

Periinterventionelles Management der oralen Antikoagulation: Fallbeispiele und Empfehlungen

Barbara Meyer^a, Corina Jende^b, Daniel Rikli^c, Philippe de Moerloose^d, Walter A. Wuillemin^a

Einleitung

Rund ein Prozent der Schweizer Bevölkerung hat eine orale Antikoagulation (OAK) [1]. Bei diesen Patienten muss zur Vermeidung von Blutungskomplikationen bei Operationen, zahnärztlichen Eingriffen sowie anderen diagnostischen und therapeutischen Interventionen die Antikoagulation unterbrochen bzw. entsprechend angepasst werden. Dies wirft Probleme auf, da a) die Unterbrechung der OAK mit einem Thromboembolie-Risiko einhergeht und b) bei Interventionen unter OAK ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht.

Es gibt zur Zeit keine allgemein akzeptierten Richtlinien zum perioperativen Management der Patienten mit OAK. Die individuelle Einschätzung muss thromboembolische und hämorrhagische Risikofaktoren berücksichtigen [2, 3]. Im folgenden wird eine Möglichkeit zum periinterventionellen Management der OAK aufgezeichnet und anhand dreier Patienten konkret dargestellt. Mit dem Ziel, Patienten so lange wie möglich ambulant zu betreuen, bieten sich die niedermolekularen Heparine (NMH) an, vor allem im Falle eines Wahleingriffes. Die NMH sind einfach in der Anwendung, erfordern prinzipiell keine Laborkontrollen und können damit sehr einfach ambulant eingesetzt werden.

In der deutschen Fassung der vorliegenden Arbeit wird auf die OAK mit Phenprocoumon eingegangen, da dies der gebräuchlichste Vitamin K-Antagonist in der deutschsprachigen Schweiz ist.

Patientenbeispiele

Hysterektomie bei einer 65jährigen Frau mit Vorhofflimmern

Bei einer 65jährigen Frau wird wegen eines Uterus myomatosus die Indikation zur Hysterektomie gestellt. Aufgrund eines chronischen Vorhofflimmerns ist die Patientin mit Phenprocoumon (Marcoumar[®]) oral antikoaguliert, der INR-Zielbereich ist 2–3. Sie hat sonst keine Faktoren, die das thromboembolische Risiko

zusätzlich erhöhen würden. Im Hinblick auf den geplanten Eingriff wird die OAK sieben Tage präoperativ gestoppt. Zwei Tage nach Absetzen des Phenprocoumon wird die INR gemessen, welche 1,7 beträgt. Zur Aufrechterhaltung einer adäquaten Antikoagulation wird das NMH Dalteparin (Fragmin[®]) in hochprophylaktischer Dosierung von 100 E pro kg KG einmal täglich (abends) s.c. durch die Patientin selber appliziert. Bei der 96 kg schweren Frau entspricht dies 10000 E Dalteparin pro Injektion. Da eine rückenmarksnahe Anästhesie geplant ist, wird am Vorabend der Operation Dalteparin in prophylaktischer Dosierung von 5000 E verabreicht, um das intra- und postoperative Blutungsrisiko zu reduzieren. Die vaginale Hysterektomie wird problemlos durchgeführt. Im unmittelbar postoperativen Verlauf werden weder Blutungen noch thromboembolische Ereignisse beobachtet. Gemäss Rücksprache mit der Operateurin und dem Anästhesisten wird am Abend der Intervention das NMH wieder eingesetzt (100 E/kg KG) sowie die Behandlung mit Phenprocoumon erneut aufgenommen. Nachdem die INR vier Tage darauf 2,3 beträgt, setzt die Hausärztin das NMH 2 Tage später ab.

Zahnextraktion bei 41jähriger Frau nach Lungenembolie

Im Frühjahr 2002 wird eine 41jährige Frau wegen plötzlich aufgetretener thorakaler Schmerzen und plötzlich aufgetretener Dyspnoe hospitalisiert. Die D-Dimere (Vidas) sind auf über 1000 ng/ml erhöht, so dass eine venöse Thromboembolie nicht ausgeschlossen werden kann. Bei Verdacht auf Lungenembolie wird der Patientin Enoxaparin (Clexane[®]) in der Dosierung von 1 mg/kg KG 12-stündlich verabreicht (entspricht 100 E/kg KG). Die Lungenembolie wird mittels Perfusions-Szintigramm bestätigt. Einen Tag nach Beginn der Heparinisierung wird die OAK mit Phenprocoumon eingeleitet. Einige Tage nach Diagnosestellung wird die Patientin mit einer für sechs Monate geplanten OAK mit einem INR-Zielbereich von 2–3 nach Hause entlassen. Zwei Monate nach Beginn der OAK klagt die Patientin mehrere

^a Hämatologische Abteilung, Medizinische Klinik, Kantonsspital Luzern

^b Urologische Klinik, Kantonsspital Luzern

^c Chirurgische Klinik A, Kantonsspital Luzern

^d Unité d'Hémostase, Hôpital Cantonal Universitaire, Genève

Korrespondenz:
PD Dr. Dr. Walter A. Wuillemin
Abteilung Hämatologie
Kantonsspital Luzern
CH-6000 Luzern 16

walter.wuillemin@ksl.ch

Prof. Dr. Philippe de Moerloose
Unité d'Hémostase
Hôpital Cantonal Universitaire
CH-1205 Genève

Philippe.deMoerloose@hcuge.ch

Tage über Zahnschmerzen, wegen derer sie Schmerzmittel einnimmt. Anlässlich einer Konsultation wird die Indikation zur Zahnextraktion gestellt. Die OAK wird bei einer INR von 2,6 gestoppt. Am Folgetag beträgt die INR 1,9, weshalb Enoxaparin in der Dosierung von 1 mg/kg KG 24-stündlich s.c. appliziert wird. Bei der 58 kg schweren Frau entspricht dies 60 mg Enoxaparin. Zwei Tage darauf entschliesst sich der Operateur bei einer INR von 1,1 zur Zahnextraktion. Diese kann ohne aussergewöhnliche Blutungen durchgeführt werden. Am Abend des Eingriffes spritzt die Patientin wieder 60 mg Enoxaparin. Am Folgetag

wird die OAK wiederaufgenommen. Das Enoxaparin wird vier Tage später sistiert, nachdem die INR zweimal zwischen 2,0 und 3,0 lag in einem zeitlichen Intervall von 24 Stunden.

Prostataresektion bei einem 78jährigen Mann mit mechanischem Aortenklappenersatz

Aufgrund einer Prostatahyperplasie mit obstruktiven Miktionsbeschwerden wird bei einem 78jährigen Mann die Indikation zur transurethralen Prostataresektion (TUR-P) gestellt. Wegen einer mechanischen Aortenklappenprothese ist der Patient seit mehreren Jahren mit Phenprocoumon oral antikoaguliert. Der Ziel-Bereich der INR beträgt 2,5 bis 3,5. Eine Woche vor der geplanten TUR-P wird die OAK abgesetzt und drei Tage später die INR bestimmt. Da letztere noch bei 2,5 liegt, wird am Folgetag erneut eine Messung durchgeführt. Da die INR nun <2 ist, wird das NMH Nadroparin (Fraxiparin®) in der Dosierung von 100 E pro kg KG 12-stündlich eingesetzt. Bei diesem 77 kg schweren Patienten werden folglich 0,8 ml Nadroparin s.c. 12-stündlich verabreicht. Am Vorabend der Intervention wird Nadroparin in der prophylaktischen Dosierung von 0,3 ml appliziert. Die TUR-P erfolgt problemlos. Im unmittelbar postinterventionellen Verlauf treten keine relevanten Blutungen auf. Gut sechs Stunden nach der Operation wird eine intravenöse Heparinisierung eingeleitet, um eine schnell wirksame Antikoagulation zu erzielen und diese aber auch im Falle von Blutungen rasch aufzuheben. Die Liqueminisierung wird mit 7500 E Standardheparin (Liquemin®) während der ersten 12 Stunden begonnen und in der Folge, nach Bestimmung der Anti-Xa-Aktivität, auf 15 000 E 12-stündlich gesteigert. Im weiteren Verlauf werden weder hämorrhagische noch thromboembolische Komplikationen beobachtet. Die OAK wird am zweiten postoperativen Tag wiederaufgenommen. Das intravenöse Heparin wird am dritten Tag durch Nadroparin ersetzt, das NMH dann gestoppt, nachdem die INR an zwei aufeinanderfolgenden Tagen zwischen 2,5 und 3,5 liegt.

Tabelle 1. Risikoabwägung bei der Aufhebung der OAK (adaptiert nach [3]).

Risiko	Bemerkung
TE-Risiko entsprechend der Grundkrankheit	Eine Reihe von Krankheiten haben ohne Antikoagulation ein hohes TE-Risiko (Tabelle 2).
Schweregrad und Konsequenzen einer TE	Arterielle TE sind meistens gravierender als venöse: Ca. 20% enden tödlich und ca. 40% hinterlassen bleibende Schäden. Bei den venösen TE sind die entsprechenden Zahlen ca. 6% und 2%.
Individuelle Thromboembolie Risikofaktoren	Ist die venöse TE in den letzten 30 Tagen vor dem Eingriff aufgetreten, ist das Rezidivrisiko besonders gross. Bei VHF erhöhen zahlreiche klinische und echokardiographische Faktoren das arterielle TE-Risiko beträchtlich.
TE-Risikofaktoren verbunden mit der Intervention	Die Art (Orthopädie) und die Dauer des chirurgischen Eingriffes erhöhen v.a. das venöse TE-Risiko.
Blutungsrisiko verbunden mit der Intervention	Die Gabe von SH i.v. über zwei Tage führt zu ca. 3% Blutungen, wovon wiederum ca. 3% schwerwiegend sind.
Schweregrad und Konsequenzen einer Blutung	Z.B. bei einem neurochirurgischen Eingriff.

OAK = orale Antikoagulation; TE = Thromboembolie; VHF = Vorhofflimmern; SH = Standard-Heparin.

Tabelle 2. Geschätztes Thromboembolierisiko bei diversen Erkrankungen mit einer Indikation zur OAK (adaptiert nach [3]).

Indikation	TE-Risiko ohne Antikoagulation	Risikoreduktion mit Antikoagulation
Akute venöse TE erster Monat	40%	80%
Akute venöse TE zweiter Monat	10%	80%
Rezidivierende venöse TE	15%*	80%
VHF	4,5%*	66%
VHF mit TE in Anamnese	12%*	66%
Mechanische Herzklappe	5–8%*	75%
Akute arterielle TE erster Monat	15%*	66%

* %-Angabe pro Jahr; OAK = orale Antikoagulation; TE = Thromboembolie; VHF = Vorhofflimmern.

Risikoabwägung

In Tabelle 1 und 2 sind die verschiedenen Risiken dargestellt, die es gegeneinander abzuwägen gilt [3]. Dabei sind sowohl die Wahrscheinlichkeit einer Komplikation (Thromboembolie oder Blutung) wie auch deren Schweregrad zu berücksichtigen. So ist z.B. das Risiko eines zerebrovaskulären Insultes bei einem Patienten mit mechanischer Aortenklappe bei Unterbrechen der OAK für einige Tage sehr tief (<0,1%), aber potentiell sehr schwerwiegend. In der Regel kann ein operativer Eingriff ohne

relevantes Blutungsrisiko bei einer INR <1,5 durchgeführt werden.

Empfehlungen zum periinterventionellen Vorgehen bei OAK

Das periinterventionelle Management der OAK muss verschiedene Aspekte berücksichtigen. In Tabelle 3 wird deshalb die Anpassung der OAK in zwei Situationen dargestellt, die erste bei einem Standardrisiko bezüglich thromboembolischer Komplikationen (Patienten mit einer INR zwischen 2,0 und 3,0), die zweite im Falle eines höheren Risikos (INR zwischen 2,5 und 3,5). Die Tabelle 3 kann natürlich nicht alle Situationen abdecken, bei Patienten mit hohem Thrombose- und/oder Blutungsrisiko müssen die Empfehlungen individuell angepasst werden.

Patienten mit einem «Standard»-Thromboembolierisiko

Die ersten zwei klinischen Beispiele illustrieren das Management von Patienten mit einer INR zwischen 2,0 und 3,0. Die erste Patientin präsentiert ein VHF mit dem damit verbundenen Risiko für ein zerebrovaskuläres Ereignis, die zweite Patientin hat zwei Monate vor geplantem Eingriff (Zahnextraktion) eine Lungenembolie erlitten; sie weist also ein Rezidivrisiko

für eine thromboembolische Komplikation bei aufgehobener OAK auf. In der Regel werden Patienten mit rezidivierenden venösen thromboembolischen Ereignissen wie z.B. tiefen Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien [4], mit Vorhofflimmern [5] sowie diversen kardiovaskulären Indikationen wie z.B. bei Zustand nach Vorderwandmyokardinfarkt mit linksventrikulärer Dysfunktion, kongestiver Herzinsuffizienz oder dilatativer Kardiomyopathie [6] mit einem INR-Zielbereich von 2–3 oral antikoaguliert.

Die Dauer bis zur Normalisierung der Gerinnung nach Sistieren des Phenprocoumon beträgt fünf bis sieben Tage, im Falle von Acenocoumarol ist diese deutlich kürzer. Entsprechend empfehlen wir, das Phenprocoumon ca. fünf bis sieben Tage vor der geplanten Intervention zu unterbrechen. Nach zwei bis drei Tagen sollte die INR bestimmt werden. Ist diese <2 bieten sich zur Aufrechterhaltung einer adäquaten Antikoagulation zwei Möglichkeiten an: Entweder wird eine therapeutische Antikoagulation mit einem NMH in der Dosierung von 100 E/kg KG 12-stündlich eingesetzt oder eine weniger intensive Antikoagulation mit einem NMH in einer Dosierung von 100 E pro kg KG 24-stündlich. Die zweite Variante, basierend auf verschiedenen Arbeiten [7], scheint uns bei Patienten mit einem venösem thromboembolischen Ereignis vor mehr als einem Monat und ohne grössere zusätzliche Thrombophilie adäquat. Es gibt keine Studie, die zeigt, dass

Tabelle 3. Aufhebung der OAK in Abhängigkeit vom TE-Risiko.

	Standard-TE-Risiko	Hohes TE-Risiko
Indikationen	<ul style="list-style-type: none"> – Sekundärprävention nach VTE – Vorhofflimmern – Dilatative Kardiomyopathie – St.n. anteriorem Myokardinfarkt mit linksventrikulärer Dysfunktion – Kongestive Herzinsuffizienz 	<ul style="list-style-type: none"> – VTE vor <1 Monat – Vorhofflimmern mit RF – Mechanischer Herzklappenersatz – Antiphospholipid-Antikörpersyndrom
Präoperativ	OAK 5–7 Tage präoperativ stoppen, INR-Bestimmung nach ca. 2–3 Tagen, sobald INR <2,0 Einsatz eines NMH: 100 E/kg KG 1x (z.B. VTE) bis 2x/d.	OAK 5–7 Tage präoperativ stoppen, INR-Bestimmung nach ca. 2–3 Tagen, sobald INR <2,5: NMH 100 E/kg KG 2x/d s.c.
Vorabend der Intervention	Therapeutisch oder prophylaktische Dosierung des NMH abhängig vom Blutungsrisiko verbunden mit dem Eingriff und dem Anästhesiemodus. Alternativ: SH i.v.*	
Postoperativ	<ul style="list-style-type: none"> Ab 6 Stunden postoperativ NMH 50–100 E/kg KG s.c. Ab 1. postoperativen Tag: NMH 100 E/kg KG 1x/d s.c. (z.B. VTE) oder 2x/d. Überlappend OAK am Abend der Operation oder am Folgetag wiederaufnehmen. Erst wenn INR 2x im Ziel-Bereich liegt, NMH sistieren. 	<ul style="list-style-type: none"> Ab 6 Stunden NMH 50–100 E/kg KG s.c. Ab 1. postoperativen Tag: NMH 100 E/kg KG 2x/d s.c. Überlappend OAK am Abend der Operation oder am Folgetag wiederaufnehmen. Erst wenn INR 2x im Ziel-Bereich liegt, NMH sistieren. Alternativ: SH i.v.*

OAK = orale Antikoagulation; TE = Thromboembolie; VTE = venöse Thromboembolien; RF = Risikofaktor(en); NMH = niedermolekulares Heparin; E = Einheiten; KG = Körpergewicht; SH = Standard Heparin. * siehe Text.

dieses Procedere in anderen Situationen mit moderatem Risiko bezüglich thrombotischer Komplikationen angewandt werden könnte und die Frage der «richtigen Dosis» NMH bleibt somit wie zum Beispiel bei der ersten Patientin (VHF ohne vorgängige thrombotische Ereignisse) offen. Bei Lungenembolien oder proximalen tiefen Beinvenenthrombosen vor weniger als einem Monat soll die Operation wenn immer möglich verschoben werden oder es soll ein Vorgehen wie bei Hochrisiko-Patienten gewählt werden (siehe unten).

Um das mit der Operation und dem Anästhesiemodus verbundene Blutungsrisiko zu senken, empfehlen wir, das NMH in üblicher prophylaktischer Dosierung am Vorabend der Operation zu verabreichen. Zur Wiederaufnahme der Antikoagulation empfehlen wir bei stabilen postoperativen Verhältnissen und nach Rücksprache mit dem Operateur/Anästhesisten die Gabe des NMH in der Dosierung von 100 E/kg KG s.c. am Abend nach der Operation – mit der Fortsetzung am Folgetag in einer Dosierung von 100 E/kg KG 12 bis 24-stündlich. Entsprechend dem Blutungsrisiko kann die OAK am Abend des Eingriffes oder am Folgetag wieder begonnen werden. Die initiale Dosierung sollte derjenigen entsprechen, bei welcher der Patient vor der Operation gut antikoaguliert gewesen war. Erst wenn die INR während zwei Tagen >2,0 ist, kann das NMH abgesetzt werden.

Bei instabilen Situationen, in denen eine unmittelbare Antikoagulation nötig ist, deren möglichst rasche Aufhebung jedoch auch in Frage kommt, ist der intravenösen Verabreichung von Standard-Heparin der Vorzug zu geben, sowohl prä- als auch postoperativ. Wir empfehlen, das Heparin 3 bis 6 Stunden vor dem Eingriff zu stoppen und ca. sechs Stunden

postoperativ wieder einzusetzen. Die postoperative Dosis beträgt die Hälfte der therapeutischen Dosis. Bei unauffälligem postoperativem Verlauf kann die Dosierung ca. 12 Stunden nach dem Eingriff auf jene einer therapeutischen Antikoagulation gesteigert werden.

Patienten mit einem «hohen» Risiko für Thromboembolien (OAK mit einer Ziel-INR von 2,5 bis 3,5)

Eine Reihe klinischer Situationen ist mit einem hohen Thromboembolie-Risiko verbunden und verlangt eine intensivere OAK mit einer Ziel-INR von 2,5 bis 3,5 [8]. Das dritte Patientenbeispiel (Patient mit einem mechanischen Klappenersatz) zeigt eine Art des Managements auf. Der Zeitpunkt des Absetzens der OAK sowie die nachfolgenden INR-Kontrollen sind analog wie beim «Standard»-Risiko mit einem Ziel-INR von 2,0 bis 3,0 zu handhaben, wobei schon bei einem INR <2,5 mit der NMH-Applikation in therapeutischer Dosierung (100 E/kg KG 12-stündlich) begonnen werden soll. Das unmittelbar perioperative Vorgehen kann wieder analog wie beim «Standard»-Risiko erfolgen. Im Falle einer instabilen Situation empfehlen wir den Einsatz von intravenösem Standard Heparin wie im vorangehenden Abschnitt beschrieben.

Notfallmanagement

Falls eine Operation innerhalb der folgenden Stunden durchgeführt werden muss, verlangt dies die möglichst rasche Aufhebung einer bestehenden OAK zur Verminderung der INR bzw.

Abbildung 1. Zeitliche Übersicht der OAK-Anpassung. INR = International Normalized Ratio; OAK = orale Antikoagulation; NMH = niedermolekulares Heparin.

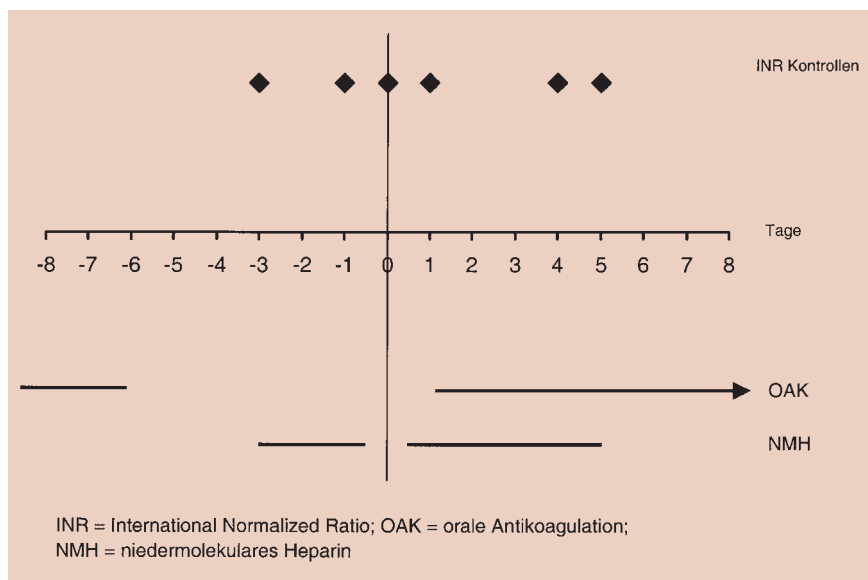


Tabelle 4.
Möglichkeiten zur OAK-Aufhebung in Notfallsituationen.

	Dosierung	Bemerkung
Vitamin K (Konaktion MM®)	10 mg i.v., 10 mg p.o.	Wirkt erst nach ca. 12 h
Prothromplex®	1 Einheit erhöht den Quick um ca. 0,8%	Rascher Wirkungseintritt, keine Volumenbelastung
Frisch gefrorenes Plasma	1 FGP erhöht den Quick um ca. 5–10%	Volumenbelastung, geringere virale Sicherheit

FGP = frisch gefrorenes Plasma.

Tabelle 5.
Mögliches Notfallmanagement bei OAK.

	Präoperativ	Perioperativ	Postoperativ
Dringende Notfall-Operation	Prothromplex® oder FGP	SH i.v.* bis max. 3 h präoperativ	Ab 6 h postoperativ: SH i.v.* bis stabil, dann NMH: 100 E/kg KG alle 12–24 h, dann überlappend OAK.
Operation innerhalb 24h	Vitamin K p.o. oder i.v., Prothromplex® oder FGP		

FGP = frisch gefrorenes Plasma; NMH = niedermolekulares Heparin;

SH = Standard-Heparin; OAK = orale Antikoagulation;

* Heparin i.v. 100–400 E/kg KG/24h, ** übliche prophylaktische Dosierung.

zur Anhebung des Quick-Wertes. Dazu gibt es verschiedene Möglichkeiten (Tab. 4). Eine davon ist die Verabreichung von Vitamin K [9]. Diese kann peroral erfolgen, wobei jedoch die Wirkung erst nach ca. 12 Stunden zu erwarten ist. Die intravenöse Gabe des Vitamins K führt kaum zu einem beschleunigten Wirkungseintritt, eliminiert jedoch Unsicherheiten bezüglich der Resorption. Bei der intravenösen Gabe von Vitamin K sind allergische Reaktionen beschrieben worden. Die aktuell zur Verfügung stehenden Präparate scheinen aber solcherlei Nebenwirkungen weit weniger zu verursachen. Eine schnellere Aufhebung der OAK kann durch die Substitution mit funktionellen Gerinnungsfaktoren in der Form des Prothrombin-komplex-Konzentrates (Prothromplex®) oder von frisch gefrorenem Plasma (FGP) erreicht werden. Eine Einheit Prothromplex® pro kg Körpergewicht erhöht den Quick-Wert um ca. 0,8%. Zusätzlich sollte – wegen der kurzen Halbwertszeit des im Prothromplex® und im FGP enthaltenen Faktors VII (6 Stunden) – intravenöses Vitamin K verabreicht werden [10]. Im Vergleich zum FGP weist Prothromplex® drei Vorteile auf: a) seine höhere virale Sicherheit, b) seine schnelle Administrierbarkeit und c) sein kleines Verabreichungsvolumen von einigen Millilitern. In der Tat bedeutet ein Beutel FGP, der den Quick um höchstens 5–10% an-

hebt, eine Volumenbelastung von ca. 200 ml. Entsprechend muss z.B. bei einem 70 kg schweren Patienten mit einer Volumenbelastung von ca. 1000 ml gerechnet werden. Das Ausmass dieser Volumenbelastung mit FGP kann bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen aufgrund der möglichen kardialen Dekompensation zum limitierenden Faktor werden. Tabelle 5 zeigt ein mögliches Notfallmanagement auf.

Sollte der Eingriff erst 24 Stunden nach der Aufhebung der OAK erfolgen oder sonstige Verzögerungen präoperativ auftreten, muss eine Thromboseprophylaxe durchgeführt werden (Tab. 5). Je nach Situation und präoperativer Zeitplanung sollte diese, allenfalls nach Rücksprache mit einem Hämatologen, mittels intravenösem SH (vorzugsweise für Notfälle) oder mittels eines subkutanen NMH (bei verschobenen Notfalleingriffen) erfolgen.

Schlussfolgerungen

Das Vorgehen in der deutschen Ausgabe des Textes ist vorwiegend an Phenprocoumon angepasst, welches das in der deutschsprachigen Schweiz am häufigsten verwendete orale Antikoagulans ist. Dieser Vitamin K-Antagonist unterscheidet sich von dem in der Romandie gebräuchlichen Acenocoumarol durch seine längere Halbwertszeit (200 Stunden für Phenprocoumon und 10 Stunden für Acenocoumarol). Unabhängig vom eingesetzten Antikoagulans sollten die vorgeschlagenen Empfehlungen dieses Artikels im Einzelfall angepasst werden. Tatsächlich ist das Ziel der deutschen und französischen Version, dem behandelnden Arzt therapeutische Optionen aufzuzeigen, im Wissen, dass das Niveau der Evidenz oft schwach ist und die Empfehlungen entsprechend der spezifischen Probleme jedes Patienten nuanciert werden müssen.

Literatur

- 1 Niederer A, Wuillemin WA, de Moerloose P. Orale Antikoagulation: praktisches Vorgehen. *Swiss Medical Forum* 2001;17:425-30.
- 2 Kearon C. Perioperative management of long-term anticoagulation. *Semin Thromb Hemost* 1998;24:77-83.
- 3 Righini M, de Moerloose Ph. Modulation de l'anticoagulation en cas de gestes invasifs. *Méd et Hyg* 2000;58:183-6.
- 4 Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001;119:176S-93S.
- 5 Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, Manning WJ, Petersen P, Singer DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001;119:194S-206S.
- 6 Cairns JA, Théroux P, Lewis D, Ezekowitz M, Meade TW. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest* 2001;119:228S-52S.
- 7 Lopaciuk S, Bielska-Falda H, Noszczyk W, Bielawiec M, Witkiewicz W, et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1999;81:26-31.
- 8 Stein PD, Alpert JS, Bussey HI, Dalen JE, Turpie AG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 2001;119:220S-27S.
- 9 Watson HG, Baglin T, Laidlaw ST, Markis M, Preston EP. A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin. *Br J Haematol.* 2001;115:145-9.
- 10 Makris M, Watson HG. The management of coumarin-induced over-anticoagulation. *Br J Haematol* 2001;114:271-80.