

INFORMATION KOMPAKT
Antithrombotische Therapie
auf der Intensivstation



Freigabe durch die Sektion Intensivmedizin am 22.08.2019

KORRESPONDIERENDER AUTOR	INSTITUTION
Dr. Marion Wiegele agpg@oegari.at	Abt. Anästhesie, Intensivmedizin u. Schmerztherapie Medizinische Universität Wien Währinger Gürtel 18-20; 1090 Wien
COAUTOREN:	
Assoc.-Prof. PD Dr. Eva Schaden	Abt. Anästhesie, Intensivmedizin u. Schmerztherapie Medizinische Universität Wien Währinger Gürtel 18-20; 1090 Wien
Univ. Prof. Dr. Paul Knöbl	Abt. für Hämatologie und Hämostaseologie Medizinische Universität Wien Währinger Gürtel 18-20; 1090 Wien
GUTACHTER: Univ. Prof. Dr. Sonja Fruhwald (Graz); Univ. Prof. Dr. Barbara Friesenecker (Innsbruck); Univ. Prof. Dr. Claus Krenn (Wien); PD. Dr. Martin Dünser (Linz); Univ. Doz. Dr. Sibylle Kietzibl (Wien)	
EDITOR SEKTION INTENSIVMEDIZIN: Univ. Prof Dr. Walter Hasibeder (Zams)	
GÜLTIGKEIT: Der Inhalt dieser „ <i>Information Kompakt</i> “ ist längstens bis 22.08.2021 gültig	

EINLEITUNG/ZWECK:

Die Empfehlungen basieren auf der 9. Ausgabe der Empfehlungen des ACCP (American College of Chest Physicians) [1] angepasst an österreichische Verhältnisse (Zulassungen, Verfügbarkeit, übliche Praxis). Weiterführende bzw. detailliertere Evidenz ist im Literaturverzeichnis aufgelistet und wird in den entsprechenden Kapiteln zitiert. Seit 2012 wurden keine neuen Empfehlungen der ACCP veröffentlicht, das Update 2019 dieser Information kompakt beruht daher auf den 2018 publizierten Guidelines der European Society of Anaesthesiology (ESA) [2] sowie der AWMF S3 Leitlinie „Prophylaxe der venösen Thromboembolie“ Stand 15.10.2015 [3].

EMPFEHLUNGSGRAD:

Auf der Basis der Evidenzklassen werden Behandlungsempfehlungen gegeben. Diese werden unterteilt nach

Empfehlungsgrad	
A=soll	Mindestens eine randomisierte kontrollierte Studie von insgesamt guter Qualität und Konsistenz, die sich direkt auf die jeweilige Empfehlung bezieht und nicht extrapoliert wurde (Evidenzebenen Ia und Ib).
B=sollte	Gut durchgeführte klinische Studien, aber keine randomisierten klinischen Studien, mit direktem Bezug zur Empfehlung (Evidenzebenen II oder III) oder Extrapolation von Evidenzebene I, falls der Bezug zur spezifischen Fragestellung fehlt.
C=kann	Berichte von Expertenkreisen oder Expertenmeinung und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten (Evidenzkategorie IV) oder Extrapolation von Evidenzebene IIa, IIb oder III; diese Einstufung zeigt an, dass direkt anwendbare klinische Studien von guter Qualität nicht vorhanden oder nicht verfügbar waren.

Risiko kritisch kranker PatientInnen

Das Risiko kritisch kranker PatientInnen eine venöse Thromboembolie (VTE) zu erleiden setzt sich aus dem dispositionellen und dem expositionellem Risiko zusammen. Zu den dispositionellen Risiken gehören u.a. das Alter, Geschlecht, Adipositas ab BMI>30 kg/m², Herzinsuffizienz, Malignom, angeborene Gerinnungsstörungen (z.B. Antiphospholipid- Syndrom, APC-Resistenz u.ä.), die expositionellen Risikofaktoren ergeben sich durch die aktuelle Erkrankung (Polytrauma, große Operation, Frakturen, Inflammation/Sepsis, Insult, Immobilisation, zentraler Venenkatheter, etc) [4]. Das Risiko kann nicht exakt bestimmt werden, in der Literatur wird eine Häufigkeit von 4-30% angegeben [1,5]. 4-15% der PatientInnen erleiden trotz pharmakologischer Prophylaxe eine Thromboembolie [6]. 6% der PatientInnen nach erlittener tiefer Venenthrombose und 10% der PatientInnen nach einer Pulmonalembolie (PE) versterben [7]. Die klinische Diagnose ist dabei oft unzulänglich – auch tödliche PEs entstehen oft ohne klinische Thrombosezeichen und in 30% aller Obduktionen werden vorher nicht diagnostizierte Pulmonalembolien entdeckt [7].

Dabei ist die VTE eine prinzipiell vermeidbare Komplikation – Maßnahmen zur VTE Prophylaxe sollen durchgeführt werden.

[Anmerkung: bei fehlender klinischer Symptomatik ist eine aktive Suche nach Thromboembolien (z.B. mittels Kompressionsultraschall) jedoch nicht empfohlen (außer in speziellen Risikosituationen, z.B. nach Entfernung von ECMO Kanülen, Gefäßkompression von außen, etc.), da die Diagnose bei medikamentöser Therapie evtl. zur Dosiserhöhung mit begleitender Erhöhung des Blutungsrisikos ohne erwiesenem Benefit hinsichtlich VTE Reduktion verleiten könnte [6].

Neben der Basismaßnahme in Form einer frühen Mobilisation stehen pharmakologische Maßnahmen und sog. mechanische Maßnahmen zur VTE-Prophylaxe zur Verfügung. Gerinnungshemmende Medikamente erhöhen das Blutungsrisiko, es muss also immer eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Dafür ist eine exakte Einschätzung des Thromboserisikos, am besten mit Hilfe eines Scores (z.B. Caprini Score) erforderlich. Mechanische Methoden *sollten* v.a. bei PatientInnen mit (sehr) hohem Thromboserisiko zur Anwendung kommen [8]. Für die kontinuierliche Anwendung bedarf es einer guten Zusammenarbeit im Betreuungsteam der Intensivstation.

ARTEN DER ANTITHROMBOTISCHEN THERAPIE

Mechanische Maßnahmen:

Mechanische Methoden der Thromboseprophylaxe [Intermittierende pneumatische Kompression, Graduated Compression Stockings (GCS)] *sollen* bei PatientInnen mit hohem Thromboserisiko zur Anwendung kommen wenn pharmakologische Maßnahmen kontraindiziert sind. Bei PatientInnen mit sehr hohem VTE Risiko *sollte* außerdem eine kombinierte (sprich: mechanische und pharmakologische) Prophylaxe erfolgen. Die Anwendung sollte jedenfalls kontinuierlich (> 18 Stunden / Tag) [9] und mindestens 3 Wochen [10] bzw. bis zur vollständigen Mobilisation erfolgen [1].

Stützstrümpfe / medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe (MTPS, elastic compression stockings) und graduated compression stockings (GCS)

Die in der Überschrift genannten Begriffe werden in der Literatur häufig fälschlicherweise synonym verwendet. Stützstrümpfe und Medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe (MTPS, im englischsprachigen Raum elastic compression stockings) sind keiner Kompressionsklasse zuzuordnen. Auf die Anwendung von Medizinischen Thromboseprophylaxestrümpfe *kann* lt S3 Leitlinie verzichtet werden. (Anmerkung: da diese Strümpfe, wie erwähnt, keine Kompressionswirkung haben, ist die Anwendung auch bei der Mobilisation überflüssig!).

Neben den MTPS werden in der Literatur immer wieder sog. „graduated compression stockings“ (GCS) genannt [11]. Diese kommen bei IntensivpatientInnen jedoch praktisch nicht zum Einsatz da - um eine effiziente Kompression zu erreichen – zuvor eine exakte Anpassung an die individuellen anatomischen Gegebenheiten notwendig ist (Bemerkung: Einsatz von GCS daher primär bei ambulanten PatientInnen mit z.B. Lymphödem, chron. venöser Stauung). Laut ESA Guidelines gibt es keine Indikation für den routinemäßigen Einsatz von GCS bei PatientInnen mit niedrigem VTE Risiko. Wenn der Einsatz von GCS überlegt wird, *sollen* diese bei mittlerem und hohem VTE Risiko nie alleine sondern nur in Kombination mit einer pharmakologischen Thromboseprophylaxe zum Einsatz kommen. GCS *sollten* eingesetzt werden, wenn eine mechanische Thromboseprophylaxe indiziert ist aber kein Gerät zur intermittierenden pneumatischen Kompression zur Verfügung steht.

Intermittierende pneumatische Kompression (IPK)

Beinmanschetten stehen in unterschiedliche Größen und Längen zur Verfügung. Die zu pharmakologischen Maßnahmen additive Wirkung dieser Methode wurde in einem Cochrane Review gezeigt [12]. Eine Metaanalyse aus 2013 zeigte für die Intermittierende Pneumatische Kompression eine vergleichbare Effektivität mit einer modernen pharmakologischer Prophylaxe bei geringerem Blutungsrisiko [13]. Wenn eine Indikation für eine mechanische Thromboseprophylaxe besteht, *soll* die Intermittierende Pneumatische Kompression zur Anwendung kommen. Kontraindikationen für die Anwendung sind lt. Hersteller (der Verdacht auf) eine rezente Thrombose, Thrombophlebitis, eine schwere nicht eingestellte Hypertonie, die pAVK III und IV, die dekompensierte Rechtsherzinsuffizienz, frische Hauttransplantate, die untere

Extremität (den Unterschenkel) betreffende frische Traumen (inkl. Kompartmentsyndrom), Infekte (Erysipel etc.) im Bereich der geplanten Manschetten-Anwendung.

Pharmakologische Maßnahmen:

Zusätzlich zu den mechanischen Methoden soll - wenn vom Blutungsrisiko her vertretbar - eine pharmakologische Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin (LMWH) erfolgen. Zitat S3-Leitlinien 2015: „Patienten mit intensivmedizinischer Behandlung sollen eine medikamentöse VTE Prophylaxe erhalten.“ Für eine ausreichende Wirkung *sollte* die sog. Hochrisikodosis (Äquivalent zu 40mg Enoxaparin oder 5000 IE Dalteparin) verabreicht werden [14]. In speziellen Situationen sind andere parenterale Antikoagulantien indiziert (siehe unten). Unfraktioniertes Heparin (UFH) wird kaum noch zur Thromboseprophylaxe eingesetzt, evidenzbasiert ist nur die s.c. Gabe, die aber in Österreich keine Bedeutung mehr hat [15]. Die in manchen Abteilungen übliche i.v. Gabe von UFH zur Thromboseprophylaxe ist aus pharmakokinetischen Gründen möglicherweise von Vorteil; bei Fehlen jeglicher Evidenz kann aber keine Empfehlung ausgesprochen werden.

Orale Antikoagulantien (alte und neue Substanzen) werden aufgrund der bei Motilitätsstörungen nicht vorhersagbaren gastro-intestinalen Resorption nicht empfohlen (Expertenmeinung) und *können* für die Zeit der kritischen Erkrankung mit LMWH (je nach Indikation prophylaktische oder therapeutische Dosis) ersetzt werden.

Tabelle 1 fasst die zur Thromboseprophylaxe in der Intensivmedizin zugelassenen Substanzen zusammen. Orale Antikoagulantien sowie Hirudin oder Bivalirudin haben keinen Stellenwert in der Thromboseprophylaxe und wurden daher nicht aufgelistet.

Spezielle Situationen

Sepsis, PatientInnen mit ausgeprägten Ödemen und hochdosierter Gabe von Katecholaminen (>0,25 µg/kg/min Noradrenalin)

Unter Vasopressorgabe [16] und bei ausgeprägten Ödemen [17] wurden bei kritisch kranken PatientInnen niedrigere AntiXa-Spiegel nach s.c. Gabe von LMWH beobachtet. In einer retrospektiven Analyse zeigte sich bei PatientInnen die Vasopressoren erhielten eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer PE [18]. Der Zusammenhang zwischen AntiXa-Spiegel und Thrombose- bzw. Blutungsrate ist schwach [19], ein Zielspiegel für die prophylaktische Antikoagulation bei IntensivpatientInnen ist nicht definiert. Eine Erhöhung der Dosis von LMWH für PatientInnen <90 kg KG kann derzeit nicht empfohlen werden. Eine i.v. Gabe von LMWH ist nur im Rahmen der Antikoagulation bei Nierenersatztherapie untersucht [20].

Adipositas permagna

Übergewicht gilt als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer Thromboembolie. Das Risiko steigt ab einem BMI>30kg/m² um das 2-3fache [21, 22]. Die Dosierung niedermolekularer Heparine variiert in der aktuellen Literatur stark (zB.: Enoxaparin 30-60mg/12h) [23]; Konsens besteht jedoch insofern, dass eine gewichtsadaptierte Dosierung keine erhöhte Blutungsrate mit sich bringt [18]. Die aktuellen ESA Guidelines empfehlen für die perioperative VTE Prophylaxe bei chirurgischen PatientInnen mit einem BMI>40kg/m² eine Dosierung von 3000-4000 AntiXa IE/2xtgl. im Falle eines niedrigen VTE Risikos bzw. 4000-6000 AntiXa IE/2xtgl. bei hohem VTE Risiko. Ein Monitoring mittels AntiXa bei prophylaktischer Therapieintention wird nicht empfohlen, da Adipositas per se einen veränderten AntiXa Wert mit sich bringt und der Zielwert zudem völlig unklar ist [22, 24]. PatientInnen mit hohem VTE Risiko (definiert als: Alter >55 Jahre, BMI >35 kg/m², positive VTE Anamnese, venöse Erkrankung, Schlafapnoe, Hyperkoagulabilität oder pulmonale Hypertension) *sollen* eine kombinierte VTE Prophylaxe in Form von Medikamenten und IPK erhalten [25].

Niereninsuffizienz

Die Nierenfunktion ist bei kritisch kranken PatientInnen häufig eingeschränkt.

Alle in **Tabelle 1** aufgelisteten Antikoagulantien außer Argatroban werden auch über die Niere ausgeschieden. Um eine Kumulation rechtzeitig zu erkennen *kann* bei LMWH-Gabe bei niereninsuffizienten PatientInnen (Kreatinin-Clearance <30ml/min) der AntiXa-Talspiegel bestimmt werden.

Bedarf es einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie, soll die Antikoagulation bevorzugt mit Citrat durchgeführt werden [26, 27]. Hier gilt es zu beachten, dass damit lediglich das im extrakorporalen System zirkulierende Blut antikoaguliert ist. Die PatientInnen benötigen zusätzlich eine Thromboseprophylaxe durch intermittierende Pneumatische Kompression und/oder LMWH.

Leberinsuffizienz

Lebererkrankungen erhöhen das Thrombose- und Verbrauchskoagulopathie-Risiko [15, 28]. Daher *kann* eine Antikoagulation z.B. mit LMWH auch bei pathologischen Gerinnungswerten erfolgen. Bei PatientInnen mit Thrombozytenwerten < 50.000 G/l und erhöhtem Blutungsrisiko *sollte* auf eine pharmakologische VTE Prophylaxe verzichtet werden und der alleinige Einsatz von IPK erfolgen. Der Wert des AntiXa Spiegels ist auch bei PatientInnen mit Leberinsuffizienz umstritten [29 - 31] und die Messung wird daher nicht empfohlen. Bei akutem Leberversagen mit manifester Blutungsneigung soll individuell entschieden werden; mechanische Methoden zur Thromboseprophylaxe *können* jedenfalls eingesetzt werden.

Auf die Antikoagulantien-Ausscheidung wirkt sich eine Leberfunktionseinschränkung nur bei Argatroban aus. Die Argatroban-Dosis muss in Abhängigkeit von der Leberfunktion reduziert werden; zur Abschätzung könnte z.B. die ICG-Clearance herangezogen werden [32].

Heparinresistenz und Heparin induzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT II)

Die Verwendung unfraktionierter Heparine (UFH) zur VTE Prophylaxe ist - wie bereits eingangs erwähnt - auf österreichischen Intensivstationen nicht mehr üblich.

Dennoch wird UFH bei spezieller Indikation zur **therapeutischen** Antikoagulation verwendet. Die Heparin induzierte Thrombozytopenie, bei der der Organismus Autoantikörper gegen den PF4-Heparin Komplex bildet, sowie die Heparinresistenz sind die im intensivmedizinischen Kontext relevanten Nebenwirkungen einer Therapie mit UFH und werden daher im Folgenden besprochen.

Heparinresistenz

Definiert als Bedarf von >30000-35000 IE UFH/d ohne Erreichen der angestrebten aPTT- Verlängerung.

Ursachen und Lösungsmöglichkeiten:

- die aPTT bildet z.B. im Falle sehr hoher FVIII Spiegel (im Rahmen einer Akute-Phase Reaktion) die UFH-Wirkung nicht korrekt ab. Alternativ kann die Thrombinzeit bestimmt werden: liegt die Thrombinzeit im therapeutischen Bereich kann von einer ausreichenden Heparinwirkung ausgegangen werden. In gleicher Weise kann der AntiXa Spiegel mittels UFH-Eichkurve bestimmt werden [1].
- die Heparinresistenz kann durch einen Antithrombin-Mangel bedingt sein; d.h. eine Verbesserung der Heparinwirkung kann durch Anheben des Antithrombin-Spiegels auf >60% erreicht werden [33].

Cave: kein Antithrombin-Bolus bei laufender hochdosierter UFH-Infusion (Gefahr akuter Blutungen). Besser ist eine Antithrombin-Infusion unter engmaschiger aPTT, TZ und AT Kontrolle.

- Substanzwechsel (z.B. LMWH; ev. auch Argatroban (off-label-use!) [34, 35]
- **Cave:** eine maximale UFH-Infusionsrate von 2000 IE/h nicht überschreiten.

Heparin induzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT II)

Die Arbeitsgruppe perioperative Gerinnung (AGPG) der ÖGARI hat hierzu eine Empfehlung formuliert, die zum Download auf der ÖGARI Homepage zur Verfügung steht [36].

PatientInnen mit intrazerebraler Blutung/Subarachnoidalblutung/Schädelhirntrauma

Nach einem Trauma liegt der Häufigkeitsgipfel thromboembolischer Ereignisse innerhalb der ersten 5 Tage, weswegen ein früher Beginn der Thromboseprophylaxe besonders wichtig ist [37].

Die mechanische Thromboseprophylaxe mit IPK *so//* daher, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, frühzeitig (innerhalb von 24 Stunden nach Blutung) begonnen werden.

Vor Beginn der pharmakologischen Thromboseprophylaxe muss eine strenge Nutzen-Risiko-Abwägung hinsichtlich (Nach-) Blutungs- und VTE Risiko erfolgen. In der Einschätzung des Blutungsrisikos spielen z.B. Lokalisation und Größe der Blutung eine Rolle [38]. Das empfohlene Zeitintervall zwischen Trauma und Beginn der Antikoagulation hat sich in den vergangenen Jahren aufgrund neuer Erkenntnisse verkürzt und liegt heute bei ≥ 24 Stunden, wobei ein **stabiler radiologischer und klinischer Befund** vorausgesetzt wird[39,40].

Literatur:

1. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ, and for the American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive Summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:2 suppl 7S-47S.
2. Afshari A, Ageno W, Ahmed A, Duranteau J, Faraoni D, Kozek-Langenecker S, Llau J, Nizard J, Solca M, Stensballe J, Thienpont E, Tsiridis E, Venclauskas L and Samama CM, for the ESA VTE Guidelines Task Force et al. European Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Executive summary. Eur J Anaesthesiol 2018;35:77–83.
3. AWMF Leitlinien-Register Nr. 003/001, S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE), 2. komplett überarbeitete Auflage, Stand: 15.10.2015 (*letzter Online Abgleich am 07.05.2019*) https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-001l_S3_VTE-Prophylaxe_2015-12.pdf
4. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. Circulation 2003;107(23 Suppl 1):I9-16.
5. Boonyawat K, Crowther MA. Venous thromboembolism prophylaxis in critically ill patients. Semin Thromb Hemost 2015;41:68-74.
6. Duranteau J, Taccone FS, Verhamme P and Ageno W, for the ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Intensive Care. Eur J Anaesthesiol 2018; 35:142–146
7. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. Semin Hematol 2007;44:62-69.
8. Afshari A, Fenger-Eriksen C, Monreal M and Verhamme P, for the ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Mechanical prophylaxis. Eur J Anaesthesiol 2018; 35:112–115
9. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW. Prevention of VTE in Orthopedic Surgery Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012; 141:2, suppl e279S-e325S
10. Sweetland S, Green J, Liu B, Berrington de González A, Canonico M, Reeves G, Beral V; Million Women Study collaborators. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. BMJ 2009;339:b4583.
11. Lim CS, Davies AH. Graduated compression stockings. CMAJ. 2014; 186: e391–e398.
12. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaidis AN, Stansby GP, Reddy DJ. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. Cochrane Database Syst Rev. 2008; (4): CD005258.
13. Ho KM, Tan JA. Stratified meta-analysis of intermittent pneumatic compression of the lower limbs to prevent venous thromboembolism in hospitalized patients. Circulation. 2013 Aug 27;128(9):1003-20.
14. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A, Nguyen H, Olsson CG, Turpie AG, Weisslinger N. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with

Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341(11):793-800.

15. Pabinger I, Eichinger S, Minar E, Niessner H. Austrian Guidelines for Prophylaxis of Venous Thromboembolism. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119: 739-46.
16. Dörffler-Melly J, de Jonge E, Pont AC, Meijers J, Vroom MB, Büller HR, Levi M. Bioavailability of subcutaneous low-molecular-weight heparin to patients on vasopressors. *Lancet*. 2002; 359(9309): 849-50.
17. Rommers MK, Van der Lely N, Egberts TC, van den Bemt PM. Anti-Xa activity after subcutaneous administration of dalteparin in ICU patients with and without subcutaneous oedema: a pilot study. *Crit Care*. 2006; 10(3):R93.
18. Lim W, Meade M, Lauzier F, et al; PROphylaxis for ThromboEmbolism in Critical Care Trial Investigators. Failure of anticoagulant thromboprophylaxis: risk factors in medical-surgical critically ill patients. *Crit Care Med* 2015; 43: 401-10.
19. Leizorovicz A, Bara L, Samama MM, Haugh MC. Factor Xa inhibition: correlation between the plasma level of anti Xa-activity and occurrence of thrombosis and haemorrhage. *Haemostasis* 1993; 23 Suppl 1: 89-98.
20. Joannidis M, Kountchev J, Rauchenzauner M, Schusterschitz N, Ulmer H, Mayr A, Bellmann R. Enoxaparin vs. unfractionated heparin for anticoagulation during continuous veno-venous hemofiltration: a randomized controlled crossover study. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1571-9.
21. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient:2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Endocr Pract* 2013; 19:337–372.
22. Vandiver JW, Ritz LI, Lalama JT. Chemical prophylaxis to prevent venous thromboembolism in morbid obesity: literature review and dosing recommendations. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41:475-481.
23. Bakirhan K, Strakhan M. Pharmacologic prevention of venous thromboembolism in obese patients. *J Thromb Thrombolysis* 2013;36:247-57.
24. Tsai A, Schumann R. Morbid obesity and perioperative complications. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016;29:103-8.
25. Venclauskas L, Maleckas A and Arcelus JI, for the ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Surgery in obese patients. *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35:147–153
26. Schilder L, Nurmohamed SA, Bosch FH, Purmer IM, den Boer SS, Kleppe CG, Vervloet MG, Beishuizen A, Girbes AR, Ter Wee PM, Groeneveld AB; CASH study group. Citrate anticoagulation versus systemic heparinisation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury: a multi-center randomized clinical trial. *Crit Care* 2014;18:472.
27. Wu MY, Hsu YH, Bai CH, Lin YF, Wu CH, Tam KW. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2012;59:810-8.
28. Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, Altschuler SE, Volk-Bednarz A, Caldwell SH, Berg CL. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1524-1528.

29. Valla DC, Rautou PE The coagulation system in patients with end-stage liver disease *Liver International* 2015; 35 (Suppl. 1):139–144.
30. Ha NB, Regal RE. Anticoagulation in Patients With Cirrhosis: Caught Between a Rock-Liver and a Hard Place. *Ann Pharmacother.* 2016;50:402-9.
31. Saner F, Gieseler et al. Delicate Balance of Bleeding and Thrombosis in End-Stage Liver Disease and Liver Transplantation *Digestion* 2013;88:135–144.
32. Link A, Girndt M, Selejan S, Mathes A, Böhm M, Rensing H. Argatroban for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 2009;37:105-10.
33. Avidan MS, Levy JH, Scholz J, Delphin E, Rosseel PM, Howie MB, Gratz I, Bush CR, Skubas N, Aldea GS, Licina M, Bonfiglio LJ, Kajdasz DK, Ott E, Despotis GJ. A phase III, double-blind, placebo-controlled, multicenter study on the efficacy of recombinant human antithrombin in heparin-resistant patients scheduled to undergo cardiac surgery necessitating cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2005; 102:276-84.
34. Fries D. Thrombosis prophylaxis in critically ill patients. *Wien Med Wochenschr* 2011;161: 68-72.
35. Treichl B, Bachler M, Lorenz I, Friesenecker B, Oswald E, Schlimp CJ, Pedross F, Fries D. Efficacy of argatroban in critically ill patients with heparin resistance: a retrospective analysis. *Semin Thromb Hemost* 2015;41:61-7.
36. https://www.oegari.at/web_files/dateiarchiv/editor/empfehlung_der_arbeitsgruppe_perioperative_gerinnung_der_oegari_zum_thema_heparin_induzierte_thrombozytopenie_typ_ii.pdf
37. Brakenridge SC, Toomay SM, Sheng JL, Gentilello LM, Shafi S: Predictors of early versus late timing of pulmonary embolus after traumatic injury. *Am J Surg* 2011;201:209-215.
38. Abdel-Aziz H, Dunham CM, Malik RJ, Hileman BM. Timing for deep vein thrombosis chemoprophylaxis in traumatic brain injury: an evidence-based review. *Crit Care.* 2015;19:96.
39. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Maegele M, Nardi G, Riddez L, Samama CM, Vincent JL, Rossaint R. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care.* 2019;23:98.
40. Wiegele M, Herbert S, Haushofer A, Ortler M, Leitgeb J, Kwasny O, Beer R, Ay C, Schaden E. Diagnostic and therapeutic approach in adult patients with traumatic brain injury receiving oral anticoagulant therapy: an Austrian interdisciplinary consensus statement. *Crit Care.* 2019;23:62 <https://ccforum.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13054-019-2352-6>

Liste der Abkürzungen:

ACCP	American College of Chest Physicians
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AT	Antithrombin
BMI	Body Mass Index
CCT	cerebrale Computertomographie
GCS	graduated compression stockings
ICG	Indocyaningrün
IPK	intermittierende pneumatische Kompression
LMWH	niedermolekulare Heparine
MTPS	medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
STEMI	ST elevation myocardial infarction
TZ	Thrombinzeit
UFH	unfraktioniertes Heparin
VTE	venöse Thromboembolie

Antikoagulans	Niedermolekulares Heparin (LMWH)	Unfraktioniertes Heparin (UFH)	Danaparoid	Argatroban	Fondaparinux
Markenname(n)	Fragmin®, Lovenox®, Inhixa®, etc.	Heparin "Gilvasan"®	Orgaran®	Argatra®	Arixtra®
Substanzklasse	fraktionierte kurze Heparinketten	Mischung aus verschiedenen langen Glykosaminoglykan-Ketten	Mischung aus Heparinoiden (Heparansulfat, Dermatansulfat, Chondroitinsulfat)	synthetisches L-Arginin-Derivat	Pentasaccharid kleinstes wirksames Fragment (5 Saccharidreste)
Wirkmechanismus	vermitteln die Bindung von AT an F Xa, dabei entstehen FXa-AT-Komplexe	lange Ketten: vermitteln die Bindung von AT an Thrombin (FIIa), dabei entstehen Thrombin-AT-Komplexe (TAT) kurze Ketten: vermitteln die Bindung von AT an FXa, dabei entstehen FXa-AT-Komplexe	wie LMWH	Direkte, reversible Blockierung von Thrombin	vermittelt die Bindung von AT an FXa
Zulassung, Indikationen	Thromboseprophylaxe therapeutische Antikoagulation	Thromboseprophylaxe therapeutische Antikoagulation	Thromboseprophylaxe therapeutische Antikoagulation Antikoagulation bei HIT	therapeutische Antikoagulation bei HIT	Thromboseprophylaxe (nicht Medikament der 1. Wahl bei kritisch kranken PatientInnen [7]) therapeutische Antikoagulation bei Venenthrombosen akutes Koronarsyndrom STEMI
Prophylaktische Dosierung	1x tägl. 5000 IE- bzw. 40 mg- Äquivalent s.c.	3x5000 E s.c.	2-3 x 1 A (zu 750E) s.c		1 x 2,5 mg s.c.

Therapeutische Dosierung	2x tägl. 100 IE/kg bzw. 1 mg/kg s.c.	ca. 1000 (250-2000) E/h nach Labor	3x1 - 3x2 A (zu 750 E) s.c.	Dauerinfusion, Start mit 0,2 µg/kg/min Dosisanpassung in 0,2 µg /kg/min-Schritten	1 x 7,5 mg s.c.
Monitoring (siehe Laborteil)	Anti Xa Aktivität Talspiegel oder Spitzenspiegel (4 h nach s.c. Gabe)	APTT, TZ (bei LAK) mehrmals täglich	AntiXa (Danaparoid-Eichkurve)	Monitoring mit aPTT entsprechend UFH erste Kontrolle nach etwa 2h	AntiXa (Fondaparinux-Eichkurve)
Zielbereich	je nach Indikation Spitzenspiegel max. 1.0 U/mL	je nach Indikation: APTT: 60-80-100 s TZ: 40-60 s	wie LMWH	je nach Indikation: APTT: 60-80 s	bei prophylaktischer Gabe nicht erforderlich
Zu beachten	kumulieren bei eingeschränkter Nierenfunktion		wie LMWH	Dosisreduktion bei Leberinsuffizienz	lange Halbwertszeit Dosisreduktion bei Nierenfunktionseinschränkung
Vorteile	gute Bioverfügbarkeit Monitoring nur in speziellen Situationen (Nierenfunktions- einschränkung, extremes Über- oder Untergewicht) 1-2x tägl. s.c. Gabe geringeres Risiko für HIT	gut steuerbar, kurze Halbwertszeit, gut antagonistisierbar (Protamin)	Kreuzreaktion bei HIT selten Handhabung wie LMWH kann s.c. gegeben werden	kurze Halbwertszeit hepatale Metabolisierung, d.h. keine Kumulation bei Nierenfunktionseinschränkung	Monitoring bei prophylaktischer Gabe nicht erforderlich 1x tägl. s.c. Gabe nur Einzelfälle von Kreuzreaktionen mit HIT-AK
Nachteile	höherer Preis komplexeres Monitoring schlechtere Antagonisierbarkeit	Wirkung schlecht vorhersagbar, individuell unterschiedlich, schwankend Risiko der Entwicklung einer HIT	komplexeres Monitoring Verfügbarkeit	kein Antidot	kein Antidot