurde eine Therapie mit Immunglobulin (2 g/kg) in Kombination mit Aspirin in entzündungshemmender Dosierung begonnen. Der klinische Zustand besserte sich rasch, doch es blieb eine deutliche Dilatation beider Koronararterien mit Aneurysmadarstellung. Daher wurde beschlossen, eine Kombinationstherapie mit einer Antikoagulation mit Acenocoumarol und einer aggregationshemmenden Therapie mit Aspirin (5 mg/kg/d) zu beginnen. Der Verlauf war günstig. Es ist wichtig, festzustellen, dass die Einstellung der Antikoagulation zunächst relativ schwierig war, wie es bei Kindern dieses Alters oft der Fall ist.

Heute liegt die Akuterkrankung 3 Jahre zurück, das Kind erhält weiterhin Aspirin (5 mg/kg/d) und eine Antikoagulation mit Sintrom (INR zwischen 2 und 2,5).

Die Dilatation der Koronararterien ist echokardiographisch zunehmend geringer geworden, obwohl man immer noch ein Bestehen der proximalen Erweiterung der linken und rechten Koronararterie feststellen kann. Dies wurde in einer MRI-Untersuchung bestätigt. Eine Herzkatheterisierung ist in den kommenden Monaten vorgesehen. Die Herzfunktion ist normal. Die Kontraktilität der linken Kammer ist homogen, ohne jedes Anzeichen einer Ischämie. Das EKG zeigt auch keinerlei Ischämiezeichen.

Die Behandlung der koronaren Erkrankung des Patienten mit Morbus Kawasaki hängt eindeutig von der Schwere und Ausdehnung der Veränderungen an den Herzkranzgefässen ab. Wie schon in den Empfehlungen der ACCP beschrieben, gibt es leider keine prospektiven Daten, die zu Grad-A-Empfehlungen führen könnten. Die Empfehlungen haben also Grad C und schlagen vor, die Patienten mit einem Koronaraneurysma mit Gerinnungshemmern und Aggregationshemmern – meistens Warfarin und Aspirin – zu behandeln. Das ist genau, was in diesem Fall getan wurde. Bisher ist der Verlauf relativ günstig.

Wir meinen, dass die Erstellung von Richtlinien wie die Empfehlungen der ACCP in Zukunft zu einer Standardisierung der Antikoagulationstherapie beim Kind führen wird und dass dadurch ein Behandlungsansatz gefördert wird, der weniger auf persönlicher Erfahrung als auf wissenschaftlich einwandfrei durchgeführte Studien beruht.

Literatur

- 1 Albisetti M. Antikoagulation im Kindesalter. *Pediatrica* 2002; 13(5):34–7.