

3 Opioide

Wirkmechanismen und Opioidrezeptoren

- WM:
- Interaktion mit spezifischen zentralen und peripheren Opioidrezeptoren
 - Identifikation durch Pert und Snyder im Jahr 1973
 - die meisten gebräuchlichen Opioide wirken bevorzugt am μ -Opioidrezeptor, jedoch mit unterschiedlicher Affinität
 - μ -Rezeptoren erhöhen die K^+ -Durchlässigkeit der Membran und induzieren so eine Zellhyperpolarisation
 - κ -Rezeptoren hemmen die Ca^{2+} -Kanäle, wodurch die Öffnung der Vesikel und Transmitterfreisetzung infolge fehlenden Kalziumeinstroms ausbleibt

Opioidrezeptoren und Wirkung von Opioiden

Rezeptortyp	Lokalisation	wahrscheinliche Wirkung
μ_1 (Mü ₁) μ_2 (Mü ₂)	supraspinal	supraspinale Analgesie Atemdepression kardiovaskuläre Wirkungen Skelettmuskelrigidität ↑ Prolaktinsekretion
μ_2 (Mü ₂)	spinal	spinale Analgesie gastrointestinale Wirkungen Euphorie, Sucht
μ (Mü)	peripher	periphere Analgesie gastrointestinale Wirkungen Pruritus
κ (Kappa)	supraspinal spinal peripher spinale,	periphere Analgesie Sedierung ↓ ADH Freisetzung
δ (Delta)	supraspinal spinal peripher	gastrointestinale Wirkungen Modulation der μ -Rezeptoren, Anzahl nimmt nach der Geburt noch zu
unbekannt		Miosis, Übelkeit und Erbrechen

Dichteverteilung der Rezeptortypen im ZNS

- Kortex ($\kappa > \delta > \mu$)
- Striatum ($\delta > \kappa > \mu$)
- Hirnstamm ($\mu > \delta > \kappa$)
- spinal ($\mu > \delta > \kappa$)

Einteilung der Opiode

I Reine Agonisten

morphinartige, z. B. Morphin, Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil, Remifentanil, Pethidin, Piritramid (μ -, κ -, δ -Agonisten)

IIa Agonisten-Antagonisten

z. B. Pentazocin (κ -Agonist, μ -Antagonist), Nalbuphin (κ -Agonist, μ -, δ -Antagonist), Kombination von Tilidin + Naloxon (Valoron)

IIb Partialagonisten

z. B. Buprenorphin (partieller Agonist für μ -Rezeptoren und κ -Antagonist)

! Partialagonisten wirken nach alleiniger Gabe agonistisch, bei Zufuhr nach vorheriger Gabe reiner Agonisten heben sie deren Wirkung teilweise oder vollständig auf

III Reine Antagonisten

z. B. Naloxon (μ -, κ -, δ -Antagonist)

Wirkungen, Nebenwirkungen und Pharmakologie

ZNS-Wirkungen und Nebenwirkungen von Opioiden

- **Analgesie** (Minderung von Schmerzempfindung und affektiver Reaktion auf Schmerzen)

- NW:**
- Euphorie (bei schmerzfreien Patienten eher Dysphorie)
 - Sedierung
 - zentrale Atemdepression
 - Miosis
 - Dämpfung des Hustenreflexes
 - Harnverhalt
 - zentrale Vagusstimulation (bes. Morphin)
 - Übelkeit und Erbrechen durch Triggerung der Area postrema am Boden des IV. Ventrikels → Früheffekt
 - Krampfanfälle bzw. Myoklonien (in hohen Dosen, bzw. Metabolit des Pethidin [Norpethidin] als ZNS-Stimulans)

- selten Schwitzen und Ödembildung aufgrund permanenter Vasodilatation bei Langzeittherapie

Kardiovaskuläre Wirkungen

- Bradykardie, vermutlich durch Stimulation vagaler und Hemmung sympathischer Efferenzen
- arterielle und venöse Dilatation ist gering

Respiratorische Wirkungen

- dosisabhängige zentrale Atemdepression ($\uparrow p_a\text{CO}_2$, \downarrow Atemfrequenz, \uparrow Tidalvolumen, \downarrow AMV, \downarrow Atemanreiz auf $\uparrow p_a\text{CO}_2$) verstärkt bei älteren Patienten oder bei Kombination mit anderen Anästhetika
- Hypoventilation ($p_a\text{CO}_2 \uparrow$) \Rightarrow Hirndruckanstieg, daher frühzeitig gefährdete Patienten beatmen!

Gastrointestinale und hepato-renale Wirkungen

- Erhöhung des Sphinktertonus (Spinkter Oddi)
- Minderung der gastrointestinalen Motilität
- Harnretention (Tonus des Blasensphinkters \uparrow) bei Harndrang (M. detrusor)

Muskuläre Wirkungen

- \uparrow Tonus der Bronchialmuskulatur in hohen Dosen, bes. Morphin (Bronchokonstriktion) \Rightarrow Kontraindikation: Asthma bronchiale
- **Muskelrigidität** (bes. Remifentanyl, Alfentanyl, Sufentanyl) bei schneller Injektion und älteren Patienten; wird durch N_2O verstärkt.

Die Muskelrigidität beruht auf extrapyramidal motorischen Mechanismen. Ursächlich soll ein vermehrter Abbau von Dopamin im Striatum sein, was zu einem Mangel dieses Neurotransmitters an den Rezeptoren führt und eine Aktivitätszunahme cholinergischer Neurone in den Stammganglien bedingt. Die gesteigerte cholinerge Aktivität verursacht eine Tonuszunahme der quergestreiften Muskulatur, die eine adäquate Maskenbeatmung z. T. unmöglich machen kann. Begünstigt wird das Auftreten durch eine zu rasche Bolusinjektion!

Eine Durchbrechung gelingt mit kleinen Dosen Succinylcholin (20 mg i.v.). Zentral angreifende Medikamente, die die cholinerge Aktivität im Striatum reduzieren penetrieren die Blut-Hirn-Schranke zu langsam. Einen gewissen Schutz scheint die vorherige Applikation von Atropin i.v. zu geben, was jedoch nicht eindeutig bewiesen ist.

Die muskuläre Rigidität scheint direkt mit der **Anschlagzeit** der Opioide zu korrelieren. Da Opioidantagonisten die Tonuserhöhung aufheben können, vermutet man, daß dieser Effekt über μ -Rezeptoren vermittelt wird

Andere Wirkungen

- Toleranz, Abhängigkeit
- Juckreiz (Histaminwirkung)
- allergische Reaktionen sind selten; eher Urtikaria oder andere Hautreaktionen durch lokale Histaminwirkung als anaphylaktoide Reaktionen

- hormonelle Beeinflussung bei Langzeittherapie
 - Prolaktin ↑, ADH ↓, ACTH ↓, Kortisol ↓, Adrenalinspiegel ↑ (Tachykardie, RR-Anstieg bei adäquater Analgesie im Rahmen einer NLA möglich!)
 - sekundäre Amenorrhö → opioidbedingte Östrogensynthesehemmung

Abbau der Opioide Fentanyl, Sufentanil, Alfentanil

1. **Hepatische** Konjugation mit Glukuronsäure, Schwefelsäure oder Demethylierung zu einem geringen Teil (5%)
 2. **Renale** Elimination der konjugierten Form oder
 3. **Biliäre** Ausscheidung der unkonjugierten Form
- d. h. eingeschränkter Abbau und Ausscheidung bei Leber- und Niereninsuffizienz

Wirkdauer

- die **Lipidlöslichkeit** des Opioids bestimmt die Membranpassage, somit den Wirkungseintritt und die Wirkdauer
 - Cimetidin ⇒ Verlängerung der HWZ von Fentanyl durch ↓ Leberdurchblutung
 - MAO-Hemmer und trizyklische Antidepressiva ⇒ Wirkungsverstärkung und -verlängerung (Anstieg der Körpertemperatur, Verwirrtheits- und Erregungszustände, Krampfanfälle) besonders bei **Pethidin**
- **hohes Verteilungsvolumen** → längere Wirkdauer:
Fentanyl > Sufentanil > Alfentanil > Remifentanyl

Pharmakologische Daten

	max. Wirkung (min)	Elimin.-HWZ (Std)	Lipidlöslichkeit (Octanol/H ₂ O-Koeffizient)	Protein-Bindung (%)	Clearance (ml/kg/min)	Verteilungsvolumen (l/kg)
Morphin	15–30	1,9	6	30	14,7	3,2–3,4
Fentanyl	4–5	3,1–3,65	816	84	13 (8–21)	4,0
Alfentanil	1–1,5	1,2–1,6	128	92	3–9	0,86
Sufentanil	2–3	2,5–2,7	1757	93	12,7	1,7
Remifentanyl	1–1,5	4–14 min	18	70	30–40	0,2–0,4
Pethidin	15	3–4,4	39	60	12	2,8–4,2

Relative Potenz, Dosis und mittlere Wirkdauer intravenöser Opioide

Generic-name	Handelsname	Potenz	Analgesie-Dosis (mg/kg i.v.)	Analgesie Dosis (mg/70 kg i.v.)	mittl. Wirkdauer (h)
Fentanyl	Fentanyl-Janssen	100–300	1–2 µg	0,05–0,1	0,3–0,5
Alfentanil	Rapifen	40–50	10–30 µg	0,5–1	0,1–0,2
Sufentanil	Sufenta	500–1000	0,1–0,2 µg	10–20 µg	0,2–0,3

Relative Potenz, Dosis und mittlere Wirkdauer intravenöser Opioide (Fortsetzung)

Generic-name	Handels-name	Potenz	Analgesie-Dosis (mg/kg i.v.)	Analgesie Dosis (mg/70 kg i.v.)	mittl. Wirkdauer (h)
Remifentanyl	Ultiva	200	0,4–0,8 µg	40–80 µg	0,05–0,1
Buprenorphin	Temgesic	30–60	2–4 µg	0,15–0,3	6–8
Hydromorphon	Dilaudid	6–7,5		1–1,5	3–5
L-Methadon	Polamidon	2–3	0,1–0,2	7,5–10	4–8
Morphin	Morphin Merck (MSI)	1	20–100 µg	5–10	3–5
Piritramid	Dipidolor	0,7	0,1–0,3	7,5–15	4–6
Nalbuphin	Nubain	0,5–0,8	0,2–0,4	15–30	1–3
Pentazocin	Fortral	0,3–0,5	0,4–0,7 mg	30–50	2–3
Pethidin (Meperidin)	Dolantin	0,1	0,5–1,5 mg	50–100	2–4
Tramadol	Tramal	0,05–0,1	0,5–2 mg	50–100	2–4

Relative Potenz, Dosis und mittlere Wirkdauer oraler / transdermaler Opioide

Generic-name	Handels-name	Potenz	Durchschnittliche Einzeldosis (mg/70 kg p.o.)	mittl. Wirkdauer (h)
Fentanyl	Durogesic	100-300	2,5-40 transdermal	72 transdermal
Buprenorphin	Temgesic, Temgesic forte	30-60	0,2-0,4	6-8
Hydromorphon	Palladon	6-7,5	4-24	12
L-Methadon	Polamidon	2-3	7,5-10	4-8
Morphinsulfat in retardierter Form	MST Mundipharma	1	10-60-(100)	8-12
Morphinsulfat	Sevredol	1	10-20	4
Oxycodon	Oxygesic	0,7	10-40	8-12
Dihydrocodein	DHC	0,1-(0,2)	60-120	8-12
Tramadol	Tramal	0,05-0,1	50-100	2-4
	Tramundin, Tramal long			8-12 (ret.)

I. AGONISTEN**Morphin** (Morphin Merck, MST, MSI Mundipharma)

- reiner μ -Agonist
- 1 Amp. à 1 ml = 10 mg oder à 1 ml = 20 mg verfügbar!
- 1 Retardtbl. à 10/30/60/100/200 mg Morphin

- Pha:**
- großes Verteilungsvolumen, **schlecht lipidlöslich** \Rightarrow hydrophiles Gewebe, bes. Skelettmuskulatur \rightarrow geringe Plasmakonzentrationen, keine Korrelation zu Wirkung
 - hoher First-pass-Effekt (20–40% Bioverfügbarkeit) \rightarrow oral 3mal höhere Dosis
 - in Leber glukuronidiert (Morphin-3-Glukuronid und Morphin-6-Glukuronid: [10:1]) M-3-G bereits 2–3 min nach Injektion nachweisbar, die Metaboliten haben eine deutlich längere HWZ von bis zu 72 h
 - 10% unveränderte Ausscheidung über Niere
 - analgetische Plasmakonzentration: 50–150 ng/ml
 - max. Wirkung nach i.v.-Gabe erst nach 15–30 min
 - HWZ: 114 min
 - Wirkdauer: 3–5 h
 - MAC \downarrow bis 67% durch 5 mg/kg (im Tierversuch)
- Ind:**
- Schmerztherapie
 - Lungenstauung infolge akuter Linksherzinsuffizienz
 - Sedierung bei Myokardinfarkt (Vor- und Nachlastsenkung)

- Dosis:**
- **i.v.:** 5–10 mg langsam verdünnt (20–100 μ g/kg)
 - **Perfusor:** 10 Amp. \dot{a} 10 mg + 40 ml NaCl 0,9% 1–4 ml/h
 - **s.c./i.m.:** 10–30 mg, (50–200 μ g/kg) initial 10 mg
 - **oral:** 2 \times 1–2 Retard-Tbl. \dot{a} 10–30 mg je nach Bedarf auch \uparrow Dosis
 - **epidural:** 1–4 mg (20–100 μ g/kg) verdünnt in 10 ml NaCl 0,9%
 - **intrathekal:** 0,5–1,0 mg (20 μ g/kg) verdünnt in 4 ml NaCl 0,9%

- NW:**
- s. Opiode
 - zentrale Atemlähmung, bes. bei schneller i.v.-Gabe
 - zentrale Vagusstimulation mit Bradykardie, Miosis, Übelkeit, Erbrechen
 - direkter vasodilatierender Effekt mit „venösem Pooling“
 - Vasodilatation (RR \downarrow) infolge **Histaminfreisetzung**, gel. mit Schweißausbrüchen und Tonuserhöhung der glatten Muskulatur \Rightarrow **Bronchokonstriktion**
 - unveränderte renale Ausscheidung \approx 10%, jedoch kumuliert bei Niereninsuffizienz das Morphin-6-Glukuronid
 - bei epiduraler Gabe: frühe (30–45 min) und späte (6–24 h) Atemdepression möglich!
- KI:**
- Asthma bronchiale
 - Gallenkolik
 - Schwangerschaft und Stillzeit nur bei strenger Indikationsstellung

Fentanyl (Fentanyl-Janssen, Durogesic-Pflaster)

- reiner μ -Agonist
- 1 Amp. \dot{a} 2 ml = 0,1 mg, \dot{a} 10 ml = 0,5 mg
- 1 ml = 0,05 mg = 50 μ g
- Fentanyl-Pflastergrößen: 10 cm² (25 μ g/h), 20 cm² (50 μ g/h), 30 cm² (75 μ g/h), 40 cm² (100 μ g/h)

- Pha:**
- 100-fach stärker als Morphin (analgetisch und NW)
 - max. Wirkung nach ca. 4–5 min (Fentanyl transdermal nach 12–24 h)
 - kurze Wirkung durch Umverteilung (lipophil)
 - hypnotische Wirkung: 10 min (länger bei hoher Loading-Dosis)
 - analgetische Wirkung: 20–30 min (länger bei hoher Loading-Dosis; Fentanyl transdermal 60–72 h)
 - in Leber N-dealkyliert oder hydroxyliert, 6–10% unveränderte renale Ausscheidung
 - Plasmakonzentration von 30 ng/ml \Rightarrow MAC \downarrow bis 66% (im Tierversuch)
 - HWZ: 185–219 min
- Ind:**
- intraoperative Analgesie (mit Beatmung)
 - Neuroleptanästhesie (NLA)
 - Analgosedierung in der Intensivmedizin
- NW:**
- s. Opioide
 - stark atemdepressiv \Rightarrow es muß immer Beatmungsmöglichkeit vorhanden sein!
 - geringe Histaminausschüttung (Bronchokonstriktion geringer als bei Morphin)
 - Rebound-Effekt möglich \rightarrow postoperative Überwachung!
- KI:**
- Schwangerschaft und Stillzeit
 - **Cave:** Hypovolämie, Schock, Asthma bronchiale

- Dosis:**
- **Narkoseeinleitung:** initial: 1–5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (0,1–0,3 mg/70kg) i.v.
 - **Narkoseeinleitung NLA:** 5–10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (0,35–0,7 mg/70kg) i.v.
 - **repetitiv:** 1–3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (0,05–0,2 mg/70kg) i.v.
 - **als Monoanästhetikum:** 50–100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v.
 - **Perfusor zur Analgosedierung beatmeter Patienten:**
z. B. Fentanyl/Midazolam (1,5 mg Fentanyl + 90 mg Midazolam)
Dosis: 2–12 ml/h (6–360 $\mu\text{g}/\text{h}$ Fentanyl)
Fentanyl/DHB (2 mg Fentanyl + 25 mg DHB)
Dosis: 1–10 ml/h (4–400 $\mu\text{g}/\text{h}$ Fentanyl)
 - **epidural:** 0,05–0,1 mg (hierfür offiziell nicht zugelassen)
 - **transdermal:** Durogesic \rightarrow kontinuierliche Freisetzung von 2,5 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{cm}^2$ Pflaster

Äquipotenz von Morphin und Fentanyl transdermal (Durogesic)

Morphin i.v. (mg/Tag)	Morphin p.o. (mg/Tag)	Durogesic ($\mu\text{g}/\text{h}$)	Pflastergröße (cm^2)
22	90	25	10
37	150	50	20
52	210	75	30
67	270	100	40
je weitere 15	je weitere 60	je weitere 25	je weitere 10

Alfentanil (Rapifen)

- reiner μ -Agonist
- 1 Amp. à 2 ml = 1 mg, à 10 ml = 5 mg
- 1 ml = 0,5 mg

- Pha:**
- schneller und kürzer wirksam als Fentanyl, wirkungsschwächer
 - maximale Wirkung nach 1 min → 90% ist nichtionisiert und schnell ZNS-gängig, trotz geringer Lipophilie
 - nach hepatischer Inaktivierung (Glukuronidierung), unveränderte renale Ausscheidung nur 0,4%
 - Wirkdauer: \approx 11 min
 - HWZ: 70–98 min
- Ind:**
- TIVA und balancierte Anästhesie bei kurzen Eingriffen
 - Analgosedierung
 - On-top-Analgesie

- Dosis:**
- **Narkoseeinleitung:** initial 10–30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (0,5–2 mg/70 kg)
 - **repetitiv:** 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (0,5–1 mg/70 kg) je nach Bedarf
 - **Perfusor:** 20–60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$
z. B. 5 mg Rapifen = 10 ml + 40 ml NaCl
(1 ml = 0,1 mg) mit \approx 14–42 ml/h
 - **i.v.-Analgosedierung:**
10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Erstdosis
Repetitionsdosis die Hälfte langsam innerhalb 30 s i.v.
vorweg Atropin 0,25 mg i.v. empfehlenswert
 - **epidural:** 0,1–0,5 mg

► Bei älteren Patienten Dosisreduktion um 30–40%

- NW:**
- s. Opiode
 - verstärkte Thoraxrigidität und Bradykardie \Rightarrow langsame Injektion, evtl. 0,25 mg Atropin vorspritzen
- KI:**
- Schwangerschaft und Stillzeit

Sufentanil (Sufenta)

- reiner μ -Agonist
- 1 Amp. à 5 ml = 0,25 mg (1 ml = 0,05 mg = 50 μg)
- Sufenta miteio: 1 Amp. à 10 ml = 50 μg (1 ml = 5 μg)
- Sufenta epidural 1 Amp. à 2 ml = 10 μg (1 ml = 5 μg)

- Pha:**
- stärkstes Opioid, 500–1000-fach stärker als Morphin
 - im Plasma an saures α_1 -Antitrypsin gebunden (93%)

- höchste Affinität zum μ -Rezeptor neben Buprenorphin und höhere hypnotische Potenz
- max. Wirkung nach ca. 2–3 min
- hohe Lipophilie \rightarrow rasche Penetration ins ZNS
- HWZ: 148–164 min
- Dealkylierung und O-Methylierung in der Leber zu Desmethylsufentanil (10% Aktivität von Sufentanil), unveränderte renale Ausscheidung 5–10%

- Ind:**
- intraoperative Analgesie (mit Beatmung!)
 - Neuroleptanästhesie (NLA)
 - Analgosedierung in der Intensivmedizin

Dosis: abhängig von Op.-Dauer

Op.-Dauer	Eingriff z. B.	Einleitung initial bis Hautschnitt	repetitiv
1–2 h	Osteosynthese, Hysterektomie, Cholecystektomie	0,3–1 $\mu\text{g}/\text{kg}$	0,15–0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 10–50 $\mu\text{g}/70 \text{ kg}$, je nach Bedarf
2–8 h	Colectomie, Nephrektomie, Gastrektomie	1–5 $\mu\text{g}/\text{kg}$	0,15–0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 10–50 $\mu\text{g}/70 \text{ kg}$, je nach Bedarf
4–8 h	Kardiochirurgie (ACVB, MCB, Klappenersatz)	2–8 $\mu\text{g}/\text{kg}$	vor Sternotomie: 0,35–1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 25–100 $\mu\text{g}/70 \text{ kg}$ je nach Bedarf
4–8 h	Monoanästhesie (100% O_2) z. B. Neurochirurgie, Kardiochirurgie	7–20 $\mu\text{g}/\text{kg}$	0,35–1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 25–100 $\mu\text{g}/70 \text{ kg}$ je nach Bedarf

- **Perfusor:** (Sufenta mite10 pur: 1 ml = 5 μg)
mit N_2O : 0,5–1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ = 0,1–0,2 ml/kg/h \approx 7–14 ml/70 kg/h
ohne N_2O : 0,9–1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ = 0,18–0,75 ml/kg/h \approx 12–20 ml/70 kg/h
- **Analgosedierung beatmeter Patienten:**
0,6–1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ = 0,1–0,2 ml/kg/h \approx 7–14 ml/70 kg/h
postoperativ Nachbeatmung zur Spontanisierung (Weaning):
0,2–0,35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ = 0,04–0,07 ml/kg/h \approx 3–5 ml/70 kg/h
- **epidural:** 10–25–(50) μg (Wirkeintritt nach 5–7 min)

- NW:**
- s. Opioide
 - verstärkte Thoraxrigidität (bis 30%) \Rightarrow langsame Injektion, evtl. 0,25 mg Atropin vorspritzen
 - bei epiduraler Gabe frühe Atemdepression möglich (10 min); späte Atemdepression fast ausgeschlossen, da wegen hoher Lipophilie rasche Penetration in Liquor
- KI:**
- Schwangerschaft und Stillzeit

Remifentanyl (Ultiva)

- reiner μ -Agonist
 - seit 3/1996 in BRD im Handel, erst seit 1.2.1998 BTM-pflichtig
 - 1 Amp. à 1 mg, 2 mg, 5 mg (Trockensubstanz)
1 ml = je nach Verdünnung
- WM:**
- Aktivierung der regulatorischen Guanosintriphosphat (GTP)-bindenden Proteine über die diversen Opioidrezeptoren \Rightarrow hierdurch Hemmung der Adenylatzyklase und cAMP-Synthese, Aktivierung von Kaliumkanälen und Hemmung von potentialabhängigen Kalziumkanäle
- Pha:**
- ca. 200fache Wirkstärke im Vergleich zu Morphin
 - schnelle Anschlagszeit, max. Wirkung nach 1–1,5 min
 - geringe Lipophilie (Wert: 18) \Rightarrow weniger als 5% werden im Fettgewebe angereichert
 - geringes Verteilungsvolumen (0,39–0,25 l/kg)
 - geringere Plasmaproteinbindung (70%; davon etwa 1/3 an α_1 -saurer Glykoprotein)
 - hohe Clearance (30–40 ml/kg/min)
 - kurze HWZ: 4–14 min
 - Gruppe der EMO (Esterasemetabolisierte Opiode)
 - zu **98% extrahepatischer Abbau** durch **unspezifische Blut- und Gewebesterasen Esterhydrolyse**
 - Abbau zu **zwei Metaboliten**, welche **renal ausgeschieden** werden
95–98% zu GR 90291, dessen analgetische Potenz nur $\approx 1/300$ – $1/4600$ beträgt, 2–5% zu GR 94219
 - keine Wirkverlängerung bei genetischem Pseudocholinesterasemangel (im Vergleich zu Succinylcholin!)
 - bei **Niereninsuffizienz** Ausscheidung des Hauptmetaboliten (GR 90291) allerdings verzögert (klinisch nicht relevant)
 - „context-sensitive half time“: 3–4 min (Zeit bis zum 50%igen Abfall der Pharmakonzentration nach kontinuierlicher Applikation) \rightarrow 5–10 min nach Infusionsstopp ist keine Opioidwirkung mehr vorhanden, Spontanatmung nach 2,5–4,6 min
 - während Hypothermie (z. B. bei kardiopulmonalem Bypass) kommt es zu einer klinisch nicht relevanten Reduktion der Remifentanylclearance bzw. einem Anstieg der Plasmakonzentration (30 $\mu\text{g/l}$ vs. 52 $\mu\text{g/l}$ unter hypothermer, extrakorporaler Zirkulation)
 - Reduktion des MAC-Wertes der meisten volatilen Anästhetika während einer Remifentanyl-Infusion (z. B. Isofluran: 1,0 $\mu\text{g/kg/min}$ Remifentanyl reduzieren den MAC-Wert um ca. 50%)
 - **enthält exzitatorische Aminosäure Glycin** \rightarrow daher **keine** epidurale oder intrathekale Applikation!
- Ind:**
- intraoperative Analgesie (mit Beatmung!)
 - Analgosedierung

- Dosis:**
- **Narkoseeinleitung:** 0,5–1 µg/kg i.v. (über mind. 30 s!) oder **20–60 µg/kg/h** (0,3–1 µg/kg/min) über Perfusor
 - **Narkoseaufrechterhaltung** unter Propofol- oder Isoflurananästhesie ≈ **10–30 µg/kg/h** über Perfusor (≈ 0,2–0,5 µg/kg/min)
Anm.: mit N₂O eher unterer Bereich, ohne N₂O eher oberer Bereich

Richtwerte:

Perfusor mit 1 mg auf 50 ml NaCl 0,9% (1 ml = 20 µg):

Einleitung: ≈ 20–60 µg/kg/h = 1–3 ml/kg/h,

Aufrechterhaltung: ≈ 10–30 µg/kg/h = 0,5–1,5 ml/kg/h

Perfusor mit 5 mg auf 50 ml NaCl 0,9% (1 ml = 100 µg):

Einleitung: ≈ 20–60 µg/kg/h = 0,2–0,6 ml/kg/h,

Aufrechterhaltung: ≈ 10–30 µg/kg/h = 0,1–0,3 ml/kg/h

► **Cave bei:**

- **suffizienter Spontanatmung über Larynxmaske:** 2–4 µg/kg/h (0,03–0,07 µg/kg/min) kontinuierlich über Perfusor **mit** ca. 6–8 mg/kg/h Propofol-Infusion
- **„Infusionsanalgesie“ ohne zusätzliche Sedativa:** 12–18 µg/kg/h (≈ 0,2–0,3 µg/kg/min) kontinuierlich über Perfusor
- **postoperativer Analgesie:** 2,4–6 µg/kg/h (0,04–0,1 µg/kg/min) z.B. Perfusor mit 1 mg auf 50 ml NaCl 0,9% (1 ml = 20 µg): ≈ 0,1–0,3 ml/kg/h



Cave:

Bolusapplikation wegen Gefahr der respiratorischen Insuffizienz und der Skelettmuskelrigidität, die eine Beatmung unmöglich machen kann; wenn unbedingt notwendig, dann max. 0,4–0,8 µg/kg nach Prämedikation mit Midazolam oder Atropin langsam applizieren!

Dosisreduktion bei alten Patienten um 50%, da hier vermehrt hämodynamische Nebenwirkungen (Hypotension und Bradykardie) auftreten. Hämodynamische Beeinflussung durch erhöhte zentrale Vagusaktivität und/oder reduzierte Sympathikusaktivität und nicht durch Histaminfreisetzung wie z. B. bei Morphin

- NW:**
- s. Opioide
 - **höchste Muskelrigidität** ⇒ extrem langsame Injektion, besser mit Perfusor, evtl. 0,25 mg Atropin vorspritzen
 - Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie
 - On-Off-Effekt der Antinozizeption → schnell auftretende Schmerzen nach Abstellen des Remifentanyl-Perfusors können durch die Applikation von anderen Opioiden (z. B. Piritramid) 20–30 min vor Perfusorstopp weitgehend vermieden werden!
- KI:**
- Schwangerschaft, Stillzeit (geht nach tierexperimentellen Untersuchungen in die Muttermilch über)
 - Kinder < 2 Jahre

Pethidin, Meperidin (Dolantin)

- reiner μ -Agonist
- 1 Amp. à 1 ml = 50 mg
- 25 Trp. (\approx 1 ml) = 50 mg, 1 Supp. = 100 mg

- Pha:**
- maximale Wirkung nach ca. 15 min
 - Wirkdauer: 2–4 h
 - HWZ: 3,2–4,4 h
 - Metabolisierung in Leber, dabei Entstehung des Metaboliten **Norpethidin** als ZNS-Stimulanz (halbe analgetische, doppelte krampfauslösende Potenz) mit HWZ 8–12 h, **Cave:** hohe Dosen 3–4 g
 - weniger als 5% werden renal ausgeschieden \Rightarrow pH abgängig: pH < 5 \rightarrow 25%ige renale Ausscheidung, Norpethidin ist von der Nierenausscheidung abhängig!
- Ind:**
- akute Schmerzen
 - postop. „Shivering“

- Dosis:**
- **i.v.:** \approx 0,5–1 mg/kg langsam i.v. (25–100 mg)
alle 3–4 h wiederholbar
 - **p.o., s.c., i.m.:** 0,5–2 mg/kg (25–150 mg)
 - **max. Tagesdosis:** 500 mg (10 Amp.)

- NW:**
- s. Opioide
 - geringste Spasmogenität aller Opioide (Gabe bei Pankreatitis möglich)
 - RR-Abfall \rightarrow langsam applizieren!
 - stärkere Sedierung und Euphorie als Morphin
 - geringe Beeinflussung der Uteruskontraktilität
- KI:**
- Schwangerschaft und Stillzeit am besten geeignet, jedoch nur bei strenger Indikationsstellung

► **Cave:** Epileptiker (Norpethidin) und Patienten unter MAO-Hemmer-Therapie!

Piritramid (Dipidolor)

- reiner μ -Agonist
- 1 Amp. à 2 ml = 15 mg (1 ml = 7,5 mg)

- Pha:**
- Metabolisierung in Leber, 10% unverändert renale Ausscheidung
 - max. Wirkung nach ca. 10 min
 - Wirkdauer: 4–6 h
- Ind:**
- akute Schmerzen

- Dosis:**
- **i.v.:** 0,1–0,3 mg/kg (7,5–22,5 mg) alle 6 h wiederholbar
Kinder < 5 kg: 0,03 mg/kg, ggf. wdh. nach 20–30 min
 - **i.m.:** 0,2–0,4 mg/kg (15–30 mg)

- NW:**
- s. Opioide
 - geringe Spasmogenität
 - stärkere Sedierung als Morphin, kaum euphorisierend
 - kaum Übelkeit und Erbrechen im Vergleich zu Morphin
- KI:**
- Schwangerschaft und Stillzeit nur bei strenger Indikationsstellung

Tramadol (Tramal)

- schwacher μ -Agonist
- 1 Amp. à 1 ml = 50 mg; 1 Amp. à 2 ml = 100 mg
- 20 Trp. (0,5 ml) = 50 mg, 1 Kps. = 50 mg, 1 Supp. = 100 mg
- Tramal long 1 Retardtbl. = 100/150/200 mg

- Pha:**
- HWZ: 6 h
 - maximale Wirkung nach ca. 10 min
 - Wirkdauer: 2–4 h (Retardtbl. 8–12 h)

- Ind:**
- akute und chronische Schmerzen

- Dosis:**
- **i.v.:** 0,5 – 1,5 mg/kg (50–100 mg)
Kinder > 1 Jahr: 1–2 mg/kg i.v.
 - **i.m., s.c.:** 1 – 2 mg/kg
 - **p.o.:** 50–200 mg

- NW:**
- s. Opioide
 - stärkere Übelkeit und Erbrechen im Vergleich zu Morphin
 - spasmolytisch
- KI:**
- Schwangerschaft und Stillzeit (bisher nur unzureichende Erkenntnisse über mögliche mutagene oder toxische Risiken für das ungeborene Kind bzw. den Säugling)

Oxycodon (Oxygesic)

- semisynthetischer, reiner μ -Agonist, seit 1998 in Deutschland für die orale Schmerztherapie auf dem Markt
- nur oral verfügbar
- 1 Retardtbl. = 10/20/40 mg Oxycodon
- Potenz im Vergleich zu Morphin: ca. 0,7

- Pha:**
- hohe Bioverfügbarkeit (ca. 60-85%) → orale Äquivalenz zu Morphin wie 1:2, d.h. 30 mg Oxycodon entsprechen 60 mg Morphin
 - keine aktiven Metaboliten wie z.B. beim Morphin
 - kein Ceiling-Effekt
 - Wirkbeginn nach ca. 60 min
 - HWZ: 4-6 h
 - Wirkdauer: ca. 12 h
- Ind:**
- starke und stärkste Schmerzen

Dosis:

- **oral:** 2 × 1 Tbl. (10/20/40)
Umrechnung von oralem Morphin auf Oxycodon = 2:1, jedoch umgekehrt sollte mit 1:1 begonnen werden!

- NW:**
- s. Opiode, jedoch geringe Inzidenz an Übelkeit und Erbrechen sowie Verwirrheitszustände im Vergleich zu Morphin
 - geringere Kumulationsgefahr bei Niereninsuffizienz
- KI:**
- Kinder < 12 Jahren
 - Asthma bronchiale
 - Gallenkolik
 - Schwangerschaft und Stillzeit nur bei strenger Indikationsstellung

Hydromorphon (Dilaudid/Palladon)

- reiner μ -Agonist, bes. für die **orale** Therapie des chronischen Schmerzpatienten mit **Niereninsuffizienz** geeignet
- 1 Amp. (Dilaudid) á 1 ml = 2,0 mg Hydromorphon
- 1 Retardt. (Palladon) = 4, 8, 16, 24 mg Hydromorphon
- Potenz im Vergleich zu Morphin: ca. 6-7,5

- Pha:**
- stabile orale Bioverfügbarkeit (ca. 36%)
 - niedrige Plasmaeinweißbindung (ca. 8%, daher keine Verdrängung anderer Medikamente aus der Proteinbindung)
 - keine aktiven Metaboliten → geeignet daher auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz
 - kein Ceiling-Effekt, d.h. keine klin. relevante Wirkungbegrenzung nach oben
 - Wirkbeginn nach ca. 2 h (Retardtab.)
 - Wirkdauer für Retardform: ca. 12 h
 - kurze HWZ: 2,6 h
- Ind:**
- starke und stärkste Schmerzen
 - starker Hustenreiz

Dosis:

- **oral:** 2 × 4 mg, ggf. um jeweils 4 mg (= 30 mg Morphin) steigerbar
- **i.v.:** Erwachsene und Kinder über 12 Jahre: 1-1,5 mg i.v. (1-2 mg i.m./s.c.)

- NW:**
- s. Opioide
 - Urticaria
 - ▶ unter Cimetidingaben: höhere Plasmakonzentrationen von Hydro-morphon

II. PARTIALAGONISTEN und AGONISTEN/ANTAGONISTEN

- Bei Dosisteigerung oberhalb des therapeutischen Bereichs kommt es zu einem „Ceiling-Effekt“, d. h. durch Dosissteigerung nimmt die Analgesie und Atem-depression nicht zu, jedoch die Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Erbrechen und Dysphorie

Pentazocin (Fortral)

- Agonist (κ) und Antagonist (μ)
- 1 Amp. à 1 ml = 30 mg
- 1 Kps. = 50 mg, 1 Supp. = 50 mg

- Pha:**
- hoher First-pass-Effekt: Bioverfügbarkeit ca. 20%
 - Elimination durch Oxidation und Glukuronidierung
 - maximale Wirkung nach ca. 10 min
 - HWZ: 2–3 h
 - Wirkdauer: 2–3 h

- Ind:**
- akute Schmerzen

- Dosis:**
- i.v.: 0,3–0,7 mg/kg (15–30 mg)
 - i.m.: 1 mg/kg

- NW:**
- s. Opioide
 - RR \uparrow und PAP \uparrow , Katecholaminfreisetzung, Herzarbeit und O₂-Verbrauch \uparrow
 - „Ceiling-Effekt“: ab 90 mg
 - Dysphorie in hohen Dosen (Bindung des (+)-Isomers an den Sigma-Opioidrezeptor)

Buprenorphin (Temgesic)

- Partialagonist (μ) und Antagonist (κ) (Partialagonisten wirken nach alleiniger Gabe agonistisch, bei Zufuhr nach vorheriger Gabe reiner Agonisten heben sie deren Wirkung teilweise oder vollständig auf)
- 1 Amp. à 1 ml = 0,3 mg
- 1 Tbl. = 0,2 mg

- Pha:**
- Metabolisierung in Leber, 10% unverändert renale Ausscheidung
 - Eiweißbindung: 96%
 - Wirkungseintritt nach 5 min
 - maximale Wirkung nach ca. 60 min
 - Wirkdauer: 6–8 h
 - HWZ: 2–5 h

- Ind:**
- akute und chronisch schwere Schmerzen

- Dosis:**
- **sublingual:** 2–6 µg/kg (0,2–0,4 mg), alle 6–8 h wiederholbar
 - **i.m., i.v.:** 2–4 µg/kg (0,15–0,3 mg), alle 6–8 h wiederholbar
 - **max. Tagesdosis:** 1,2 mg

- NW:**
- s. Opioide
 - mögliche Minderung der Wirkung reiner Opioidagonisten durch Verdrängung aufgrund höherer Rezeptoraffinität
 - wegen hoher Rezeptoraffinität mit Antagonist Naloxon (kein Antidot) nur geringe Wirkung erzielen
 - bei Atemdepression evtl. Gase von 1 Amp. Doxapram (Dopram) = 20 mg langsam i.v. (Kurzinfusion). **Cave:** RR↑ durch Adrenalinausschüttung, (HWZ: 6–15 min) oder Amiphenazol (Daptazile) 150 mg i.v.
 - mögliche Entzugssymptomatik erst mit einer Latenz von 1–2 Wochen
 - „**Ceiling-Effekt**“ ab 1,2 mg
- KI:**
- Schwangerschaft und Stillzeit nur bei strenger Indikationsstellung

L-Methadon (L-Polamidon)

- Opioidagonist mit niedrigen Suchtpotential
- linksdrehendes Enantiomer von Methadon
- 2- bis 3fach stärker als Morphin
- 1 Amp. à 1 ml = 2,5 mg
- Trp.: 1 ml = 5 mg

- Pha:**
- Wirkeintritt nach ca. 20 min
 - maximale Wirkung nach ca. 40 min
 - Wirkdauer: 6–8 h
 - HWZ: 18–24-(60) h

- Ind:**
- Entwöhnung
 - Prämedikation bzw. Substitution bei Drogenabhängigen perioperativ

- Dosis:**
- **Entwöhnung:** 3- bis 6 × ½-1 Amp. i.v., s.c.
 - **Prämedikation Opiatabhängiger:** 5–10 mg i.m. (p.o.: 10–20 mg → Wirkbeginn nach 30–60 min)
 - **tägliche Erhaltungsdosis:** 0,5–0,8 mg/kg p.o. (nicht über 1,0 mg/kg, da Kumulationseffekte auftreten, bes. bei Leberinsuffizienz)

Nalbuphin (Nubain)

- Agonist (κ) und Antagonist (μ , δ)
- 1 Amp. à 1 ml = 10 mg; à 2 ml = 20 mg
- 1 ml = 10 mg

Pha:

- maximale Wirkung nach ca. 10 min
- Wirkdauer: 1–3 h
- HWZ: 2,5–3 h

Ind:

- Antagonisierung opioidinduzierter Atemdepression bei erhaltener Analgesie

Dosis:

- **Antagonisierung atemdepressiver Wirkungen:** 0,015 mg/kg i.v.
- **Analgetikum:** 0,1–0,25 mg/kg i.v.
- **max. Gesamtdosis:** 100 mg

NW:

- s. Opioide
- geringere Atemdepression
- „Ceiling-Effekt“ ab 240 mg

III. ANTAGONISTEN**Naloxon** (Narcanti)

- reiner Antagonist (μ , κ , δ)
- 1 Amp. à 1 ml = 0,4 mg

Pha:

- Wirkdauer: 30–45 min
- Wirkungseintritt nach ca. 30 s

Ind:

- Antidot (Überdosierung von Opioiden)

Dosis: 1:5 (1:10) verdünnt i.v. titrieren ($\approx 1 \mu\text{g}/\text{kg}$ fraktioniert i.v.) (bis Patient ansprechbar, anschließend gleiche Dosis evtl. i.m.) oder kontinuierlich: $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ i.v.

**Cave:**

- Rebound-Effekt wegen kurzer HWZ (64 min)!! → Fentanyl-HWZ: 3–4 h
- Entzugssymptomatik
- KHK (Herzfrequenz \uparrow , RR \uparrow)
- infolge sympathischer Stimulation ggf. Lungenödem bei gesunden Patienten

Nalmefene (Revex)

- in Deutschland nicht im Handel

Pha: • Wirkdauer bis zu 4 h

Ind: • Antidot (Überdosierung von Opioiden)

Dosis: 0,1–1,0 µg/kg i.v.

58 Blutgerinnung

Hämostase (Gerinnung, Gerinnungshemmung und Fibrinolyse)

Die Hämostase umfaßt die Blutstillung bei gleichzeitiger Erhaltung der rheologischen Eigenschaften des Blutes (Gleichgewicht der Systeme).

Die Hämostase kann unterteilt werden in

- vaskuläre Reaktion
- Gerinnung (Koagulation)
 - primäre Hämostase
 - sekundäre Hämostase
- Gerinnungshemmung (Antikoagulation)
- Fibrinolyse und Fibrinolysehemmung

Vaskuläre Reaktion

- lokale Kontraktion der Blutgefäße durch Sympathikusstimulation und aus Thrombozyten freigesetztem Thromboxan A₂

Gerinnung (Koagulation)

Primäre Hämostase

- Thrombozytenadhäsion
- **Thrombozytenaktivierung**
nach Aktivierung setzen die Thrombozyten folgende Substanzen frei:
 - Plättchenfaktor 3, 4 (PF₃, PF₄) und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI)
 - von Willebrand-Faktor, FV, FXIII, Fibrinogen (FI)
 - Serotonin, ADP, Ca²⁺ und Thromboxan A₂, was die vaskuläre Reaktion unterstützt
- Thrombozytenaggregation

Sekundäre Hämostase

- aus **Prothrombin** (FII) wird zunächst **Thrombin** (FIIa) gebildet, was schließlich **Fibrinogen** zu **Fibrin** vernetzt

- die **Auslösung der sekundären Hämostase** (Aktivierung von Thrombin) kann **durch das**
 - **endogene System** (Intrinsicsystem) oder
 - **exogene System** (Extrinsicsystem) erfolgen

Intravaskuläres (Intrinsicsystem)

durch **Kontakt** mit unphysiologischen Oberflächen und freigesetztem PF₃ wird der Faktor XII aktiviert und die Gerinnungskaskade in Gang gesetzt

Extravaskuläres (Extrinsicsystem)

durch **Gewebsverletzung** wird **Gewebsthromboplastin** („tissue factor“) freigesetzt, das den Faktor VII aktiviert und so die Gerinnungskaskade in Gang gesetzt

Gerinnungshemmung (Antikoagulation)

Die Hemmung der Gerinnung erfolgt durch eine Vielzahl von Substanzen auf verschiedenen Ebenen, u. a.

Hemmung der primären Hämostase durch die Endothelzellenfunktion

intakte Endothelzellen begrenzen die Hämostase durch Abgabe von

- EDRF („endothelium-derived relaxing factor“), chemisch dem NO entsprechend. EDRF führt nach Diffusion in die Gefäßmuskelzelle zur Vasodilatation
- Prostacyclin (PGI₂), gebildet aus Arachidonsäure, hemmt die Thrombozytenaggregation und erweitert die Blutgefäße
- Thrombomodulin (auf der Oberfläche der Endothelzelle) aktiviert gemeinsam mit Thrombin das Protein C
- t-PA („tissue plasminogen aktivator“) aktiviert die Fibrinolyse

Antithrombin III (AT-III)

- AT-III inaktiviert freies Thrombin durch Bildung eines Thrombin-Antithrombin-Komplexes (TAT), außer Thrombin werden noch weitere aktivierte Proteasen wie Faktor IIa und Xa inhibiert, in geringerem Maße die Faktoren IXa, XIa und XIIa, Trypsin, Plasmin und Kallikrein
- die inhibierende Wirkung wird durch Heparin um das Vielfache gesteigert (> 1000-fach)
- ▶ Heparin ist ein AT-III-abhängiger Thrombininhibitor

Protein C und S

- Protein C wird durch den Thrombin-Thrombomodulin-Komplex aktiviert. Aktiviertes Protein C inaktiviert zusammen mit Protein S die Faktoren Va und VIIIa. Dadurch verhindert es, daß weiteres Thrombin entsteht

Medikamente

- Thrombozytenaggregationshemmer, Heparin, Cumarine, Danaparoin, Lepirudin, Prostacyclin

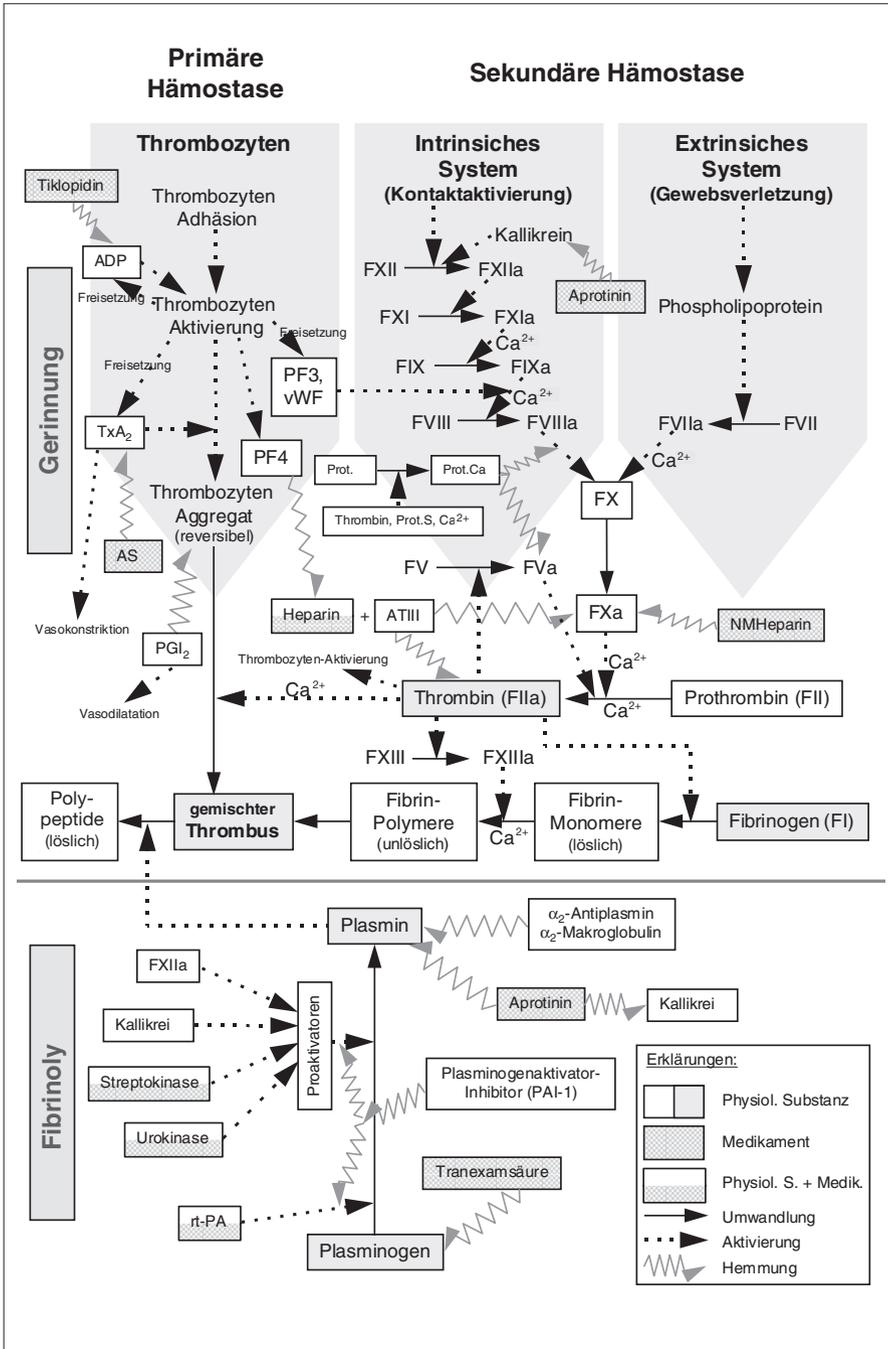


Abb. 58.1. Blutgerinnung und Fibrinolyse

Fibrinolyse

- die Fibrinolyse verhindert ein übermäßiges Anwachsen des Blutgerinnsels und verursacht seine Auflösung
- **Plasminogen** wird unter der Einwirkung von Plasminogenaktivatoren zu **Plasmin**, dem zentralen proteolytischen Enzym der Fibrinolyse umgewandelt

Plasminogenaktivatoren

sind u. a.

- t-PA (Gewebplasminogenaktivator) aus der Endothelzelle
- physiologische Substanzen und Medikamente (Urokinase, Streptokinase, rt-PA)

Fibrinolysehemmung

die Fibrinolysehemmung erfolgt durch folgende Komponenten

- α_2 -Antiplasmin
- α_2 -Makroglobulin
- Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI-1)
- Medikamente (z.B. Tranexamsäure, Aprotinin)

Plasmatische Gerinnungsfaktoren

Faktor	Synonym	Plasma- konzentration (mg/dl)	kritische Schwelle (mg/dl)	Halbwerts- zeit	Bemerkungen
I	Fibrinogen	200–450 (Schwan- gerschaft > 400)	50–75	4–5 Tage	Akut-Phase-Protein
II	Prothrombin	5–10	2–4	2–3 Tage	
(III)	Gewebefaktor („tissue factor“), Thromboplastin				
IV	Kalziumionen (Ca^{2+})				
V	Proaccelerin	1,5	0,2–0,4	12–15 h	sehr instabil
(VI)	aktivierter Faktor V				
VII	Prokonvertin	≈ 0,1	0,01	1,5–6 h	
VIII	antihämophiles Globulin A	≈ 0,5–1	0,1–0,4	8–12 h	sehr instabil Akut-Phase-Protein Hämophilie A
IX	antihämophiles Globulin B, Christmas-Faktor	0,5–0,7	0,1–0,2	20–24 h	Hämophilie B
X	Stuart-Prower-Faktor	1	0,2–0,25	1–2 Tage	
XI	Plasma-Thrombo- plastin-Antecedent, Rosenthal Faktor	≈ 0,6	0,1–0,2	2,5–3 Tage	instabil
XII	Hagemann-Faktor	1,5–4,7	0,15–0,4	2–3 Tage	
XIII	fibrinstabilisierender Faktor, Fibrinase	1,0–4,0	0,1–0,4	4–6 Tage	

Weitere Komponenten der Hämostase

weitere Komponenten		Plasma- konzentration (mg/dl)	kritische Schwelle (mg/dl)	Halbwerts- zeit	Bemerkungen
PF3	Plättchenfaktor 3, partielles Thromboplastin				
PF4	Plättchenfaktor 4, Antiheparin				inaktiviert endogenes Heparin
AT III	Antithrombin III, Heparinkofaktor	22–39	15	1,5–2 Tage	
	Plasminogen	11		1,5–2 Tage	
	α_2 -Antiplasmin	7		1,5–2 Tage	
	Protein C	6		1,5–6 h	
	Protein S	8		1–2 Tage	
	Protein Z	0,2–0,4		2–3 Tage	Vit. K abhängig, Lokalisations- faktor für Thrombin
	Thrombozyten	150–400.000/ μ l	20–50.000/ μ l	4–5 Tage	

► **Anmerkung:**

- **Serinproteasen** sind Faktoren, die nur aktiviert, aber nicht verbraucht werden (**Faktor II, IX, X, XI, XII**), im Gegensatz dazu werden **Substratfaktoren (Faktor I, V, VIII)** verbraucht!
- die Faktoren V und VIII sind in die Thrombozytenmembran integriert und daher bei Lagerung sehr instabil
- Vitamin-K-abhängige Gerinnungsfaktoren sind Faktor II, VII, IX und X, sowie Protein C, S und Z
- **Protein Z** bewirkt, daß Thrombin in einer Ca^{2+} -abhängigen Reaktion an Phospholipidoberflächen ankoppelt und nicht abdiffundiert. Ohne Protein Z findet die Ankopplung nicht statt. Es dient somit als Lokalisationsfaktor für Thrombin, um es am Ort der Gefäßverletzung zu halten.
Protein-Z-Mangel begünstigt eine Blutungsneigung, allerdings ist auch eine Thromboseneigung oder Gerinnungsaktivierung denkbar, da Thrombin nicht am verletzten Endothel gehalten wird, sondern in die Peripherie abdiffundiert

Normwerte und Bewertung einiger Gerinnungstests

Test	Normwerte	Bewertung
PTT (partielle Thromboplastinzeit) Erfassung der endogenen Gerinnungsfaktoren (Fakt. VIII, IX, XI, XII, geringer empfindlich: (Fakt. I, II, V, X)) Globaltest der plasmatischen Gerinnung	30–45 s (NG: 40–60 s) therapeut. Antikoag. Bereich: 1,5–3-fach ↑	verkürzt bei: <ul style="list-style-type: none"> • Hyperkoagulabilität verlängert bei: <ul style="list-style-type: none"> • Heparintherapie (> 0,2 IE/ml Plasma) • Verbrauchskoagulopathie (DIC) • Hypofibrinogenämie • Faktorenmangel: <ul style="list-style-type: none"> • Faktor VIII (Hämophilie A) • Faktor IX (Hämophilie B) • Fibrinogenspaltprodukte > 0,05 g/l Plasma
Quick (Prothrombinzeit) Erfassung der exogenen Gerinnungsfaktoren (Fakt. I, II, V, VII, X) Globaltest der plasmatischen Gerinnung	70–130% (NG: > 60%) therapeut. Antikoag. Bereich: ≈ 20–30%	erniedrigt bei: <ul style="list-style-type: none"> • Verminderung des Prothrombin-komplexes • Vit. K-Mangel • Leberzellschaden • Cumarintherapie • Verbrauchskoagulopathie (DIC) • hochdosierte Heparintherapie (> 1 IE/ml Plasma) • Fibrinogenspaltprodukte > 0,05 g/l Plasma
Thrombinzeit (PTZ) Erfassung von Störungen der Fibrinbildung (3. Phase der Gerinnung) (Heparin-, Fibrinolysetherapie)	17–24 s (NG: 10–15 s)	verlängert durch: <ul style="list-style-type: none"> • Heparintherapie • Hyperfibrinolyse (↑ FSP) • schwerer Fibrinogenmangel (Hypo-, Afibrinogenämie) • zur Differenzierung Reptilasezeit und Fibrinogen bestimmen
Gerinnungstest	erfaßt Faktor	Zugabe von
PTZ	I	Thrombin
PTT	I II V X VIII IX XI XII	Plättchenfaktor III
Quick	I II V X VII	Gewebefaktor III + Ca ²⁺
Test	Normwerte	Bewertung
Fibrinogen (I) Erfassung des Substrats der plasmatischen Blutgerinnung	150–450 mg/dl (NG: > 160 mg/dl)	erniedrigt bei: <ul style="list-style-type: none"> • Leberparenchymschaden • angeboren • Hyperfibrinolyse • Verbrauchskoagulopathie (DIC) ▶ Blutung infolge isolierter Hypofibrinogenämie erst < 50 mg/dl

Test	Normwerte	Bewertung
Faktor XIII Aktivität des fibrinstabilisierenden Faktors	1–4 mg/dl (70–140%)	erniedrigt bei: <ul style="list-style-type: none"> • Verbrauchskoagulopathie (DIC) • Leberparenchymschaden • gestörte Wund- und Knochenheilung • Leukämie • Verbrennung und Polytrauma • entzündliche Darmerkrankungen
„activated clotting time“ (ACT) (ACT bei Hemochron) Heparintherapie	110 ± 15 s therapeut. Antikoag. Bereich: > 400–500 s 2–3 ml Nativblut	verlängert durch: <ul style="list-style-type: none"> • Heparintherapie ▶ Aktivator zur ACT-Bestimmung ist Kaolin oder Kieselerde (Hemochron), bei Verwendung von Aprotinin (Trasylol) Hemochron zu ungenau
„ecarin clotting time“ (ECT) Hirudintherapie	bis 35 s 2–3 ml Nativblut	verlängert durch: <ul style="list-style-type: none"> • Hirudintherapie
AT-III Erfassung des wichtigsten Inhibitors der plasmatischen Gerinnung	20 ± 6 mg/dl (75–125%)	erniedrigt bei: <ul style="list-style-type: none"> • Verbrauch (große Wundfläche, DIC) • Leberschaden • Dilution • Sepsis • Hämodialyse; Hämofiltration
Reptilasezeit (RZ)	18–22 s (NG: bis 24 s)	verlängert durch: <ul style="list-style-type: none"> • Hyperfibrinolyse (bzw. ↑ FSP) • Hypo-, Dysfibrinogenämie • heparinunabhängig
Fibrinmonomere Erfassung einer system. Gerinnungsaktivierung Abgrenzung einer DIC gegen Verdünnungs- koagulopathie	< 15 mg/l	erhöht bei: <ul style="list-style-type: none"> • Verbrauchskoagulopathie (DIC)
Thrombin-Antithrombin- III-Komplex (TAT) Erfassung einer system. Gerinnungsaktivierung Abgrenzung einer DIC gegen Verdünnungskoagulopathie	1–4 µg/l	erhöht bei: <ul style="list-style-type: none"> • Verbrauchskoagulopathie (DIC) mit reaktiver Hyperfibrinolyse • Thrombembolie
Fibrin(ogen)-Spaltprodukte (FSP) Nachweis einer Hyperfibrinolyse Abgrenzung einer DIC gegen Verdünnungskoagulopathie	< 300 µg/l	erhöht bei: <ul style="list-style-type: none"> • Hyperfibrinolyse • Verbrauchskoagulopathie (DIC) mit reaktiver Hyperfibrinolyse • fibrinolytischer Therapie • Thrombembolie • hämolytisch-urämisches Syndrom

Test	Normwerte	Bewertung
D-Dimere Nachweis einer Hyperfibrinolyse , Nachweis von Fibrinospaltprodukten Abgrenzung einer DIC gegen Verdünnungskoagulopathie	4–78 µg/l	erhöht bei: <ul style="list-style-type: none"> • Verbrauchskoagulopathie (DIC) mit reaktiver Hyperfibrinolyse • Hyperfibrinolyse • fibrinolytischer Therapie • Thrombembolie • hämolytisch-urämisches Syndrom
Clot observation time (COT)	Gerinnung nach 8–12 min (bei 22°C); keine Gerinnselauflösung 3 ml Nativblut Glasröhrchen	verlängert/keine Auflösung: <ul style="list-style-type: none"> • Prothrombinkomplex-Mangel • niedrig dosiert Heparin normal – verlängert/ Auflösung in 1 Stunde: <ul style="list-style-type: none"> • Hyperfibrinolyse/DIC Ungerinnbarkeit > 1 Stunde: <ul style="list-style-type: none"> • Heparineffekt • extreme Hyperfibrinolyse Verbrauchskoagulopathie (DIC) • Hämophilie normale Gerinnselbildung/ gestörte Retraktion: <ul style="list-style-type: none"> • Thrombopenie/Thrombopathie
Thrombelastogramm (TEG) Globaltest über Thrombozytenzahl-, funktion, endogene Gerinnung und Fibrinolyse r-Zeit: Zeit vom Start bis zur ersten Bewegung k-Zeit: Bewegungsbeginn bis zur Amplitudenhöhe 20 mm m_a: Maximale Amplitudenhöhe	r-Zeit: 7–15 min k-Zeit: 2,5–5 min (bis 2 cm-Amplitude) m_a: 45–60 mm Abgangswinkel: 60°	r-Zeit verlängert: <ul style="list-style-type: none"> • Faktorenmangel • Heparinämie • Fibrinogenspaltprodukte k-Zeit verlängert: <ul style="list-style-type: none"> • Faktorenmangel • Heparinämie • Fibrinogenspaltprodukte m_a verringert: <ul style="list-style-type: none"> • Faktorenmangel (FVa, FXIII) • Fibrinogenmangel • Heparinämie • Fibrinogenspaltprodukte • Thrombopenie/-pathie r-Zeit + k-Zeit verkürzt, m_a erhöht: <ul style="list-style-type: none"> • Hyperkoagulabilität
Blutungszeit Globaltest für das gesamte Gerinnungssystem <ul style="list-style-type: none"> • nach Duke: Stich am unteren Ohrfläppchenrand + Absaugen des Blutes mit Tupfer • nach Ivy: Stauung des Oberarms, 2 mm langer und 2 mm tiefer Schnitt an der Innenseite des Unterarms • subaquale Blutungszeit nach Marx 	≈ 4 min ≈ 4 min 1,5–6 min	Verlängert: <ul style="list-style-type: none"> • globale Störung der Gesamtgerinnung • Thrombozytopenie/Thrombozytopathie • hohe Heparinkonzentration

Test	Normwerte	Bewertung
Rumpel-Leede	keine Petechien bei RR _{Manschette} 15 mmHg über dem RR _{sys} über 5 min	Petechien bei: • Angiopathie • Thrombozytopenie/-pathie

Hämorrhagische Diathesen

- **Koagulopathien** (Störungen der plasmatischen Blutgerinnung)
- **Angiopathien** (Störungen der Gefäße, z.B. M. Osler, allergische oder rheumatische Purpura)
- **Thrombopathien** (Störungen der Thrombozyten)
 - Thrombopenien (Bildungsstörungen, gesteigerter Abbau z. B. M. Werlhof)
 - Thrombopathien
 - angeboren:** z. B. von Willebrand-Jürgens-Syndrom
 - erworben:** z. B. Medikamente (ASS, andere NSAID,...), Urämie, Leberzirrhose
- **Kombination:** von Willebrand-Jürgens-Syndrom (leichter Faktor-VIII-Mangel und Thrombopathie und Angiopathie)

Störungen der Blutgerinnung (Koagulopathien)

- **Defektkoagulopathien**
 - angeboren**
 - Hämophilie A (Faktor VIII Mangel), Inzidenz 1:10.000–20.000
 - Hämophilie B (Faktor IX Mangel), Inzidenz 1:100.000
 - Angiohämophilie von Willebrand-Jürgens-Syndrom, Inzidenz 1:10.000–20.000
 - erworben**
 - Verminderung des Prothrombinkomplexes (FII, VII, IX, X) durch Synthesestörung in der Leber, Vitamin K-Mangel
- **Immunkoagulopathien**
 - Autoantikörper (Kollagenosen, Lebererkrankungen)
 - Isoantikörper (Rh-Inkompatibilität und andere)
- **Verlust-, Verdünnungskoagulopathie**
- **Verbrauchskoagulopathie (DIC)**
- **Hyperfibrinolyse**

Verlust- und Verdünnungskoagulopathie

Verlustkoagulopathie

- Verlust der zellulären und plasmatischen Blutbestandteile durch Blutung

Verdünnungskoagulopathie

- Verdünnung aller plasmatischen Bestandteile des Blutes mit kristalloiden oder kolloidalen Volumenersatzmitteln oder EK

Verbrauchskoagulopathie, disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC)

- beide Begriffe werden synonym verwendet
- eine DIC bedeutet den Zusammenbruch des hämostatischen Systems. Es besteht eine Imbalance zwischen Neusynthese und Verbrauch von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren.

Das **Gerinnungssystem** kann durch verschiedene Ursachen **generalisiert aktiviert** werden. Es kommt zu einer Hyperkoagulabilität. Eine Störung der Mikrozirkulation ist die Folge. Kompensatorisch versucht der Körper die Mikrothromben wieder aufzulösen und reagiert mit einer **gesteigerten Fibrinolyse**. Da aber weiterhin Gerinnungsfaktoren in höherem Maße verbraucht als neusynthetisiert werden, gelingt es schließlich nicht mehr ein normales Gerinnungspotential aufrecht zu erhalten

Ursachen einer DIC

akute DIC	chronische DIC
schweres Trauma	Lebererkrankungen
Schock	maligne Tumoren (Leukämie)
Sepsis	schwere Systemerkrankungen
Verbrennungen	
geburtshilfliche Komplikationen	
akute Pankreatitis	
Hämolyse (Massiv- oder Fehltransfusion)	
Intoxikationen	
Schlangenbiß	

► Anmerkung:

eine chronische DIC ist meist kompensiert, kann aber sowohl zu Thrombosen als auch zu Blutungen führen

Stadien der Verbrauchskoagulopathie (DIC)/Verlustkoagulopathie

	Stadium I (Hyperkoagulabilität)	Stadium II (kompensierte DIC)	Stadium III (Hyperfibrinolyse, subakute DIC)	Stadium IV (akute DIC)	Verlustkoagulopathie
Gerinnung	↑	↑	↓	↓↓	↑
Verbrauch	↔	↑	↑	↑↑	↑
Fibrinolyse	↔	↔	↑	↑↑	↔
Quick	↔	↔	↓	↓↓	↓-↓↓
PTT	↓	↔	↑	↑↑	↑-↑↑
PTZ	↔	↔-↑	↑	↑↑	↔
Fibrinogen	↑	↔	↓	↓↓	↓-↓↓
Thrombozyten	↔	↔↓	↓	↓↓	↓-↓↓
AT III	↔	↓	↓↓	↓↓	↓-↓↓
FSP	↔	↔-↑	↑	↑↑	↔
Faktor XIII	↑↑	↔	↓	↓↓	↔-↓
TAT	↔-↑	↑	↑↑	↑↑	↔
D-Dimere	↔-↑	↑	↑	↑↑	↔

↔ = normal, ↑ = erhöht bzw. verlängert, ↑↑ = stark erhöht bzw. verlängert,
↓ = erniedrigt bzw. verkürzt, ↓↓ = stark erniedrigt bzw. verkürzt

Therapie der Verbrauchskoagulopathie (DIC)/Verlustkoagulopathie

- Therapie der Grunderkrankung
- Beseitigung der Hyperkoagulabilität
- Unterbrechung der Umsatzsteigerung
- Verhinderung der Mikrothrombosierung
- Beseitigung der Mikrothromben

	Stadium I (Hyperkoagulabilität)	Stadium II (kompensierte DIC)	Stadium III (Hyperfibrinolyse, subakute DIC)	Stadium IV (akute DIC)	Verlustkoagulopathie
Heparin	+	+	(+)?	-?	
FFP		+	+	+	+
Thrombozyten		(+)	+	+	+
AT III		(+)	+	+	(+)
PPSB			(+)	+	(+)
Fibrinogen			-?	(+)	
Aprotinin			+	(+)	
Plasminogen				?	
Fibrinolytika (rt-PA)				?	

+ = indiziert, (+) = bedingt indiziert, -? = frgl. kontraindiziert

► **Cave:**

- die Strategie der Substitutionstherapie zielt v. a. auf das Erhalten eines hohen Niveaus an Inhibitoren der Blutgerinnung ab. Daher werden Faktorenkonzentrate (mit überwiegend prokoagulatorischen Substanzen) nur herangezogen, wenn ein ausreichender Hämostaseausgleich durch FFP nicht möglich ist
- kein Heparin bei blutenden Patienten
- Thrombozyten, wenn $< 30.000/\mu\text{l}$
- Antithrombin III (AT III), wenn $< 70\%$
- PPSB enthält aktivierte Faktoren, daher erst wenn AT III normalisiert bzw. ausreichend substituiert ist (außerdem sollte auf einen ausreichenden Gehalt an Protein C und S geachtet werden)
- Fibrinogen führt zur weiteren Gerinnungsaktivierung
- eine antifibrinolytische Therapie ist bei der DIC grundsätzlich kontraindiziert

Ausnahme:

- Überwiegen der reaktiven Fibrinolyse und Blutung →
Aprotinin (Trasylol) oder ϵ -Aminocapronsäure (Anvitoff) s. unten

Gerinnungspräparate

PPSB

- Prothrombinkomplex S-TIM 4 200/600, PPSB-Komplex
- Beriplex P/N 250/500
- Präparate sind nur auf den **Gehalt des Faktor IX standardisiert**, die Faktoren **II, VII** (teils $< 20\%$), **X**, sowie **Protein C, S und Z** unterliegen großen Schwankungen (1 IE ist die Aktivität von 1 ml Plasma beim Gesunden)
- da teils die Gerinnungsfaktoren beim Isolierungsverfahren aktiviert werden, sind den Präparaten **Heparin** (250 IE) und **AT III** (15–30 IE) **zugesetzt** (**Cave:** Heparin-induzierte Thrombozytopathie!)

- Ind:**
- Blutungen und Blutungsneigung bei Faktor II-, VII-, IX- und X-Mangel (angeboren oder erworben)
 - orale Antikoagulantientherapie (Cumarine)
 - schwerer Leberparenchymschaden (wenn Quick im kritischen Bereich, z. B. vor Leberbiopsie)
 - Vitamin-K-Mangel, der gerinnungswirksam ist (Resorptionsstörungen, lange parenterale Ernährung) → primär Vit.-K-Gabe!
 - Protein C-, S-, Z-Mangel
 - Verbrauchskoagulopathie Stadium IV
 - Gerinnungsfaktoren-Substitution erst bei systemischer Blutungsneigung, nicht nur nach Laborparametern

Dosis: Faustregel:

Initialdosis (IE) =
gewünschter Faktorenanstieg (%) × Körpergewicht (KG)

- oder:
- 1 IE/kg ⇒ Quick-Wert ↑ um 0,8% (0,5–1,0%)
 - 1 IE/kg ⇒ Aktivitätsanstieg von Faktor IX um 0,8% (0,5–1,0%)
 - 1 IE/kg ⇒ Aktivitätsanstieg der Faktoren II, VII und X um 1,6% (1–2%)

► Anmerkung:

- bes. bei der akuten Verbrauchskoagulopathie besteht die Möglichkeit, daß die Verbrauchsreaktion durch PPSB verstärkt wird, sodaß im Zweifelsfalle FFP vorzuziehen sind
- langsam in kleinen Portionen i.v.

- NW:**
- allergische Reaktion
 - thromboembolische Komplikationen, wie Thrombophlebitis, akuter Myokardinfarkt, Thrombose, Embolie oder DIC
 - Hemmkörperreaktion (Hämophilie B)

! Cave:

- **Vor PPSB-Gabe** zum Schutz vor thromboembolischen Komplikationen, wenn immer möglich, mit Heparin vorbehandeln. Da die Heparinwirkung Antithrombin erfordert, muß man einen gleichzeitig **bestehenden AT-III-Mangel vor PPSB-Gabe ausgleichen!**
- bei Heparin-induzierter Thrombopathie (HIT) kein PPSB mit Heparinzusatz

- Anm:**
- Schwangerschaft und Stillzeit strenge Indikationsstellung
 - Gerinnungsfaktoren-Substitution bei Synthesestörung der Leber:
 - Gerinnungsfaktorensubstitution ⇒ Gefahr einer Verbrauchskoagulopathie
 - Gerinnungsfaktoren und AT-III-Substitution ⇒ Gleichgewicht auf höherem Niveau ⇒ Laborwertekorrektur? ⇒ Blutungsneigung nur fraglich verbessert
 - in klinischen Studien wurde bisher aufgrund neuerer Herstellungsverfahren keine Übertragung einer Virusinfektion (Hepatitis, HIV) beobachtet

Antithrombin III (AT III)

- AT III 500/1000, Kybernin HS 500/1000
- α_2 -Globulin

- WM:**
- AT III inaktiviert freies Thrombin durch Bildung eines Thrombin-Antithrombin-Komplexes (TAT), außer Thrombin (FIIa) werden noch weitere aktivierte Proteasen wie FXa inhibiert, in geringerem Maße die Faktoren IXa, XIa und XIIa, Trypsin, Plasmin und Kallikrein

- die inhibierende Wirkung wird durch Heparin um das Vielfache gesteigert (> 1000-fach)

Pha: • HWZ: 65 h ohne und 37 h mit Heparin

- Ind:** • venöse Thrombosen und Thrombembolien bei pathologischer AT-III-Erniedrigung, z. B. nach Operation
- nephrotisches Syndrom
 - akutes Leberversagen
 - angeborener AT-III-Mangel
 - Gefahr der Mikrothrombosierung bei DIC Stadium III und IV (septische Erkrankungen, Polytrauma u. a.)
 - fehlende oder ungenügende Heparinwirkung bei AT-III-Mangel
 - ausgeprägtes SIRS (AT III soll > 70% sein)

Dosis: Faustregel:

1 IE/kg \Rightarrow AT-III \uparrow von 1–2%

Verbrauchskoagulopathie (1 IE/kg \Rightarrow AT III \uparrow von 1%)

- wenn AT-III 80% evtl. alle 4–6 h wiederholen

sonstige AT-III-Mangelzustände: (1 IE/kg \Rightarrow AT III \uparrow von 2%)

- initial \approx 1000–1500 IE (evtl. alle 8–24 h die Hälfte der Initialdosis)

NW: • allergische Reaktion

Anm: • AT III < 70% bedeutet erhöhtes Thromboserisiko

- die Wirkung von Heparin wird durch AT III verstärkt \Rightarrow Dosisanpassung (PTT)
- in klinischen Studien wurde bisher aufgrund neuerer Herstellungsverfahren keine Übertragung einer Virusinfektion (Hepatitis, HIV) beobachtet

Fibrinogen (Faktor I)

- Haemocomplettan HS

Ind: • angeborener Fibrinogenmangel (Hypo-, Dys-, Afibrinogenämie)

- erworbene Fibrinogenmangel bei
 - Synthesestörungen (schwerer Leberparenchymschaden)
 - Verbrauchs- Verdünnungskoagulopathie
 - ggf. Hyperfibrinolyse

Dosis: • initial 1–2 g

- bei schweren Blutungen initial 4–8 g

Faustregel:

erforderliche Fibrinogendosis (mg)

= erwünschter Anstieg (g/l) \times Plasmavolumen (ml) (\approx 40 ml/kg)

z. B. Anstieg um 1 g/l = 100 mg/dl, Patient 70 kg:

1 g/l \times 70 kg \times 40 ml/kg = 1 mg/ml \times 2800 ml = 2800 mg

- NW:** • allergische Reaktion
- Anm:** • kritische Grenze des Plasmafibrinogens bei Werten < 50–100 (75) mg/dl
 • Fibrinogen führt zur Gerinnungsaktivierung
 • Fibrinogen > 500 mg/dl erhöht das Risiko thromboembolischer Komplikationen
 • in klinischen Studien wurde bisher aufgrund neuerer Herstellungsverfahren keine Übertragung einer Virusinfektion (Hepatitis, HIV) beobachtet

Faktor-VII-Konzentrat

- Novoseven 60/120/240 KIE
 - humaner rekombinierter Gerinnungsfaktor VII aus Babyhamster-Kidney-(BHK-)Zellen
- Ind:** • Blutungen oder Blutungsneigung bei angeborener Hämophilie und erworbener **Hemmkörperhämophilie gegen Gerinnungsfaktor VIII und IX**

Dosis: • initial 4,5 KIE/kg
 • ggf. 3–6 KIE/kg nach 2–3 h wiederholen, danach Verlängerung der Behandlungsintervalle auf 4, 6, 8 h

- NW:** • Fieber
 • Schmerzen, Erbrechen
 • allergische Hautreaktionen
- KI:** • bekannte Überempfindlichkeit gegen Mäuse-, Hamster- oder Rinder-eiweiß
- Anm:** • strenge Indikationsstellung
 • Faktor VII aktiviert den Faktor X (gemeinsame Endstrecke des intrinsischen und extrinsischen Systems)

Faktor-VIII-Konzentrat

- Immunate STIM plus/250/500/1000 Faktor-VIII-Hochkonzentrat
 - Beriate HS 250/500/1000
 - Haemate HS 250/500/1000 (Faktor-VIII und v. Willebrand-Faktor)
- Ind:** • angeborener und erworbener Blutgerinnungsfaktor-VIII-Mangel (Hämophilie A)
 • von Willebrand-Jürgens-Syndrom mit Blutgerinnungsfaktor-VIII-Mangel

Dosis: Faustregel: 1 IE/kg ⇒ Aktivitätsanstieg des Faktor VIII um 1–2%

- NW:** • Hemmkörperreaktion (Hämophilie A)

- Anm:**
- enthält z. T. Aprotinin, Heparin, AT III, Humanalbumin
 - strenge Indikationsstellung (in der Regel bei schwerer und mittelschwerer Hämophilie oder zur Prophylaxe bei Eingriffen, die zu Blutungen führen können)
 - in klinischen Studien wurde bisher aufgrund neuerer Herstellungsverfahrens keine Übertragung einer Virusinfektion (Hepatitis, HIV) beobachtet

Faktor-IX-Konzentrat

- Immunine STIM plus/200/600/1200 Faktor-IX-Hochkonzentrat
- Berinin HS 300/600/1200

- Ind:**
- Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Hämophilie B
 - sonstigen Erkrankungen mit Faktor-IX-Mangel

Dosis: Faustregel: 1 IE/kg \Rightarrow Aktivitätsanstieg des Faktor IX um 0,8%

- NW:**
- allergische Reaktion
 - Hemmkörperreaktion (Hämophilie B)
- Anm:**
- als Stabilisatoren sind Heparin (und Antithrombin) enthalten
 - bei frischer Thrombose bzw. frischem Herzinfarkt ist das Risiko der Therapie gegenüber der Nichtbehandlung abzuwägen
 - in klinischen Studien wurde bisher aufgrund neuerer Herstellungsverfahrens keine Übertragung einer Virusinfektion (Hepatitis, HIV) beobachtet

Bei Hemmkörperhämophilie A und B

- Feiba S-TIM 4/250/500/1000
1 Durchstechfl. enth.: humanes Plasmaprotein, 100–300 mg/200–600 mg/400–1200 mg (standardisiert auf 250/500/1000 FEIBA-Einheiten)
(FEIBA= Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity)
Faktoren II, VIII, IX, X und Inhibitoren

- Ind:**
- Blutungen oder Blutungsneigung bei Hemmkörperhämophilie A und B
 - bei schweren Blutungen kann Feiba S-TIM 4 auch zur Behandlung von nichthämophilen Patienten mit erworbenen Inhibitoren gegen die Faktoren VIII, XI und XII eingesetzt werden

Dosis: initial 50–100 Feiba-E/kg i.v., alle 12 h, ggf. 6 h
max. Tagesdosis von 200 Feiba-E/kg soll nicht überschritten werden

- KI:**
- bei vermuteter oder nachgewiesener KHK, akuter Thrombose und/oder Embolie darf Feiba nur bei lebensbedrohlichen Blutungen verabreicht werden
- NW:**
- bei extrem hohen Dosen Hinweise auf eine Verbrauchskoagulopathie (selten)

Faktor-XIII-Konzentrat

- Fibrogammin HS 250/1250

Ind:

- Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Faktor-XIII-Mangel
- Wund- und Knochenheilungsstörungen, die auf einen Faktor-XIII-Mangel zurückgeführt werden können (Faktor-XIII-Aktivität < 30%)

Dosis: Faustregel: 1 IE/kg \Rightarrow Aktivitätsanstieg des Faktor XIII um 1–2%

NW:

- bisher keine bekannt

Anm:

- bei frischen Thrombosen ist wegen der fibrinstabilisierenden Wirkung Vorsicht geboten
- in klinischen Studien wurde bisher a. g. neuerer Herstellungsverfahrens keine Übertragung einer Virusinfektion (Hepatitis, HIV) beobachtet

Antikoagulanzen

Normales (unfraktioniertes) Heparin (UFH)

- Heparin-Natrium Braun 1 ml = 5000/10.000 IE, Fertigspritzen 0,5 ml = 5000 IE, 0,3 ml = 7500 IE
- Liquemin N 1 ml = 2500/5000/7500/10.000/20.000 IE, Fertigspritzen 0,5 ml = 5000 IE, 0,375 ml = 7500 IE
- 1 mg = 100 IE
- 1937 in die Klinik eingeführt

WM:

- AT-III-abhängiger Thrombininhibitor
- körpereigene Substanz (Leber, basophile Granulozyten, Mastzellen), komplexes, lineares polyanionisches Polysaccharid aus ca. 30 Zuckereinheiten Polyschwefelsäureresten

Pha:

- MG: 6000–25.000
- Überwachung mit Hilfe der PTT und/oder ACT
- Proteinbindung: \approx 90%
- max. Spiegel nach s.c.-Gabe nach 1 h
- **HWZ dosis- und körpertemperaturabhängig:**
 - bei normothermen männlichen Patienten und Gabe von 300 IE/kg HWZ: 100 min, bei 400 IE/kg HWZ: 2,5 h, bei 800 IE/kg HWZ: \approx 5 h
 - durch niedrige Temperaturen wird die HWZ verlängert
- Metabolisierung über Leber (Heparinasen) und Ausscheidung der inaktiven Stoffwechselmetaboliten über Niere \rightarrow HWZ \uparrow bei Leber- und Niereninsuffizienz! (in höheren Dosen vermehrte renale Ausscheidung von unverändertem Heparin)
- unfraktioniertes Heparin passiert die Plazentaschranke nicht

- Ind:**
- Thromboembolie-Prophylaxe
 - Behandlung von venösen und arteriellen thromboembolischen Erkrankungen
 - Gerinnungshemmung bei Einsatz der EKK
 - Behandlung der Verbrauchskoagulopathie in hyperkoagulatorischer Phase

Dosis: normales (unfraktioniertes) Heparin (UFH):

Thromboseprophylaxe (bei niedrigem und mittlerem Thromboserisiko):

Low-dose ≈ 200 IE/kg/24 h s.c.

- 2 h präoperativ 1×5000 IE s.c.
- danach $2-3 \times 5000$ IE s.c. bis 3×7500 IE s.c.

Thromboseprophylaxe (bei erhöhtem Thromboserisiko):

Vollheparinisierung (High-dose) ≈ 400 IE/kg/24 h s.c./i.v.

- 2 h präoperativ 1×7500 IE s.c.
- danach $3 \times 7500-10.000$ IE s.c.
- oder besser 400 IE/kg/24 h i.v.,
z. B. Perfusor mit $15.000-30.000$ IE/24 h i.v. nach PTT

Antikoagulation bei Thrombose (High-dose):

- Initialbolus $\approx 5000-7500$ IE i.v. (Kinder: 50 IE/kg)
- anschließend $300-600$ IE/kg/24 h i.v. (Kinder: $15,5-25$ IE/kg/h),
z. B. Perfusor mit $20.000-40.000$ IE/24 h i.v. (nach PTT)

Hämodialyse:

- Durchspülen und Benetzen der Filter mit $2500-5000$ IE Heparin
- initial $20-50$ IE/kg in den zuführenden Schenkeln
- anschl. $10-30$ IE/kg/h (bei \uparrow Blutungsgefahr $5-15$ IE/kg/h) nach PTT

Herz-Lungen-Maschine:

- 300 IE/kg als Bolus i.v. und ≈ 5000 IE (2500 IE/l Primingvolumen) in HLM
- Kontrolle des Gerinnungsstatus während der EKZ erfolgt mittels der aktivierten Gerinnungszeit (ACT) oder mittels ACT bei Hemochron (HC)
- Ziel: ACT > 500 s bzw. HC > 400 s

- **Überwachung der Heparintherapie** mit Hilfe der PTT, PTZ und/oder ACT
- **therapeutischer Bereich** PTT $1,5-2(-3)$ -fach verlängert (PTZ $2-3$ -fach) (PTT $\approx 60-90$ s, bei \uparrow Blutungsgefahr $40-60$ s)
 - niedrige Heparindosen beeinflussen nur die Thrombinzeit = PTZ (PTT und Quick bleiben normal!), höhere Heparindosen die PTT, extrem hohe Spiegel auch den Quick-Wert
- KI:**
- Heparinallergie, einschließlich HIT II
 - akute zerebrale Blutungen
 - SPA, PDA, Lumbalpunktion

- NW:**
- allergische Reaktionen
 - Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT I oder HIT II)
 - Blutungen, selten Hautnekrosen an der Injektionsstelle
 - Alopezie, Transaminasenanstieg, Osteoporose bei Dauertherapie
- WM:**
- Schilddrüsenfunktionstests können verfälscht werden (falsch hohe T_3 -, T_4 -Werte)

Niedermolekulares Heparin (NMH)

Fertigspritzen

- Clivarin 1.750 (0,25 ml = 13,8 mg Reviparin-Natrium)
- Fragmin P (0,2 ml = 15 mg Dalteparin-Natrium)
- Mono-Embolex (0,3 ml = 18 mg Certoparin-Natrium)
- Fragmin P forte (0,2 ml = 30 mg Dalteparin-Natrium)
- Fraxiparin 0,3 (0,3 ml = 28,5 mg Nadroparin-Calcium)
- Innohep 20.000 Anti Xa IE (1 ml = 241 mg Tinzaparin)
- Clexane 20/40 (0,2/0,4 ml = 20/40 mg Enoxaparin)

WM: • Hemmung des Faktor Xa

- Pha:**
- MG: < 10.000 (je nach Präparat mittl. MG 3000–5000, 4000–5000, 4000–6000, ...)
 - max. Wirkspiegel nach s.c.-Gabe nach \approx 3–4 h
 - HWZ: 4–7 h (nach s.c.-Gabe), nach 12 h sind noch 50% der max. Wirkspiegel mit ausreichender antithrombotischer Wirkung vorhanden
 - Überwachung mit Anti-Faktor-Xa-Aktivität (PTT und/oder ACT nicht möglich)
 - die Plazentagängigkeit von NMH ist noch nicht ausreichend untersucht (wahrscheinlich z. T. plazentagängig!)

Ind: • s. Heparin

Dosis: Niedermolekulares Heparin (NMH):

Thromboseprophylaxe (bei niedrigem und mittlerem Thromboserisiko):

- 2 h präoperativ 1 mal s.c.
- danach 1 mal tgl. s.c.
z. B. Clivarin 1.750, Fragmin P, Mono-Embolex

Thromboseprophylaxe (bei erhöhtem Thromboserisiko):

- 2 h präoperativ 1 mal s.c.
- danach 1 mal tgl. s.c.
z. B. Fragmin P forte, Fraxiparin 0,3

- Überwachung der NMH-Therapie mit Hilfe der Anti-Faktor-Xa-Aktivität (nicht mittels PTT zu messen)

- therapeutischer Bereich der Anti-Faktor-Xa-Aktivität:

Thromboseprophylaxe	1. Tag ab	0,1 U/ml	Ratio: 3,0–4,0
	4.–5. Tag	0,15–0,35 U/ml	Ratio: 4,0–6,0
Therapeut. Antikoagulation		0,5–0,8 U/ml	Ratio: 6,5–8,5

Blutabnahme in Na-Citrat-Röhrchen 6 h nach der Morgendosis

KI: • s. Heparin

NW: • s. Heparin

► **Anmerkung:**

- Kontrolle der Thrombozytenwerte: vor Heparinabgabe, 3–5 Tage nach Beginn der Therapie und danach wöchentlich bis zur 3. Woche sowie am Ende der Therapie, bei Abfall der Thrombozytenzahl $< 100.000/\text{ml}$ oder $< 50\%$ des Ausgangswertes ist eine HIT in Betracht zu ziehen

Cumarinderivate: Phenprocoumon (Marcumar), **Warfarin** (Coumadin)

- 1 Tbl. = 3 mg Phenprocoumon
- 1 Tbl. = 5 mg Warfarin

WM: • Vitamin-K-Antagonismus (Reduktase)
→ Hemmung Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX und X), sowie Protein C, S und Z

Pha: • kompetitive Vitamin-K-Hemmung
• hohe Plasmaeiweißbindung, vorwiegend an Albumin (99%) → Verdrängung bestimmter Medikamente aus der Plasmaeiweißbindung
• HWZ: Warfarin (Coumadin): 1,5–2 Tage → Normalwerte ($\pm 20\%$)
1–3 Tage nach Absetzen
HWZ: Phenprocoumon (Marcumar): 6,5 Tage → normale Gerinnung
7–10 Tage nach Absetzen
• Metabolismus: hepatisch und renal (15% unverändert)

Ind: • Langzeitbehandlung und Prophylaxe von Thrombose und Embolie, wenn ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen gegeben ist

Dosis: vor Therapiebeginn Ausgangs-Quick-Wert bestimmen

Phenprocoumon (Marcumar):

- 1. Tag 9–15 mg, 2.+3. Tag 6–9 mg p.o.
- anschl. 1,5–6 mg nach Quick-Wert

Warfarin (Coumadin):

- 1. Tag 15 mg, 2.+3. Tag 10 mg p.o.
- anschl. 2,5–10 mg nach Quick-Wert
- therapeut. Bereich $\approx 20\text{--}30\%$

- KI:**
- erhöhte Blutungsneigung, fixierte und behandlungsrefraktäre Hypertonie
 - Schwangerschaft
- NW:**
- Blutungen (Hämaturie, Hämatome nach Bagatellverletzungen, GIB)
 - auch lebensbedrohliche Blutungen möglich
 - Hautnekrosen unter Cumaringabe und Protein C- und/oder Protein-S-Mangel! (aufgrund kurzfristiger Hyperkoagulopathie bei Therapiebeginn)
 - Teratogenität (fetales Warfarinsyndrom), fetale Blutungen, Totgeburten
- Anm:**
- die regelmäßige Kontrolle der Gerinnungsverhältnisse ist unerlässlich
 - keine i.m.-Injektion, keine SPA, PDA unter Therapie mit Cumarinen
 - Patienten müssen einen Behandlungsausweis bei sich tragen
 - vor Operationen 3–4 Tage präoperativ absetzen bzw. Umstellen auf i.v.-Antikoagulation (z. B. Heparin)
 - in Notfallsituationen: 10 mg Vitamin K i.v., FFP
 - Antidot: Vitamin K (Konaktion)
 - plazentagängig
 - Stillzeit: strenge Indikationsstellung (Übergang in die Muttermilch)

Protamin (Protamin 1000 Roche, Protamin 5000 Roche)

- Heparinantagonist

- Ind:**
- Inaktivierung von Heparin nach EKK
 - Blutungen nach Heparingaben

Dosis: je nach Menge des zu antagonisierenden Heparin

1 mg Protamin neutralisiert 100 IE Heparin

- 1–1,3 ml Protamin 1000 inaktiviert 1000 IE Heparin
- 1–1,3 ml Protamin 5000 inaktiviert 5000 IE Heparin

▶ 90 min nach Heparingabe nur 50% (3 h nach Heparingabe nur 25%) der errechneten Menge geben

- NW:**
- selten allergische Reaktionen (Risiko ↑ bei Fischallergie und Patienten, die Insulinpräparate mit Protaminzusatz erhalten)
 - bei **rascher Gabe häufig Blutdruckabfall** durch Vasodilatation (vermutlich Histamin-vermittelt)
 - **pulmonale Hypertonie** in 0,2–4% (vermutlich Thromboxan-A₂-vermittelt)

▶ **Anmerkung:**

- die Protamingabe sollte möglichst langsam und über einen peripheren Zugang gegeben werden, da dadurch die hämodynamischen Auswirkungen geringer sind
- Protamin, allein verabreicht, kann als **Antithromboplastin** gerinnungshemmend wirken und u. U. zu Blutungen führen

Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT)

- Synonym: Heparin-assoziierte Thrombozytopenie, -pathie (HAT)
- Einteilung nach Chong in Typ I und Typ II
- Inzidenz: ca. 10% für Typ I und 0,5–5% für Typ II

HIT-Typ I (nichtimmunologisch)

Beginn

- unmittelbar nach Heparin-gabe

Thrombozytenzahl

- Abfall meist nicht $< 100.000/\mu\text{l}$

Pathomechanismus

- Heparinbindung an Rezeptoren auf den Thrombozyten
(Hemmung der Adenylatcyclase \rightarrow cAMP \downarrow \rightarrow Thrombozytenaggregation \uparrow)

Komplikationen

- keine

Labordiagnostik

- keine

Therapie

- keine spezielle Therapie notwendig

HIT-Typ II (immunologisch)

1969 Erstbeschreibung der HIT II durch Natelson

Beginn

- frühestens 6–14 Tage nach erster Heparin-gabe

Thrombozytenzahl

- $< 100.000/\mu\text{l}$ oder schneller Abfall $< 50\%$ des Ausgangswertes

Pathomechanismus

- Antikörper gegen Heparin-PF₄-Komplex:
aktivierte Thrombozyten setzen multiple Sekretionsprodukte aus α -Granula und Dense Bodies frei \rightarrow u.a den heparinneutralisierenden Plättchenfaktor 4 (PF₄) mit hoher Affinität zu Heparin (Heparin-PF₄-Komplex) \rightarrow antikoagulatorischer Effekt von Heparin \downarrow . Der **Heparin-PF₄-Komplex** wird von neusynthesisierten Antikörpern der IgG-Klasse gebunden, welche sich an die Thrombozytenmembran binden \rightarrow Thrombozytopenie

- weder die Art des Heparins (unfraktioniertes oder fraktioniertes Heparin), noch die Menge oder der Applikationsweg (i.v. oder s.c.) spielen bei HIT II eine Rolle!

! Cave:

- Heparin als Bestandteil in arteriellen Spülsystemen und Gerinnungspräparaten (z. B. PPSB), daher kein PPSB mit Heparinzusatz verabreichen
- bei Anwendung eines Pulmonalkatheters müssen spezielle heparin-freie Katheter verwendet werden
- HIT II ist auch bei Anwendung von niedermolekularem Heparin (NMH) beobachtet worden! → jedoch geringere Inzidenz unter NMH

Komplikationen

- Thrombenbildung (weißer Thrombus) im venösen und arteriellen System
- schwere Veränderungen der Mikro- und Makrozirkulation („White-clot-Syndrom“)
- Gerinnungsaktivierung (Verbrauchskoagulopathie)
- Hautnekrosen und erythematöse Plaques an der Heparin-Injektionsstelle

Score für die klinische Diagnose einer HIT II (nach H. Magnani)

Kriterium	Score
Thrombozytenabfall von 30–40%	+1
Thrombozytenabfall > 50% des Ausgangswertes	+2
Intervall zw. Therapiebeginn mit Heparin und Thrombozytenabfall >4 Tage	+2
bei Reexposition Thrombozytenabfall nach 5 Tagen	+3
thrombembolische Komplikationen bei Heparinexposition	+1
arterielle und venöse Thrombosen	+2
entzündlich-nekrotische Hautreaktionen	+2
White-clot-Syndrom	+1
zunehmende Heparinresistenz	+1
septische Komplikationen bei Diagnosestellung	-1
gleichzeitige Gabe von Medikamenten mit Thrombozytenabfall als Begleitreaktion (z. B. Phosphodiesterase-III-Hemmer etc..)	-1
zurückliegende Zytostatikatherapie	-1
andere Ursachen für einen Thrombozytensturz (mögliche Sepsis etc.)	-1
Blutungen (ohne Überdosierung eines Antithrombotikums)	-1
maximal +15 Punkte, minimal -4 Punkte	
Gesamtpunktzahl	
HIT sicher:	≥ 7
wahrscheinlich:	4 bis 6
möglich:	1 bis 3
unwahrscheinlich:	0 bis -4

Labordiagnostik

- Kontrolle der Thrombozytenzahl im **Citratblut** (kein EDTA-Blut). Thrombozytenaggregationstest mit Heparin vs. Puffer mit Hilfe eines Aggregometer; Nachteil: geringe Spezifität (25–50% werden nicht erfaßt)
- **Funktionelle Tests:**
 - **Serotoninfreisetzungstest:** Markierung der Thrombozyten mit radioaktivem Serotonin und Messung der Lyse nach Heparingabe (>20% ist für HIT II signifikant)
 - **HIPA-Test (heparin-induzierter Plättchenaggregationstest):** Inkubation von Thrombozyten und Heparin auf Mikrotiterplatten → Aggregation bei **geringen** Heparinkonzentrationen (0,1 U/ml) ist für HIT II beweisend! Dauer: 3–4 h
- **Antikörpernachweis** im ELISA-Test
 - Nachweis von **HIT-Antikörpern** mit Hilfe Heparin-PF₄-beschichteter Platten

Therapie

- sofortiges Absetzen von Heparin!
(Normalisierung der Thrombozytenzahl innerhalb von 5 Tagen)

Alternativen zu Heparin bei HIT II

Danaparoin-Natrium (Orgaran)

- Heparinoid
- 10% Kreuzreaktion mit Heparin bei HIT II

Pha:

- lange HWZ (24 h)
- MG: 4000–10.000
- wirkt vorwiegend durch Hemmung des Faktors **Xa** und zu einem geringen Prozentteil auch des Faktors **IIa**

Ind:

- Antikoagulation, insbesondere bei HIT II

Dosis: Thromboseprophylaxe: 2–3mal 750 IE s.c. (= 1 Amp. à 0,6 ml) für 7–10 Tage (bei KG > 95 kg: 3mal 750 IE oder 2mal 1250 IE s.c.)

Antikoagulation bei Thrombose:

- initial 2500 IE i.v.
(bei KG < 55 kg: 1250 IE, bei KG > 95 kg: 3750 IE)
- zunächst 400 IE/h für 4 h i.v.
- dann 300 IE/h für weitere 4 h
- anschl. 150–200 IE/h als Erhaltungsdosis

Herz-Lungen-Maschine:

- 7000 IE als Bolus i.v. und 7500 IE (Priming) in HLM + 2000 IE/h am Bypass

► **Überwachung der Therapie** mit Hilfe der **Anti-Faktor-Xa-Aktivität**, da PTT- und Thrombintests noch nicht evaluiert sind

- **therapeutischer Bereich:** der Anti-Faktor-Xa-Aktivität:

Thromboseprophylaxe	1. Tag ab	0,1 U/ml	Ratio: 3,0–4,0
	4.–5. Tag	0,15–0,35 U/ml	Ratio: 4,0–6,0
Therapeut. Antikoagulation		0,4–0,8 U/ml	Ratio: 6,5–8,5

- Blutabnahme in Na-Citrat-Röhrchen 6 h nach der Morgendosis, bzw. bei therapeut. Antikoagulation 1- bis 3mal tgl. (Empfehlungen der „Fourth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy“)

Lepirudin (Refludan)

- Lepirudin ist ein aus Hefezellen hergestelltes **rekombinantes Hirudinderivat** (Hirudin ist ein von Blutegeln abstammender **AT-III-unabhängiger direkter Thrombininhibitor** ⇒ Komplexbildung mit Thrombin)
- 1 Amp. à 50 mg Lepirudin

Pha:

- HWZ: ≈ 1–2 h
- komplette renale Ausscheidung ohne Metabolisierung in der Leber, wobei ein geringer Teil inaktiviert wird (**Cave:** bei Serumkreatinin >1,5 mg/dl bzw. Kreatininclearance <60 ml/min). Auch eine vorliegende Leberzirrhose kann die renale Elimination von Hirudin beeinflussen!
- nicht antagonistisierbar

Ind:

- HIT II (mit Kreuzreaktion auf Organan)

Dosis: Behandlung thromboembolischer Komplikationen:

A. Monotherapie

- **initialer i.v.-Bolus: 0,4 mg/kg (50 mg in 10 ml NaCl 0,9% gelöst),**
- **anschl. 0,1–0,15 mg/kg/h (100 mg in 50 ml NaCl-Perfusor)**
(Dosierung nach Gewicht bis 110 kgKG)

B. Thrombolyse-begleitende Therapie

- **initialer i.v.-Bolus: 0,2 mg/kg (50 mg in 10 ml NaCl 0,9% gelöst),**
- **anschl. 0,1 mg/kg/h (100 mg in 50 ml NaCl-Perfusor)**

zur Prophylaxe

- **kontinuierliche i.v.-Infusion: 0,1 mg/kg/h für 2–10 Tage**

Antikoagulation während EKZ:

Ziel-Plasmaspiegel: **3,5–5 µg/ml, letzte 30 min an EKZ:**

2,5–3,5 µg/ml, da nicht antagonistisierbar

- **initialer i.v.-Bolus: 0,25 mg/kg**
- **Vorbereitung (Priming) der HLM: 0,2 mg/kg**
- **zusätzliche Boli von 2,5–5 mg (bei r-Hirudinspiegel <2,5 µg/ml) oder 0,5 mg/min über Perfusor (50 mg/50 ml) → konstanterer Verlauf der Plasmaspiegel, Steuerung über Ecarinzeit (r-Hirudinspiegel >4,5 µg/ml: Perfusorgeschwindigkeit um 10 ml/h reduzieren; r-Hirudinspiegel <3,5 µg/ml: Perfusorgeschwindigkeit um 10 ml/h erhöhen!)**
- **Cell-Saver 10 mg**
- **Steuerung mit Ecarinzeit (ECT) → sollte oberhalb der Sicherheitsgrenze von 75 s sein!**
- **in den letzten 30 min keine Hirudingabe**

KI: ● Schwangerschaft und Stillzeit

► laut Hersteller **Steuerung der Hirudin-Therapie** über PTT:

Erste Kontrolle der PTT 4 h nach Beginn der Infusion:

wenn PTT oberhalb des Zielbereichs (nach erneuter Bestimmung): Unterbrechung der Infusion für 2 h und danach Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit um 50%;

wenn PTT unterhalb des Zielbereichs: Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit um 20% → erneute Kontrolle nach 4 h!

- besser steuerbar über **Ecarinzeit (ECT)** → bessere Korrelation
- **therapeutischer Bereich** der Ecarinzeit (ECT):
 - kritische untere Plasmakonzentration an EKZ: 3 µg/ml (entspricht ECT ≈ 75 s)
 - kritische untere Plasmakonzentration postoperativ: ≈ 2 µg/ml (ECT ≈ 40 s)
- Anwendung: wenn möglich auf 10 Tage beschränken

Bei Überdosierung:

- Hämodialyse **oder** Hämofiltration mit sogenannten **High-flux-Dialysemembranen** mit einer Filtrationsgrenze von 50.000 MG (z. B. Polysulfon F60S, Polyamid/Polyflux-11 oder AN/69 HF)

! Cave:

- bei Niereninsuffizienz verminderte Hirudinausscheidung mit Wirkungsverlängerung und erhöhter Gefahr der Nachblutung
- thrombolytische Medikation und Hirudininfusion über 2 verschiedene Zugänge! Aufgezogene Medikation ist nach 24 h zu verwerfen!

Desirudin (Revasc)

- **ATIII-unabhängige, direkte Thrombinhemmung** wie bei Lepirudin → z. B. Hemmung der Abspaltung der Fibrinopeptide A und B von Fibrinogen durch Thrombin oder thrombinabhängige Thrombozytenaktivierung
- Durchstechflasche mit 15 mg

Ind: • Prophylaxe tiefer Beinvenenthrombose bei Patienten nach **Hüft- und Kniegelenkersatz** → bessere Thromboseprophylaxe bei nicht höherer Blutungsneigung im Vergleich zu UFH und NMH

Dosis: 2 × 15 mg/dl s.c. über max. 9–12 Tage postop.

KI: • Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Hirudin und Desirudin

Weitere zukünftige Alternativen:

Ancred (Schlangengift), Iloprost (PGI₂-Analogon)

Andere gerinnungsbeeinflussende Medikamente**Epoprostenol = Prostacyclin** (Flolan)

- 1 Amp. à 500 µg
- Prostacyclin (PGI₂)
- potenter Vasodilatator und Thrombozytenaggregationshemmer

Pha: • wird während der pulmonalen Passage im Gegensatz zu anderen Prostaglandinen nicht metabolisiert

- dosisabhängige Wirkung, sowohl auf Thrombozytenaggregation als auch Vasodilatation (Thrombozytenaggregation ab 2 ng/kg/min, signifikant ab 4 ng/kg/min)
- ca. 30 min nach Infusionsende verschwinden sowohl die kardiovaskulären Wirkungen als auch die Wirkung auf die Thrombozyten

Ind: • Alternative zu Heparin bei Hämodialyse

- evtl. pulmonale Hypertonie, therapierefraktäre EPH-Gestose

Dosis: Hämodialyse:
≈ 3–5(-15) ng/kg/min vor und während der Dialyse

NW: • Hypotonie, Tachykardie, Bradykardie

Vitamin K (Konaktion)

- 1 Amp. à 1 ml = 10 mg, 1 Kaudrg. = 10 mg, 1 ml (20 Trpf.) = 20 mg

- Ind:**
- Blutungen od. Blutungsgefahr infolge Hypoprothrombinämie (Mangel an Vit. K abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X)
 - Überdosierung von Cumarinderivaten oder andere K-Hypovitaminosen (z. B. bei Verschluß-Ikterus, Leber- und Darmaffektionen, langdauernde Verabreichung von Antibiotika, Sulfonamiden, Salicylsäurederivaten)

- Dosis:**
- 1 Amp./Tag langsam i.v. oder als Kurzinf.
 - 10–20 Trpf. oral, Wirkungseintritt erst nach 12–24 h

- NW:**
- allerg. Reaktion
 - fragl. karzinogen bei parenteraler Gabe
- Anm:**
- i.v. sehr langsam

Desmopressin = DDAVP (Minirin)

- 1 Amp. à 1 ml = 4 µg
- Nonapeptid

- WM:**
- führt zu einer ↑ Thrombozytenausschwemmung aus dem Knochenmark
 - setzt von **Willebrand-Faktor**, **Faktor VIII** und t-PA aus körpereigenen Speichern **frei** und führt zu einem Anstieg auf ca. das 3-fache des Ausgangswertes im Plasma z. B. von 5% auf 15% oder von 20% auf 60% → fördert die Thrombozytenadhäsion und verkürzt Blutungszeit

- Pha:**
- HWZ: ≈ 3–3,5 h

- Ind:**
- Antidiuretikum (zentraler Diabetes insipidus, traumatisch bedingte Polyurie und Polydipsie)
 - Antihämorrhagikum (Steigerung der Faktor-VIII-Gerinnungsaktivität bei Hämophilie A und von Willebrand-Jürgens-Syndrom)
 - durch ASS und nichtsteroidale Analgetika (Diclofenac oder Piroxicam) induzierte Thrombozytopathie → Wirkmechanismus unbekannt!
 - Patienten mit urämischer Thrombozytopathie oder Thrombozytenfunktionsstörung
 - Antagonisierungsversuch bei Überdosierung von Lepirudin oder Danaparoid-Natrium

Dosis: Antidiuretikum:

- Erw. 0,5–1 µg; Kdr. 0,1–0,4 µg; Sgl. 0,03 µg (i.m., i.v., s.c.), 3mal tgl.

Antihämorrhagikum:

- 0,3–0,4 µg/kg als KI über 30 min i.v., s.c., Repetition in 6–12-h-Abstand

Diagnostikum:

- Erw. 4 µg; Kdr. 1–2 µg; Sgl. 0,4 µg (i.m., s.c.)

▶ max. Tagesdosis: 8 µg/24 h, max. Anwendungszeit: 7 Tage

- Gabe vor Plasmaspende (Erhöhung des Faktor VIII beim Spender)
- Schnelltest zur Bestimmung der Nierenkonzentrationsfähigkeit
- NW:** • Flush, Kopfschmerzen, Übelkeit und abdominale Krämpfe, Hyponatriämie
- selten Überempfindlichkeitsreaktionen
- WM:** • gleichzeitige Anwendung von Oxytocin → Erhöhung des antidiuretischen Effektes und Abschwächung der Uterusdurchblutung möglich
- Clofibrat, Indometacin und Carbamazepin können die antidiuretische Wirkung von Desmopressin verstärken, während Glibenclamid diese vermindern kann

**Cave:**

- Auf Bilanzierung achten!
- bei repetitiver Gabe kommt es zu einer **Tachyphylaxie** (Entleerung der Speicher)!
- Desmopressin führt über einen Plasminogenaktivator-Anstieg (t-PA ↑) zu einer **gesteigerten Fibrinolyse** → Kombination mit einem Antifibrinolytikum (z. B. Tranexamsäure (Anvitoff) 5-(10) mg/kg über eine Stunde) bei Nichtverkürzung der Blutungszeit nach der ersten Gabe → bettseitige **Vollblutmessung** mit dem Gerät DAPE der Firma Baxter

Thrombozytenfunktionshemmer

Vorbemerkung

Thrombozyten werden von den Megakaryozyten im Knochenmark gebildet und haben eine durchschnittliche Lebensdauer *in vivo* von 7–10 Tagen. Ein gesundes Knochenmark kann innerhalb von 3 Tagen 30–50% der Thrombozyten ersetzen. Nach Aktivierung setzen die Thrombozyten folgende Substanzen frei:

- Plättchenfaktor 3 und 4 (PF₃, PF₄) und Plasminogenaktivator-Inhibitor (PAI)
- von Willebrand-Faktor, FV, FXIII, Fibrinogen (FI)
- Serotonin, ADP, Ca²⁺ und Thromboxan A₂

Acetylsalicylsäure (Aspirin, Aspirin protect 100/-300, Miniasal)

- Aspirin 1 Tbl. = 500 mg
- Aspirin protect 100/-300, magensaftres. Tbl., 1 Tbl. = 100/300 mg
- Miniasal 1 Tbl. = 30 mg
- Aspisol 1 Amp. = 500 mg

- WM:** • irreversible Hemmung der Thrombozytenfunktion über Inhibition der Cyclooxygenase → Thromboxan-A₂-Synthese ↓ → geringere Verstärkung der Thrombozytenwirkung über den TP-Rezeptor auf den Thrombozyten
- Verlängerung der Blutungszeit um ca. 1,5–2 min

- Cyclooxygenasehemmung → Prostaglandin E_2 ↓, → Bradykinin, Histamin und Serotonin können Nozizeptoren schlechter erregen
- Acetylsalicylsäure hemmt irreversibel die Cyclooxygenase in den Thrombozyten für die Lebensdauer der Thrombozyten, die in der Regel 8–10 Tage beträgt
- entzündungshemmend und fiebersenkend
- Ind:**
 - Thrombozytenaggregationshemmung bei
 - instabiler Angina pectoris, akutem Myokardinfarkt, Reinfarktprophylaxe, nach arteriellen gefäßchirurgischen oder interventionellen Eingriffen
 - Prophylaxe von transitorischen ischämischen Attacken (TIA) und Hirninfarkten
 - **Schmerztherapie**
 - besonders entzündliche Schmerzzustände
 - Knochen- und Weichteilschmerzen
 - Migräne

Dosis: Prophylaxe kardiovaskulärer Komplikationen:

- 50–100 mg/Tag p.o.

Prophylaxe ischämischer zerebrovaskulärer Komplikationen:

- 100–300 mg/Tag p.o.

Schmerztherapie, akuter Myokardinfarkt:

- 500–1000 mg i.v./p.o.

- KI:**
- Überempfindlichkeit gegenüber ASS und anderen Salicylaten
 - hämorrhagische Diathese
 - Magen-Darm-Ulzera
- NW:**
- gastrointestinale NW (selten Magenblutungen und Magenulzerationen)
 - allerg. Reaktion (Bronchospasmus, Analgetikaasthma)
 - bei Kindern Reye-Syndrom
 - Nierenfunktionsstörungen (Einzelfälle)

Ticlopidin (Tiklyd)

- 1 Filmtbl. = 250 mg

- WM:**
- geringere ADP-Freisetzung aus den Thrombozyten
 - maximaler Effekt erst nach 2–3 Tagen, nach Absetzen des Präparates ist die Ausgangsthrombozytenaggregation erst **nach 1 Woche** wieder erreicht!
 - nur In-vivo-Wirkung
- Pha:**
- HWZ: 7–8 h bei Einmalgabe, nach 3-wöchiger Dauertherapie: ca. 90 h
- Ind:**
- Thrombozytenaggregationshemmung bei Unverträglichkeit gegenüber acetylsalicylsäurehaltigen Präparaten

Dosis: 2 × 1 Tbl./Tag p.o.

- KI:** • hämorrhag. Diathese, Blutungsneigung, Organläsionen mit Blutungsneigung
• akute Magen-Darm-Geschwüre oder hämorrhagischer apoplektischer Insult in der akuten Phase
- NW:** • Diarrhö, Magen-Darm-Blutungen, Hautausschlag
• gelegentlich Neutropenie, Agranulozytose, selten Thrombozytopenie
- Anm:** • Gefahr der Neutropenie

Clopidogrel (Plavix, Iscover)

- Thienopyridin-Derivat
 - 1 Filmtbl. = 75 mg
- WM:** • Thrombozytenaggregationshemmung über **Reduktion der ADP-abhängigen Aktivierung** des Glykoproteins IIb/IIIa → Verminderung der Fibrinogenbindung
• hohes antiaggregatorisches Potential bzw. Blutungsrisiko
• nachweisbare Hemmung der Thrombozytenaggregation bereits 2 h nach einer oralen Einzeldosis von 75 mg
- Ind:** • Prävention von transitorischen ischämischen Attacken (TIA), Hirninfarkt, Myokardinfarkt bei artherosklerotischen Risikopatienten

Dosis: 1 × 75 mg/Tag

- KI:** • akute Blutung oder hämorrhagische Diathese
- Anm:** • 7–9 Tage präoperativ absetzen

Abciximab (ReoPro)

- 1 Fl. à 5 ml = 10 mg
- WM:** • Fab₂-Fragment eines monoklonalen **Antikörpers gegen** den thrombozytären **GP IIb/IIIa-Rezeptor**
• max. Wirkung bereits 2 h nach Gabe, Normalisierung der Blutungszeit erst nach 12 h
- Ind:** • zusätzlich zur Anwendung von Heparin und ASS zur Vermeidung von ischämischen kardialen Komplikationen bei Hochrisikopatienten, bei denen eine perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) durchgeführt wurde

Dosis: 0,25mg/kg als i.v.-Bolus 10 min vor Durchführung der PTCA, anschl. 10 µg/min über 12 h

- KI:**
- aktive innere Blutungen
 - zerebrovaskuläre Komplikationen in der Vorgeschichte innerhalb der letzten 2 Jahre
 - intrakranielle oder intraspinale Operation oder Trauma innerhalb der letzten 2 Monate
 - größere Operationen während der letzten 2 Monate
 - intrakranielle Tumoren, arteriovenöse Mißbildung oder Aneurysma
 - bekannte Blutungsneigung
 - schwerer, nicht ausreichend einstellbarer Bluthochdruck
 - vorbestehende Thrombozytopenie
 - Vaskulitis
 - hypertensive oder diabetische Retinopathie
 - schwere Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung
 - Überempfindlichkeit gegen murine monoklonale Antikörper
- NW:**
- häufig Blutungen innerhalb der ersten 36 h
 - Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen, Thrombozytopenie, Hämatom, Bradykardie, Fieber und vaskuläre Störungen.
- Anm:**
- humane Antikörper treten bei 6,5% der Patienten nach 2–4 Wochen auf (üblicherweise mit niedrigem Titer)

Antifibrinolytika/Enzyminhibitoren

Tranexamsäure (Anvitoff)

- 1 Amp. à 5 ml = 250/500 mg
- 1 Kps. = 250 mg
- Tranexamsäure = ϵ -Aminocaprinsäure

WM: • hemmt die Bildung von Plasminogen zu Plasmin

- Ind:**
- Prophylaxe und Therapie von Blutungen infolge primär gesteigerter Fibrinolyse
 - Antidot bei medikamentös induzierter Fibrinolyse

- Dosis:**
- 1–3 \times tgl. 250–500 mg i.m. oder langsam i.v. (Kinder 10 mg/kg)
 - 3–4 \times tgl. 1–4 Kps. p.o.

Anw: • Hämaturien aus den oberen Harnwegen, da die Gefahr einer Gerinnselretention in der Niere oder im Ureter mit nachfolgender Obstruktion der Harnwege besteht

NW: • Übelkeit, Erbrechen

Anm: • bei Langzeitbehandlung ist auf Störung des Farbsinns zu achten

Aprotinin (Trasylol)

- **Serin-Proteasen-Inhibitor**, der aus Rinderlungen isoliert wird und ein wasserlösliches, basisches Polypeptid (58 AS) ist
- 1 Fl. = 500.000 KIE (KIE = Kallikrein-Inaktivator-Einheiten)

WM: • **High-dose-Aprotinin** (2 Mio. KIE):

- infolge Bildung von reversiblen Enzym-Inhibitor-Komplexen kommt es zur Hemmung von Trypsin, Plasmin und Gewebe- und Plasma-Kallikrein, sowie Verbesserung der Thrombozytenfunktion → nachweisbare Senkung des postoperativen Blutverlustes bei kardiochirurgischen Patienten
- Kallikreininhibition → Thrombinsynthese ↓ → weniger t-PA-Synthese vom Endothel bzw. geringere thrombozytäre Freisetzung von PAI-1 → geringerer Abbau des Faktor V → global verbesserte Hämostaseologie

• **Low-dose-Aprotinin** (1 Mio. KIE):

- nur Hemmung von Plasmin

Ind:

- Einsparung von Blut und Blutprodukten intraoperativ, z. B. bei extrakorporaler Zirkulation (EKZ), Lebertransplantation, ...
- Hämorrhagien aufgrund einer hyperfibrinolytischen Hämostasestörung z. B. postoperativ, posttraumatisch, Komplikationen bei der thrombo-lytischen Therapie

Dosis: wegen des Risikos allergischer oder pseudoallergischer Reaktionen sollte immer eine Dosis von 1 ml (10.000 KIE) mind. 10 min vor der restlichen Dosis gegeben werden

bei extrakorporaler Zirkulation (EKZ):

- initial 1–2 Mio. KIE
- zusätzlich 1–2 Mio. KIE in die Herz-Lungen-Maschine
- evtl. Dauerinfusion 500.000 KIE bis zum Operationsende

Hyperfibrinolytische Hämorrhagie:

- initial 500.000 KIE als langsame Infusion (max. 5 ml/min)
- danach 200.000 KIE alle 4 h

Hämostasestörungen in der Geburtshilfe:

- initial 1 Mio. KIE
- dann 200.000 KIE/h bis zum Stehen der Blutung

Kinder:

- 20.000 KIE/kg/Tag

KI: • bes. Vorsicht bei Patienten, die bereits früher Aprotinin erhalten haben
• Patienten mit allergischer Diathese

NW: • anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen (Häufigkeit < 0,5%) bei wiederholter Anwendung

- unter hochdosierter Aprotinin-Therapie wurde bei Patienten mit Herzoperationen gelegentlich (> 1%) vorübergehender Serumkreatinin-Anstieg beobachtet
 - bei Patienten mit wiederholten koronaren Bypass-Operationen Tendenz zum häufigeren Auftreten perioperativer Myokardinfarkte (gegenüber Placebo), jedoch kein Unterschied hinsichtlich der Sterblichkeit
 - lokale thrombophlebitische Reaktionen
- WM:** • die Wirkung von Thrombolytika, z. B. Streptokinase, t-PA und Urokinase, wird durch Aprotinin dosisabhängig gehemmt



Cave:

- die Zugabe von Trasyolol zu heparinisiertem Blut verlängert die nach der Hemochron-Methode oder nach vergleichbaren Fremdflächen-Aktivierungsmethoden bestimmte Vollblutgerinnungszeit. Eine verlängerte ACT unter hochdosierter Trasyolol-Behandlung liefert daher keine exakte Aussage über den vorhandenen Heparinspiegel
- ACT-Bestimmung unter Verwendung von Kaolin als Aktivator an Stelle von Kieselalgenerde
- aus einer vorläufigen, nichtkontrollierten Studie gibt es Hinweise auf ein gesteigertes Risiko des **Nierenversagens** und auf **erhöhte Mortalität** bei Aprotinin-behandelten Pat. mit kardiopulmonalem Bypass unter **tiefer Hypothermie** und **Kreislaufstillstand**. Daher sollte Aprotinin unter diesen Umständen nur mit besonderer Vorsicht angewandt werden. Hierbei muß eine adäquate Antikoagulation mit Heparin sichergestellt sein

Fibrinolytika

- Ind:** • akuter Herzinfarkt, Lungenembolie, arterielle Thrombosen und Embolien
- KI:** • manifeste oder kurz zurückliegende Blutungen
- erhöhtes Blutungsrisiko (hämorrhagische Diathese, orale Antikoagulationen-Behandlung, frische chirurgische Operationen, Aneurysma)
 - Hypertonie, Endocarditis lenta, Mitralvitien mit Vorhofflimmern, (Zustand nach Herzmassage)
 - frische Magen- Darm-Ulzera, Ösophagusvarizen (3 Monate)
 - kurz zurückliegende Punktion größerer, nichtkomprimierbarer Gefäße
 - Polytrauma, Sepsis, fortgeschrittenes Malignom
 - Schlaganfall oder Schädigung des Zentralnervensystems
 - Zerebralsklerose
 - Bronchiektasen mit Neigung zu Hämoptysen
 - aktive Lungentuberkulose
 - schwerer Diabetes mellitus (diabetische Retinopathie Grad III und IV)
 - Leberzirrhose
 - akute Pankreatitis
 - Nephro-, Urolithiasis

- hohes Alter (ab 75 Jahre)
 - hoher Antistreptokinasespiegel (Streptokinase)
- NW:**
- Blutungen
 - passagere Temperaturerhöhung, Kopf- und Rückenschmerzen
 - anaphylaktische Reaktionen
 - bei fibrinolytischen Therapie der akuten Myokardinfarkts: Reperfusionarrhythmien, Anstieg der Kreatinkinase; selten: Phlebitiden, Embolien, Risiko bei Kurzzeitlyse tiefer Venenthrombosen erhöht
- WM:**
- erhöhte Blutungsgefahr durch Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmer, nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID)

rt-PA (rekombinanter Tissue-type-plasminogen-Aktivator = Alteplase)

- Plasminogen-Aktivator
- Actilyse 10 mg/-20 mg/-50 mg
- 1 Amp. = 10/20/50 mg

WM:

- aktiviert nur an Fibrin gebundenes Plasminogen und führt dadurch zu einer lokalen Fibrinolyse

Dosis: akuter Herzinfarkt (Neuhaus-Schema oder front-loaded t-PA):

- Initialbolus (10) – 15 – (20) mg über 1–2 min
- dann 50 mg bzw. 0,75 mg/kg in 30 min
- danach 35 mg bzw. 0,5 mg/kg in 60 min

akute Lungenembolie:

- Initialbolus 10 mg in 1–2 min
- anschließend 90–100 mg über 2 h bzw.
- 50 mg über 1 h, anschließend 50 mg über die folgende Stunde

Kurzzeitlyse (akute Lungenembolie):

- 0,6 mg/kg über 2 min

▶ bei Patienten < 65 kg max. 1,5 mg/kg

Urokinase

- Plasminogen-Aktivator
- Urokinase 10.000-/50.000-/100.000-/250.000 HS medac/
Urokinase HS medac/Urokinase HS medac 1.000.000 IE
- 1 Durchstechfl. = 10.000 IE/50.000 IE/100.000 IE/250.000 IE/500.000 IE/1 Mio. IE

WM:

- aktiviert Plasminogen direkt zu Plasmin → Fibrinolyse

Dosis: Kurzzeitlyse:**akuter Myokardinfarkt:**

- 1,5 Mio IE in 60–90 min i.v.

akute Lungenembolie (Kurzzeitlyse nach Goldhaber):

- 1 Mio. IE in 10 min i.v.
- anschließend 2 Mio. IE über 2 h

Langzeitlyse (akute Lungenembolie):

- Bolusinjektion von **4400 IE/kg** i.v. über **20** min, anschließend 4400 IE/kg/h i.v. über 12–72 h

Streptokinase

- Plasminogen-Aktivator
- Streptokinase Braun 100.000 IE/250.000 IE/750.000 IE/1500.000 IE
- 1 Fl. = 100.000 IE/250.000 IE/750.000 IE/1.500.000 IE hochgereinigte Streptokinase

WM: • bildet mit Plasminogen einen Komplex, durch den Plasminogen zu Plasmin aktiviert wird → Fibrinolyse

Dosis: Kurzzeitlyse:**akuter Myokardinfarkt:**

- 1,5 Mio. IE in 60 min i.v.

Myokardinfarkt mit intraarteriellem Katheter:

- initial 20.000 IE i.a., Erhaltungsdosis 2000–4000 IE/min i.a. über 30–90 min

akute Lungenembolie:

- 1,5 Mio. IE in 30 min i.v.
- anschl. evtl. 500.000 IE/h über 2–3 h

periphere Gefäßverschlüsse:

- initial 250.000 IE i.v. über 30 min,
- anschließend 1,5 Mio. IE/h über max. 6 h (insges. 9 Mio. IE pro Zyklus)
- ggf. Wiederholungen nach jeweils 18 h (1 Zyklus/Tag, max. 5 Tage)

Langzeitlyse:**akute Lungenembolie, periphere Gefäßverschlüsse:**

- initial 250.000 IE i.v. über 30 min
- anschließend 100.000 IE/h i.v. über 2–3 Tage

► vor Therapiebeginn Allergieprophylaxe:

- Prednisolon (Solu-Decortin) 100–250 mg i.v.
- Dimetinden (Fenistil) 0,1 mg/kg \approx 2 Amp. à 4 mg als Kurzinfusion und
- Cimetidin (Tagamet) 5 mg/kg \approx 2 Amp. à 200 mg

► **Anmerkung:**

- Anwendung nur i.v. oder intraarteriell in verdünnten Lösungen, pH-Bereich: 6,8–7,5! Behandlungsdauer max. 5 Tage
- ↑ Gefahr allergisch-anaphylaktischer Reaktionen
- Kurzzeitlyse nicht bei tiefer Beckenvenenthrombose → ↑ Lungenemboliegefahr
- Fortsetzung der Lysetherapie mit Heparin

Anhang: andere „Antihämorrhagika“

Somatostatin (Somatostatin Ferring)

- 1 Amp. = 3 mg

WM: • humanes Polypeptid
 • Reduktion der Splanchnikusdurchblutung
 • Hemmung der Sekretion von Pankreasenzymen, Gastrin, Pepsin

Pha: • HWZ: 1–3 min

Ind: • schwere akute gastroduodenale Ulkusblutung
 • schwere akute Blutung bei akuter erosiver bzw. hämorrhagischer Gastritis
 • adjuvante Therapie zur Hemmung der Sekretion von stark sezernierenden postoperativen Fisteln des Pankreas und des oberen Dünndarms
 • Prophylaxe von postoperativen pankreatischen Komplikationen nach Pankreaschirurgie

Dosis: • initial 3,5 µg/kg langsam i.v. (über 1 min)
 • Erhaltungsdosis 3,5 µg Somatostatin/kg/h (≈ 250 µg/h)
 z. B. 1 Amp. à 3 mg in 36 ml NaCl 0,9% (1 ml ≈ 83 µg)
 initial 3 ml über 1 min (≈ 250 µg), danach 3 ml/h (≈ 250 µg/h)

KI: • peri- und postnatale Periode

NW: • initial Blutzuckerabfall, nach 2–3 h Blutzuckeranstieg
 • bei insulinpflichtigen Diabetikern bei unverändert fortgesetzter Insulintherapie Hypoglykämie möglich
 • Brechreiz, Hitzegefühl (bei zu rascher i.v.-Injektion)

WM: • nicht mit Glukose- oder Fruktoselösungen mischen

Anm: • Blutzuckerkontrolle 3–4 stdl.
 • Wiederholungsbehandlungen sind zu vermeiden, da ein Sensibilisierungsrisiko prinzipiell nicht ausgeschlossen werden kann
 • wegen der kurzen Halbwertszeit des Hormons sollte die Infusion auf keinen Fall länger als 1 min unterbrochen werden
 • Anwendungsdauer im Allgemeinen nicht länger als 5 Tage.
 Bei adjuvanter Therapie zur Sekretionshemmung von stark sezernierenden postoperativen Fisteln des Pankreas und oberen Dünndarms nicht länger als 14 Tage, in Einzelfällen bis zu 25 Tage