

Aspirin[®], Marcumar[®], Pradaxa[®] & Co. – was der HNO-Arzt über Gerinnung und Thrombose wissen sollte



Peter R. Issing¹, Beate Erath²,
Christian Issing³

Summary

Hemostasis is characterized by a complex physiology and has significant impact on multiple medical disciplines. Especially elderly patients have to be treated with anticoagulants due to their multimorbidity which shows to be a challenge for surgical specialties such as otorhinolaryngology. Several antiplatelet agents as the classical »ASS« are prescribed for prophylaxis and therapy of coronary heart disease and stroke. They should not be cancelled preoperatively offhand. In many cases the surgical procedure is possible under continuation of the antiplatelet therapy. Atrial fibrillation and prophylaxis of venous thromboembolism are important indications to therapeutic manipulation of the plasmatic coagulation. Beside the well establi-

¹ Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf-, Hals- und Plastische Gesichtschirurgie, Klinikum Bad Hersfeld GmbH

² Leitende Abteilungsrätin des Zentrallabors, Klinikum Bad Hersfeld GmbH

³ Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt a.M.

shed vitamin K antagonists newer agents for direct inhibition of factor IIa and Xa such as dabigatran and rivaroxaban are available today. Those drugs make the cumbersome »bridging« unnecessary in many patients; however, kidney function has to be taken into account.

Even the ENT-specialist should be familiar with these common agents and their pharmacology at least in a fundamental sense; in any unclear situation an interdisciplinary counsel is recommended.

Keywords

Hemostasis, thrombocyte aggregation, atrial fibrillation, stroke, venous thromboembolism, ASS, vitamin K antagonists, factor IIa antagonist, factor Xa antagonist, bridging.

Zusammenfassung

Die Blutgerinnung hat eine komplexe Physiologie und erhebliche Bedeutung für eine Vielzahl medizinischer Disziplinen. Gerade ältere Menschen müssen aufgrund ihrer Multimorbidität gerinnungshemmende Medikamente einnehmen, was wiederum für operativ tätige Fächer wie die HNO-Heilkunde eine Herausforderung für das perioperative Management darstellt. Zur Prophylaxe wie zur Therapie der koronaren Herzkrankheit sowie des Schlaganfalls werden verschiedene Thrombozytenaggregationshemmer wie zum Beispiel der Klassiker Acetylsalicylsäure (ASS) eingesetzt, die vor Operationen nicht ohne Weiteres abgesetzt werden dürfen. In vielen Fällen ist die Durchführung der chirurgischen Maßnahme unter Einnahme dieser Medikamente möglich.

Vorhofflimmern und die Prophylaxe der venösen Thromboembolie stellen Indikationen für eine Beeinflussung der plasmatischen Gerinnung dar, für die es neben den klassischen Substanzen der Vitamin-K-Antagonisten heute direkte Hemmstoffe der Faktoren IIa und Xa wie Dabigatran und Rivaroxaban gibt. Diese machen das umständliche »Bridging« perioperativ häufig entbehrlich; allerdings muss die Nierenfunktion ins Kalkül einbezogen werden.

Auch der HNO-Arzt sollte ein Grundwissen über die heute gebräuchlichen Stoffklassen und deren Pharmakologie haben; bei Unklarheiten ist eine interdisziplinäre Absprache zweckmäßig.

Schlüsselwörter

Gerinnung, Thrombozytenaggregation, Vorhofflimmern, Schlaganfall, venöse Thromboembolie, ASS, Vitamin-K-Antagonisten, Faktor-IIa-Antagonist, Faktor-Xa-Antagonist, »Bridging«.

Einleitung

Die Blutgerinnung ist ein ausgesprochen komplexes Geschehen (11, 17), was für eine Vielzahl medizinischer Disziplinen eine herausragende Bedeutung hat. So spielt sie in den operativen Fächern im Rahmen der Blutstillung – Beispiel: Tonsillektomie – für das Risiko und die Morbidität des Eingriffs eine wichtige Rolle. Umgekehrt führt ihre unerwünschte intravasale Aktivierung etwa bei der koronaren Herzkrankheit zu Gefäßverschlüssen, weshalb sie therapeutisch in vielfältiger Weise gehemmt wird. Ähnliches gilt für die tiefen Bein- und Beckenvenenthrombosen mit dem Risiko einer potenziell lebensbedrohlichen Lungenembolie, deren

Tabelle 1

Thromboembolierisikos nach dem CHA₂-DS₂-VAS_c-Score

CHA ₂ -DS ₂ -VAS _c -Score	Risiko für Apoplex ohne Antikoagulation		
Risikofaktor	Punkte	Score	Prozent
Herzinsuffizienz (»congestive heart failure«)	1	0	0,0 %
Hypertonie (»hypertension«)	1	1	1,3 %
Alter ≥ 75 Jahre	2	2	2,2 %
Diabestes mellitus	1	3	3,2 %
Früherer Schlaganfall, transiente ischämische Attacke (TIA), Thromboembolie	2	4	4,0 %
Vaskuläre Erkrankung wie periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Myokardinfarkt	1	5	6,7 %
Alter 65–75 Jahre	1	6	9,8 %
Weibliches Geschlecht (»sex category«)	1	7	9,6 %
Maximale Punktzahl	9	8 9	6,7 % 15,2 %

Prophylaxe beispielsweise in der orthopädischen Chirurgie ein wichtiger Stellenwert beigemessen wird.

Vorhofflimmern (VHF) ist mit einer Prävalenz von etwa 3 % die häufigste Rhythmusstörung und führt zu einer deutlichen Einschränkung der Überlebenszeit im Vergleich zu Menschen ohne dieses Problem (9). Es ist mit einer Erhöhung des Risikos für Schlaganfälle und Herzinsuffizienz verbunden. Studien zeigen, dass bei 20–30 % aller Patienten mit einem ischämischen Insult Vorhofflimmern besteht (2). Nach einer anderen Quelle haben 5 % der 65- bis 69-Jährigen VHF, während bei den 85–89 Jahre alten Menschen fast jeder Fünfte davon betroffen ist.

Eine orale Antikoagulation kann die Mehrzahl der Schlaganfälle verhin-

dern – zirka 60 % (12) – führt aber umgekehrt auch zu einer Erhöhung des Blutungsrisikos.

Zur Abschätzung des individuellen Thromboembolierisikos hat sich der CHA₂-DS₂-VAS_c-Score etabliert (1). Danach verhält es sich folgendermaßen (Tab. 1): Eine Behandlung mit einer Antikoagulation und/oder Hemmung der Thrombozytenaggregation kann das Blutungsrisiko erhöhen, was für Operationen eine herausragende Konsequenz haben kann (13, 15).

Letztlich muss das individuelle Risiko einer Blutung mit dem einer kardialen/neurologischen Morbidität bei einem spezifischen Eingriff gegeneinander abgewogen werden, wozu zur Evaluation des Blutungsrisikos der

HAS-BLED-Score Anwendung finden kann (2) (Tab. 2).

Heutzutage stehen für die angesprochenen Indikationen der KHK/VHF eine Vielzahl von Medikamenten mit unterschiedlichem Wirkmechanismus zur Verfügung. Gerade ältere Menschen benötigen häufig eine derartige Therapie, die dann Auswirkungen auf die Vorgehensweise des operativ tätigen HNO-Arzt haben kann. Ziel des Artikels ist daher der Versuch, die für die HNO-Heilkunde wichtigen Aspekte im Umgang mit dieser komplexen Problematik zu verdeutlichen.

Physiologie der Gerinnung

Zum besseren Verständnis der Gerinnungsabläufe und medikamentösen

Tabelle 2

Blutungsrisiko nach dem HAS-BLED-Score

Risikofaktor	Punkte	Score	Blutungsrate unter Antikoagulation pro Jahr
			Prozent
Hypertonie	1	0	0,9 %
Pathologisch Nieren-/Leberfunktion	1 oder 2	1	3,4 %
Schlaganfall	1	2	4,1 %
Blutung	1	3	5,8 %
Labiler »International Normalized Ratio« (INR)-Wert	1	4	8,9 %
> 65 Jahre	1	5	9,1 %
Blutungsauslösende Medikamente/Alkohol	1 oder 2	6–9	Ungenügende Daten
Maximal mögliche Punktzahl	9		

Interaktionen erscheint es zweckmäßig, die normale Gerinnung kurz darzustellen (11, 17).

Als erster Schritt kommt es im Rahmen der primären Hämostase durch eine Vasokonstriktion und Thrombozytenaggregation zur Ausbildung eines Thrombozytenpfropfs innerhalb von ein bis drei Minuten. Auslöser sind freiliegende Kollagenfasern der Gefäßwand, die nicht mehr von einem intakten Endothel bedeckt sind.

Die Aggregation der Thrombozyten wird unter anderem über den von-Willebrand-Faktor (vWF) vermittelt, der zum einen im Plasma an den Faktor VIII gebunden zirkuliert und zum anderen subendothelial und in den Thrombozyten vorkommt. Daneben fördern Serotonin, Thromboxan A2, Thrombospondin und Adenosindiphosphat (ADP) aus den α -Granula der Thrombozyten diesen Vorgang. Für die Vernetzung ist der GP-IIb/IIIa-Rezeptor, an den Fibrinogenmoleküle andocken können, wichtig. Für

die Vermittlung der ADP-Wirkung ist der P2Y₁₂-ADP-Rezeptor entscheidend.

Thromboxan A2 ist ein Produkt des Arachidonsäurestoffwechsels unter Mitwirkung der Cyclooxygenase-1 und -2.

Für die plasmatische Gerinnung in vivo spielt der »Tissue Factor« (TF) den entscheidenden Auslöser, der nach Aktivierung zusammen mit Kalzium (Ca²⁺) und Faktor VIIa einen membrangebundenen Komplex bildet. Dieser wiederum kann über eine positive Rückkopplung mehr Faktor VII aktivieren, was durch die Inhibition des TF durch »Tissue Factor Pathway Inhibitor« (TFPI) für den weiteren Ablauf der Gerinnung von Bedeutung ist. Der Komplex aus TF und Faktor VIIa kann Faktor X zu Faktor Xa umwandeln, was zu einer ersten Bildung von Thrombin (Faktor IIa) führt. Dieses aktiviert auch die Faktoren VIII und V sowie die Faktoren XI und IX in geringerem Ausmaß, was dann zur Bildung von Fibrin (I) führt. Durch die ebenfalls durch

Thrombin ausgelöste Aktivierung von Faktor XIII werden die Fibrinfäden zu einem Netz stabilisiert, in dem sich die zellulären Bestandteile des Bluts fangen und zur Bildung eines gemischten oder roten Thrombus führen (Abb. 1).

Physiologische Gerinnungshemmung

Körpereigene Mechanismen führen zu einer Balance zwischen Gerinnung und Gerinnungshemmung, zu der folgende Faktoren beitragen:

»Tissue Factor Pathway Inhibitor« (TFPI)

Hemmt unter Komplexbildung Faktor VIIa und Faktor Xa und begrenzt die Startphase der Gerinnung.

Protein C und Thrombomodulin

Beendigung der Verstärkungsphase und Vorbereitung der Fibrinolyse unter Bindung an Protein S (»Seattle«).

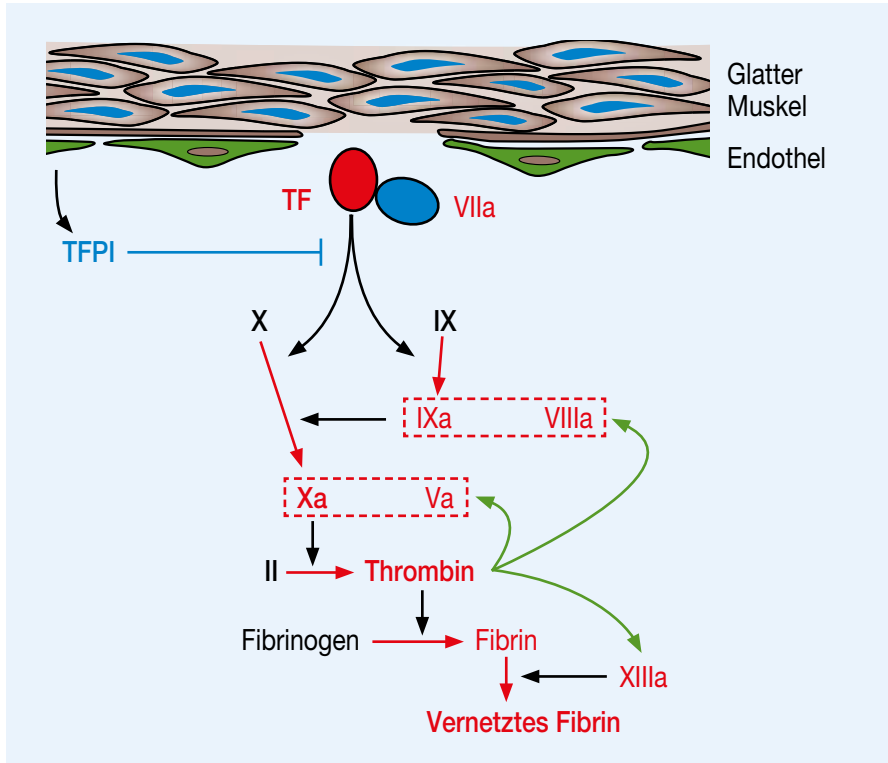


Abb. 1: Ablauf der Gerinnung in vivo (mod. nach 17) (TF = »Tissue Factor«, TFPI = »Tissue Factor Pathway Inhibitor«)

Antithrombin (AT)

In der Leber gebildete Serinprotease, die vor allem die freien, im Plasma ungebundenen Faktoren IIa und Xa hemmt.

Eine Übersicht über die einzelnen plasmatischen Gerinnungsfaktoren und deren physiologische Hemmstoffe gibt Tabelle 3 (mod. nach 16).

Wechselwirkung zwischen plasmatischer Gerinnung und Thrombozyten

Thrombin ist in der Lage, Thrombozyten zu aktivieren und deren Aggregation zu fördern. Umgekehrt erleichtern Thrombozyten über ihre phospholipidhaltigen Oberflächen vor allem die Thrombinbildung und damit die plasmatische Gerinnung. Dabei spielen thrombozytäre α -Granula eine wichtige Rolle, die unter anderem auch α_2 -Plasmin – ein Plasmininhibitor – sezernieren. Dieser hemmt die Fibrinolyse aufgrund einer initial hohen Konzentra-

tion, die aber über die Zeit abfällt und dann zu einer Auflösung des Thrombus führt. Neben der Gerinnung haben diese Wechselwirkungen für Abwehr- und Wundheilungsmechanismen als auch für die Metastasierung von Tumoren eine wichtige Bedeutung.

Hemmstoffe der Thrombozytenaggregation

Acetylsalicylsäure (ASS, z.B. Aspirin®) in niedriger Dosierung um 100 mg ist das Paradigma eines Aggregationshemmers und wirkt über eine irreversible Blockierung der Cyclooxygenase und damit Aufhebung der Thromboxanbildung, was die lange biologische Wirkung von etwa einer Woche erklärt (Lebensdauer der Thrombozyten 8–12 Tage).

Dipyridamol hemmt den Adenosintransport und die Phosphodiesterase, was neben der Aggregationshemmung auch eine Vasodilatation bewirkt und wird in der Regel mit ASS kombiniert (Aggrenox®).

Hemmstoffe des ADP-Rezeptors P2Y12, einem Oberflächenprotein der Thrombozyten, sind die Generika Ticlopidin, Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor, wobei die Bindung nur für Letzteres reversibel ist. Die Wirkdauer ist daher ähnlich wie bei der ASS.

Die Indikation für die Aggregationshemmer besteht meist in der Behandlung oder Primär-/Sekundärprophylaxe der KHK beziehungsweise dem Schlaganfall (10, 14, 16). Nach Einsetzen von »Drug Eluting Stents« (DES) ist eine duale Therapie mit ASS und einem P2Y12-Inhibitor zur Vermeidung einer In-Stent-Stenose notwendig und darf daher innerhalb von sechs bis 12 Monaten nach Stentimplantation nicht ohne Weiteres elektiv abgesetzt werden. Bei den sogenannten »Bare Metal Stents« (BMS) ist eine duale Therapie mindestens vier Wochen notwendig (10). Dies bedeutet, dass Wahleingriffe mit höherem Blutungsrisiko verschoben werden sollten; bei Notfällen ist das Risiko mit dem Kardiologen individuell zu diskutieren. Heparin stellt dabei keine Alternative dar. Viele Eingriffe mit kontrollierbarem Blutungsrisiko, zum Beispiel Weichteilchirurgie wie Schilddrüsenoperationen, können meist ohne große Probleme unter Fortführung einer einfachen Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS durchgeführt werden (4, 5, 8, 15).

Hemmstoffe der plasmatischen Gerinnung

Die übliche Indikation zur Hemmung der plasmatischen Gerinnung ist zum einen die Prophylaxe und Therapie der venösen Thrombose sowie zur Vermeidung von Schlaganfällen das Vorhofflimmern. Thrombozytenaggregationshemmer sind in diesen Fällen nicht ausreichend wirksam.

Dar HNO-Arzt ist in der Regel mit Patienten konfrontiert, die unter dem Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon (Marcumar®, Falithrom®) oder Warfarin (Coumadin®) mit einer Halbwertszeit von sieben beziehungsweise zwei

Tabelle 3
An der Gerinnung beteiligte Faktoren (mod. nach 16)

Faktor	Name	Funktion	Halbwertszeit	Vitamin-K-abhängig
I	Fibrinogen	Vorläufer zur Bildung der Fibrinnetze	Zirka 5 d	–
II	Prothrombin	Aktive Form Thrombin-Faktor IIa aktiviert die Faktoren I, V, VIII, XI, XIII	2–3 d	+
III	Gewebethromboplastin »Tissue Factor« (TF)	Nicht im Blut, sondern subendothelialen Gewebe	Kurz	–
IV	Ionisiertes Ca ²⁺	Zur Bindung der negativ geladenen Phospholipide der Plasmamembran nötig	–	–
V	Akzelerationsglobulin Proaccelerin	Faktor Va und Faktor Xa bilden mit Ca ²⁺ und Phospholipiden den Komplex, der Faktor II aktiviert	20	–
VI	= Faktor Va			
VII	Proconvertin	Faktor VIIa und TF bilden mit Ca ²⁺ einen Komplex zur Aktivierung von Faktor IX und Faktor X	5 h	+
VIII	Antihämophiles Globulin A	Faktor VIIIa und Faktor IXa bilden mit Ca ²⁺ und Phospholipiden einen Komplex zur Aktivierung von Faktor X	12	–
vWF	von-Willebrand-Faktor	Trägerprotein für Faktor VIII; Thrombozytenadhäsion	1 d	
IX	Antihämophiles Globulin B »Christmas«-Faktor	Faktor VIIIa und Faktor IXa bilden mit Ca ²⁺ und Phospholipiden einen Komplex zur Aktivierung von Faktor X	1 d	+
X	Stuart-Prower-Faktor	Faktor Va und Faktor Xa bilden mit Ca ²⁺ und Phospholipiden den Komplex zur Aktivierung von Faktor II	2–5 d	+
XI	Plasma-Thromboplastin-Antecedent PTA Rosenthal-Faktor	Faktor XIa aktiviert Faktor IX	2 d	–
XII	Hageman-Faktor	Faktor XIIa aktiviert Faktor XI	50	–
XIII	Fibrinstabilisierender Faktor	Faktor XIIIa wandelt Fibrinmonomere in vernetztes Fibrin um	Zirka 7 d	Faktor VIIIa und Faktor IXa bilden mit Ca ²⁺ und Phospholipiden einen Komplex zur Aktivierung von Faktor X
PC	Protein C (aPC = aktiviertes Protein C)	Serinprotease (gerinnungshemmend, fibrinolysefördernd, antiphlogistisch)	10 h	+
PS	Protein S	Kofaktor für aPC	2 d	+

d = Tag; h = Stunden; Ca²⁺ = Kalzium

Tabelle 4

Perioperatives Vorgehen bei Antikoagulation				
Kreatinin-Clearance ml/min	Dabigatran		Apixaban – Edoxaban – Rivaroxaban	
	Geringes Blutungsrisiko	Hohes Blutungsrisiko	Geringes Blutungsrisiko	Hohes Blutungsrisiko
≥ 80	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
50–80	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h
30–50	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h
15–30	Keine Indikation	Keine Indikation	≥ 36 h	≥ 48 h
< 15	Keine neue orale Antikoagulanzen (NOAK)-Zulassung			

Tagen stehen (6). Der therapeutische Bereich liegt dabei meist bei einem Quickwert (Thromboplastinzeit) zwischen 15–25 % beziehungsweise einer »International Normalized Ratio« (INR) von 2,0–3,0. In der Regel dauert es nach Absetzen einige Tage, bis die INR sich normalisiert hat. Dies kann bedarfsweise durch Phytomenadion

(Konakion®) bei intakter Leberfunktion beschleunigt werden.

Kleinere Eingriffe, wie zum Beispiel die Entfernung von Hauttumoren, können zumeist unter laufender Gerinnungshemmung durchgeführt werden. Bei höherem Blutungsrisiko nach dem HAS-BLED-Score (Tab. 2) muss ein

»Bridging« erfolgen: Dabei wird Marcumar® abgesetzt und parallel gewichts- und risikoadaptiert zum Beispiel ein niedermolekulares Heparin subkutan appliziert wie:

- Enoxaparin (Clexane® 1x 20–40 mg),
- Certoparin (Mono-Embolex® 1x 3.000 IE),
- Dalteparin (Fragmin® 1x 2.500–5.000 IE oder
- Nadroparin (Fraxiparin® 1x 2.850 IE).

Etwa zwei bis vier Tage nach dem Eingriff wird bei verschlossener Wunde dann Marcumar® (z.B. 1. Tag: 3x 1, 2. Tag: 2x 1, 3. Tag 1x 1 und dann individuell fortführen) erneut angesetzt und bis zum Erreichen des therapeutischen Bereichs parallel das niedermolekulare Heparin weitergegeben. Auf das mögliche Risiko der Entwicklung einer Heparin-induzierten Thrombopenie (HIT) I+II mit paradoxen thromboembolischen Komplikationen und Abfall der Thrombozytenzahl sei an dieser Stelle hingewiesen.

Dieses umständliche Vorgehen, ihre geringe therapeutische Breite und die träge Steuerbarkeit der Vitamin-K-Antagonisten hat durch die Einführung der nicht Vitamin-K-abhängigen neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) oder auch direkte orale Antikoagulanzen

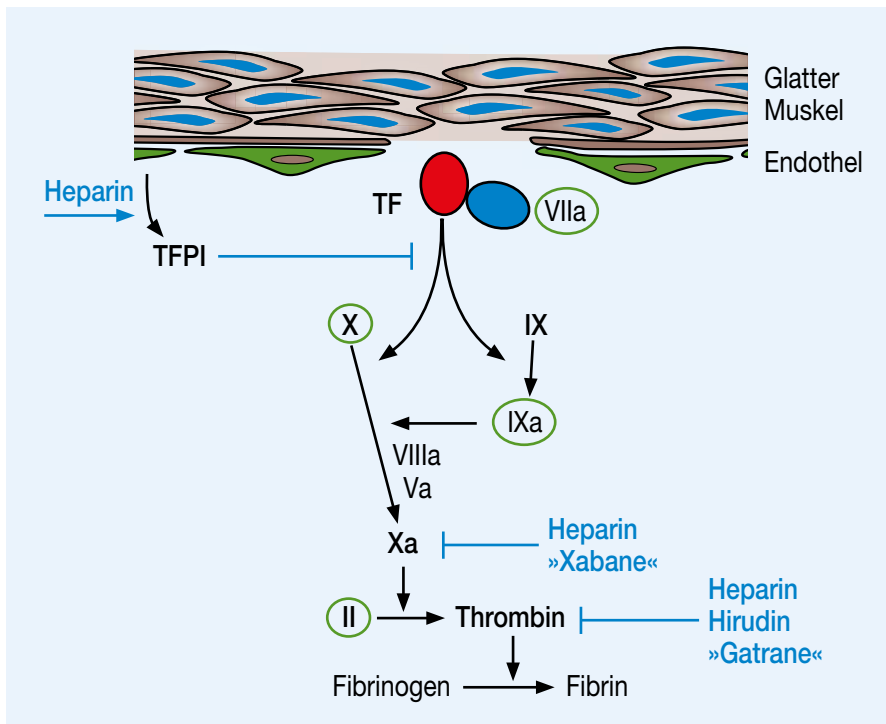


Abb. 2: Inhibitoren der Gerinnung (mod. nach 17) (TF = »Tissue Factor«, TFPI = »Tissue Factor Pathway Inhibitor«)

Tabelle 5

Hemmstoffe der Thrombozytenaggregation und der plasmatischen Gerinnung bei operativen Eingriffen (mod. nach 7)

Medikament	Wirkmechanismus	Wann absetzen? Niedriges Risiko/ hohes Risiko einer Blutung	Wann ansetzen? Niedriges Risiko/ hohes Risiko einer Blutung	Standarddosis/ reduzierte Dosis
Aggregationshemmer				
- ASS	- COX-Hemmer	Weiterführen 7-10 d	Weiterführen 12-24 h	
- ASS und Dipyridamol (Aggrenox®)	- COX-Hemmer - PDE-Inhibitor	7-10 d	24 h	
- Clopidogrel (Plavix®) Prasugrel Effient® Ticagrelor Ticlopidine	- ADP-Rezeptor- Inhibitor P2Y1	5-7 d	24 h	
Antikoagulanzen				
- Phenprocoumon (Marcumar®)	- Vitamin-K-Antagonist - Hemmt Protein C und S	4-5 d INR < 1,5	12-24 h	
- Unfraktioniertes Heparin	- Aktivierung von AT, hemmt Faktoren II, IX, XI, XII	4-6 h intravenös 8-12 h subkutan	12-24 h	
- Niedermolekulare Heparine Enoxaparin (Clexane®) Dalteparin (Fragmin®) Fondaparinux (Arixtra®)	- Aktivierung von AT, Hemmung von Faktor X	36-42 h	6-24h	
DOAK/NOAK				
- Dabigatran (Pradaxa®)	Hemmt Faktor II	1-3 d	1-3 d	2 x 150 mg/d 2 x 110 mg/d
- Rivaroxaban (Xarelto®)	Hemmt Faktor X	1-3 d	1-3 d	1 x 20 mg/d 1 x 15 mg/d
- Apixaban (Eliquis®)	Hemmt Faktor X			2 x 5 mg/d 2 x 2,5 mg/d
- Edoxaban (Lixiana®)	Hemmt Faktor X			1 x 60 mg/d 1 x 30 mg/d
DOAK = direkte orale Antikoagulanzen; NOAK = neue orale Antikoagulanzen				

(DOAK) eine erhebliche Erleichterung erfahren. Wesentliche pharmakologische Grundlage dafür ist die namensgebende, direkte auf die Gerinnungs-

faktoren II und X hemmende Wirkung sowie die recht kurze Halbwertszeit. Wichtig ist die Berücksichtigung der Nierenfunktion, deren Einschränkung

mit einer substanzabhängigen Dosisanpassung begegnet werden muss. Auch hat sie auf das perioperative Management einen Einfluss, da sie das

einnahmefreie Intervall vor und nach dem Eingriff beeinflusst (2). Eine blutungsrisikoabhängige Vorgehensweise schlägt Tabelle 4 vor.

Das bedeutet, dass bei vielen Eingriffen mit moderatem Blutungsrisiko wie zum Beispiel der Schilddrüsenchirurgie ein perioperatives »Bridging« nicht erforderlich ist. Nach abgeschlossener Hämostase, wie sie bei einer verschlossenen Wunde anzunehmen ist, kann das NOAK-Präparat sechs bis acht Stunden nach dem Eingriff wieder angesetzt werden. Bei Prozeduren mit höherem Blutungsrisiko wie zum Beispiel einer offenen Wunde nach Tonsillektomie wird die Wiedereinnahme nach 48–72 Stunden empfohlen. Eine risikoadaptierte Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin wird in diesen Fällen sechs bis acht Stunden postoperativ bis zur Wiedereinleitung der NOAK-Therapie angesetzt (2).

Abbildung 2 gibt eine Darstellung der Ansatzpunkte der verschiedenen Antikoagulanzen im Ablauf der Gerinnung.

Eine Übersicht zu den einzelnen Substanzen und deren perioperatives Management nach den amerikanischen Leitlinien in Abhängigkeit des Blutungsrisikos gibt Tabelle 5.

Laborchemische Überwachung der Gerinnungshemmung

Die In-vitro-Testung der Thrombozytenfunktion im Routinelabor beschränkt sich in der Regel auf deren quantitative durchflusszytometrische Bestimmung, die allerdings nur bedingt Rückschlüsse auf die Funktion zulässt. In der Regel drohen spontane Blutungen erst bei Werten unter 30.000 Thrombozyten/ μ l, sofern die plasmatische Gerinnung unbeeinträchtigt ist.

Die In-vitro-Blutungszeit kann mit dem »Platelet Function Analyser« (PFA)-100 bestimmt werden. Das PFA-100-System dient als Globaltest für die

Thrombozytenfunktion, ist aber nicht spezifisch für einzelne Thrombozytendefekte (3).

Die Blutungszeit nach Ivy als Globaltest für die Funktionsfähigkeit des Gerinnungssystems weist eine erhebliche Unschärfe auf und lässt sich kaum standardisieren. Der Normwert liegt laborabhängig bei zwei bis sieben Minuten (18).

Das Monitoring einer Heparintherapie geschieht in der Regel über die Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit (PTT), die indikationsabhängig 2- bis 3-fach verlängert sein sollte. Für die Überwachung der Wirkung niedermolekularer = unfractionierter Heparine ist sie nicht geeignet; hier muss im Zweifelsfall der Anti-Faktor-Xa-Spiegel bestimmt werden.

Zur Überprüfung der Einstellung einer Vitamin-K-Prophylaxe bedient man sich üblicherweise des Quick-Werts nach der Thromboplastinzeit beziehungsweise der INR (Prothrombinzeit), die bei üblichen Indikationen zwischen 2,0 und 3,0 liegen sollte (7, 18).

Die Faktor-Xa-Inhibitoren beeinflussen ebenfalls PTT, Quickwert und Prothrombinzeit, wobei der Zusammenhang nicht linear und deshalb ein Monitoring damit nicht zuverlässig ist (13). Hier muss in Zweifelsfällen eine aufwendige Bestimmung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität erfolgen. Die therapeutische Wirkung von Dabigatran als Faktor-IIa-Antagonist kann mit der »Ecarin clotting time« oder auch mit der Thrombinzeit überprüft werden (2). Ein genereller Vorteil der NOAK erscheint in diesem Zusammenhang, die bislang feste Dosierung im Gegensatz zu den Vitamin-K-Antagonisten mit der individuellen Gabe.

Antagonisierung der Antikoagulation

Geläufig ist die Möglichkeit, die Heparinwirkung durch die Gabe von Protan-

min zu neutralisieren. Dies ist bei den Vitamin-K-Antagonisten nicht direkt möglich. Eine verzögerte Abschwächung kann mit der Gabe von Konakion® über mehrere Tage erfolgen; bei akuten Blutungen müssen Gerinnungsfaktoren des Prothrombinkomplexes über Prothrombinkonzentrat (PPSB) mit den Faktoren II, VII, IX und X zugeführt werden.

Dabigatran (Pradaxa®) lässt sich mit dem humanisiertem Fab-Antikörperfragment Idarucizumab (Praxbind®) im Falle schwerer Blutungen antagonisieren. Die Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban (Xarelto®) und Apixaban (Eliquis®) können mit dem im Mai 2018 von der »Food and Drug Administration« (FDA) zugelassenen Wirkstoff Andexanet alpha (Andexxa®) gehemmt werden. Für Edoxaban (Lixiana®) steht für diese Indikation noch kein Pharmakon zur Verfügung.

Fazit

Die Blutgerinnung spielt für viele verschiedene medizinische Fächer eine herausragende Rolle und wird daher vielfältig therapeutisch beeinflusst. Operationen bei derart behandelten Patienten bedeuten per se ein erhöhtes Risiko und sollten streng indiziert werden. In vielen Fällen können Patienten unter ihrer Medikation chirurgisch versorgt werden; andernfalls ist ein individuelles, an der Grunderkrankung und dem mutmaßlichen intra- und postoperativen Blutungsrisiko ausgerichtetes Management erforderlich. Hier empfiehlt sich in Zweifelsfällen, interdisziplinären Rat einzuholen.

Literatur

1. AWMF online (2015): Venenthrombose und Lungenembolie: Diagnostik und Therapie. Registernummer 065-002. www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/065-002.html
2. Altiok E, Marx N (2018): Orale Antikoagulation. Deutsches Ärzteblatt 115, 776–783
3. Hayward CPM, Harrison, Cattaneo M, Ortel TL, Rao AK (2006): Platelet function analyzer (PFA)-100 closure time in evaluation of platelet disorders and platelet function. J Thromb Haemost 4, 312–319

4. Hoerauf H, Feltgen N (2018): Absetzen oder weiterführen? Eine Einzelfallentscheidung. Deutsches Ärzteblatt 115, A2117–2120
5. Liu J, Li Z, Liu S; Wang X, Xu Z, Tang P (2016): Risk factors for and occurrence of postoperative cervical hematoma after thyroid surgery: a single-institution study based on 5,156 cases from the past 2 years. Head & Neck 38, 216–219
6. Lucks J, Linhoff-Last E (2018): Moderne Antikoagulanzen: Heute ist die Thromboserapie variabler. MMW Fortschritte der Medizin 53, 44–48
7. Luxembourg B, Krause M, Lindhoff-Last E (2007): Basiswissen Gerinnungslabor. Deutsches Ärzteblatt 104, 1489–1498
8. Meyer A, Gross N, Teng M (2018): AHNS Series: Do you know your guidelines? Perioperative antithrombotic management in head and neck surgery. Head & Neck 40, 182–191
9. Meißner T (2018): Antikoagulation nützt auch Älteren. ÄrzteZeitung vom 14. November, 10
10. Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) (2016): Chronische KHK. Langfassung. 4. Auflage, AWMF-Register-Nr.: nvl-004. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-004l_S3_KHK_2016-02.pdf
11. Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S (2018): Physiologie. 8. Auflage, Thieme, Stuttgart
12. Rimmel M, Blankenberg S (2018): Antikoagulation bei Vorhofflimmern. MMW 160/53, 34–36
13. Riess H (2015): Therapie von Blutungen bei Patienten unter oraler Antikoagulation. Laryngo Rhino Otol 94, 697–709
14. Ruß M, Cremer J, Krian A, Meinertz T, Werdan K, Zerkowski HR (2009): Differenzialtherapie der chronischen koronaren Herzkrankheit. Deutsches Ärzteblatt 106, 253–161
15. Schlitt A, Jámbor C, Spannagl M, Gogarten W, Schilling T, Zwißler B (2018): Perioperativer Umgang mit Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern. Deutsches Ärzteblatt 110, 525–532
16. Silber S, Böhm M, Gottwik M, Borggrefe M, Dietz R (2006): Akutes Herzinfarktrisiko bei mangelnder Clopidogrelgabe nach koronarer Stentimplantation. Deutsches Ärzteblatt 103, A 2863–2868
17. Speckmann EJ, Hescheler J, Köhling R (2013): Physiologie. 6. Auflage, Urban & Fischer, München
18. Thomas L (Hrsg) (2012): Labor und Diagnose. 8. Auflage, TH-Books Verlagsgesellschaft mbh, Frankfurt/Main

*Anschrift für die Verfasser:
 Prof. Dr. med. Peter R. Issing
 HNO-Klinik
 Klinikum Bad Hersfeld
 Seilerweg 29
 36251 Bad Hersfeld
 E-Mail peter.issing@klinikum-hef.de*

CME-Fragen zu »Gerinnung und Thrombose«

1. Welche Aussage trifft zu?

- A Thrombozyten sind für die Gerinnung sekundär.
- B Vorhofflimmern (VHF) ist für den HNO-Arzt ohne Bedeutung, weil es eine seltene Erscheinung ist.
- C Durch eine orale Antikoagulation können viele Schlaganfälle bei VHF vermieden werden.
- D Das Blutungsrisiko kann nach dem »Centor-Score« individuell abgeschätzt werden.
- E VHF hat keinen Zusammenhang zur Herzinsuffizienz.

2. Für die Thrombozyten gilt nicht:

- A Zunächst kommt es nach Gefäßverletzung zu einer Vasokonstriktion und Thrombozytenaggregation.
- B Die Ausbildung des Thrombozytenpfropfs läuft erst innerhalb der ersten halben Stunde ab.
- C Die Aggregation von Blutplättchen wird unter anderem durch den von-Willebrand-Faktor (vWF) vermittelt.
- D Thromboxan A₂ spielt für die Vernetzung von Thrombozyten eine wichtige Rolle.
- E Die Cyclooxygenasen sind bedeutend für die Bildung von Thromboxan A₂ im Rahmen des Arachidonstoffwechsels.

3. Welche Aussage trifft nicht zu?

- A Kalziumionen sind für die plasmatische Gerinnung wichtige Kofaktoren.
- B »Tissue Factor Pathway Inhibitor« (TFPI) ist der stärkste Agonist zur Förderung der Thrombinbildung.
- C Ein Komplex aus »Tissue Factor« (TF) und Faktor VIIa führt zur Aktivierung von Faktor X.
- D Die Fibrinfäden werden von Faktor XIII stabilisiert.
- E Faktor Xa führt zur Bildung von Thrombin.

4. Welche Gerinnungsfaktoren sind nicht Vitamin-K-abhängig?

- A Faktor II.
- B Faktor VII.
- C Faktor IX.
- D Hagemann-Faktor.
- E Stuart-Prower-Faktor.

5. Welche Aussage ist zutreffend?

- A Der P2Y₁₂-Adenosindiphosphat (ADP)-Rezeptor ist für die Fibrinbildung essenziell.
- B Die Halbwertszeit von TF beträgt zirka 8–12 Stunden.
- C Protein C ist als Serinprotease ein gerinnungshemmender Faktor.
- D Protein S spielt für die Stabilisierung des sogenannten gemischten Pfropfs eine herausragende Rolle.
- E α_2 -Plasmin ist eine die Fibrinolyse stark fördernde Substanz.

6. Welche Aussage zur Aggregationshemmung ist richtig?

- A Entscheidend für eine ausreichende Hemmung der Aggregation ist eine Mindestdosis von 500 mg Acetylsalicylsäure (ASS).
- B Die Thrombozytenlebensdauer beträgt etwa 120 Tage.
- C Dipyridamol führt über eine komplexe ADP-Kaskade zu einer Vasokonstriktion.
- D Ticagrelor ist ein reversibler Hemmstoff des ADP-Rezeptors P2Y₁₂.
- E Nach Einsetzen eines »Drug Eluting Stents« (DES) kann die duale Aggregationshemmung bedenkenlos bereits nach 4 Wochen vor Wahleingriffen abgesetzt werden.

7. Was trifft nicht zu?

- A Die Vitamin-K-Antagonisten haben eine enge therapeutische Breite.
- B Die Wirkung von Marcumar® lässt sich über die Thromboplastinzeit erfassen.
- C Mit Konaktion® kann die Wirkung von Ticlopidin abgeschwächt werden.
- D Die therapeutische »International Normalized Ratio« (INR) liegt bei vielen Indikationen zwischen 2,0 und 3,0.
- E Hauttumoren können meist unter Fortführung der Einnahme von Coumadin® entfernt werden.

8. Welche Aussage zum »Bridging« trifft zu?

- A Ein »Bridging« ist im Rahmen elektiver Operationen grundsätzlich notwendig, wenn der Patient unter einer oralen Antikoagulation steht.
- B Clexane® kann mit einer Mindestdosis von 3 x 40 mg pro Tag gegeben werden.
- C Fragmin® wird einmal pro Tag mit 2.500 bis 5.000 IE dosiert.
- D Eine Heparin-induzierte Thrombopenie (HIT) kann unter einer Therapie mit Clexane® nicht auftreten.
- E Wichtig ist die genaue Dosierung von Fraxiparin® mit 3 x 3.500 IE pro Tag.

9. Welche Aussage trifft zu?

- A Dabigatran hemmt direkt Fibrin.
- B Rivaroxaban ist ein direkter Inhibitor von Faktor II.
- C Die normale Dosis von Apixaban beträgt 2 x 5 mg/d.
- D Edoxaban muss als Inhibitor von Faktor II mindestens dreimal pro Tag appliziert werden.
- E Wie bei den Vitamin-K-Antagonisten ist bei den neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) ein »Bridging« großzügig zu indizieren.

10. Welche Aussage ist nicht richtig?

- A Es empfiehlt sich, nach den amerikanischen Leitlinien Aggrenox® gut eine Woche vor einer Elektivoperation abzusetzen, wenn es sonst keine Kontraindikationen dagegen gibt.
- B Bei geringem Blutungsrisiko und normaler Nierenfunktion kann Dabigatran etwa 24 Stunden vor dem Eingriff abgesetzt werden.
- C Bei einer Kreatinin-Clearance von 10 ml/Min. sollte Edoxaban 36 Stunden präoperativ abgesetzt werden.
- D Nach abgeschlossener Hämostasie kann die NOAK-Medikation bei moderatem Blutungsrisiko 6–8 Stunden wieder begonnen werden.
- E Im Rahmen einer Tonsillektomie ist eine Überbrückung einer NOAK-Therapie mit einem niedermolekularem Heparin für etwa 3–4 Tage zweckmäßig.

11. Welche Aussage trifft nicht zu?

- A Spontane Blutungen sind bei intakter plasmatischer Gerinnung erst ab 30.000 Thrombozyten/ μ l zu erwarten.
- B Die INR beruht auf der Bestimmung der Prothrombinzeit.
- C Üblicherweise erfolgt die Dosierung der NOAK nach einem festgelegten Schema.
- D Eine interdisziplinäre Abstimmung ist in Zweifelsfällen anzuraten.
- E Mit dem Quickwert kann die Behandlung der Faktor-Xa-Inhibitoren präzise überwacht werden.

Antwortbogen zu »Gerinnung und Thrombose«

So sichern Sie sich Ihre Fortbildungspunkte

Für diese zertifizierte Fortbildung erkennt die Landesärztekammer Hamburg 1 Fortbildungspunkt an, wenn mindestens 70 % der Fragen korrekt beantwortet wurden.

Tragen Sie Ihre Antworten bitte in das Antwortfeld rechts unten ein und füllen den Vordruck »Persönliche Daten« aus.

Die Teilnahme an dieser CME-Fortbildung ist bis zum 15.10. 2020 möglich.

Den gesamten Antwortbogen faxen Sie dann an folgende Nummer:

0 40 / 23 02 92



Persönliche Daten

Titel Vorname

Nachname

Berufsbezeichnung

Straße Hausnummer

Postleitzahl Ort

Fax-Nr. E-Mail

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Einheitliche Fortbildungsnummer (EFN)

Praxisstempel

Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten gespeichert und der zuständigen Landesärztekammer gemeldet werden und bei mindestens 70 % korrekt beantworteten Fragen eine entsprechende Bestätigung an die angegebene Adresse geschickt wird. Ich versichere, alle Fragen ohne fremde Hilfe beantwortet zu haben. Es besteht keine Haftung für nicht korrekt angenommene Faxantworten.

Ort, Datum Unterschrift

Antwortfeld					
	A	B	C	D	E
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>