



Medizinische Universität Graz

## Diplomarbeit

# **„Komplikationen“ und „unerwünschte Ereignisse“ bei oraler Antikoagulation in einer internistischen Facharztpraxis**

eingereicht von

**Ingrid Lafer**

Mat.Nr.: 0433205

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr.<sup>in</sup> med. univ.)**

an der

**Medizinische Universität Graz**

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Psychiatrie

unter der Anleitung von

**Univ. Ass. Dr. Eva Reininghaus**

und

**Prim. Ao. Univ.-Prof. Dr. Vinzenz Stepan**

Graz, Jänner 2011

## ***Eidesstattliche Erklärung***

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, Jänner 2011*

*Ingrid Lafer*

## ***Gleichheitsgrundsatz***

*Zur Erleichterung der Lesbarkeit wurde in der vorliegenden Arbeit darauf verzichtet, geschlechtsspezifische Formulierungen zu verwenden.*

*Jedoch möchte der Verfasser ausdrücklich festhalten, dass die bei Personen verwendete maskuline Form für beide Geschlechter zu verstehen ist.*

*Inhaltsbezogene Überlegungen spielen keine Rolle, alleine die Praktikabilität ist dafür ausschlaggebend.*

# DANKSAGUNG

Zunächst möchte ich mich besonders bei Frau Ass. Dr. Eva Reininghaus für die kompetente und engagierte Betreuung im Rahmen meiner Diplomarbeit bedanken.

Ein herzliches Dankeschön dafür, dass ich immer ein offenes Ohr fand.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Prim. Ao. Univ.-Prof. Dr. Vinzenz Stepan, der sich bereit erklärt hat die Zweitbetreuung dieser Arbeit zu übernehmen.

Für die Unterstützung in den letzten Jahren möchte ich auch meiner Familie ganz besonderen Dank aussprechen.

Abschließend möchte ich mich noch bei meinem Freund bedanken, welcher mir in den letzten Jahren stets hilfreich und motivierend zur Seite stand.

# ZUSAMMENFASSUNG

## Einleitung

Thromboembolien zählen auch heute noch zu einer der häufigsten Todesursachen in den westlichen Industrieländern (1). Bereits daraus lässt sich erkennen, dass die Antikoagulation einen Aspekt der Medizin darstellt, welcher für nahezu jedes Fachgebiet von Relevanz ist. Die vorliegende Arbeit soll zum Einen entsprechende theoretische Kenntnisse auffrischen, und zum Anderen anhand einer retrospektiven Studie den Einsatz im klinischen Alltag bei dem tatsächlichen Patientengut in der Praxis beurteilen.

## Methodik

Hierzu wurden Patientendaten eines niedergelassenen Internisten über einen Zeitraum von zehn Jahren (1.1.1998 – 31.12.2007) aufgezeichnet und ausgewertet. Alle Patienten wurden aufgrund unterschiedlicher Indikationen mit Phenprocoumon (Marcoumar<sup>®</sup>) oder Acenocoumarol (Sintrom<sup>®</sup>) therapiert. Infolge der großzügigen Einschlusskriterien konnte ein Kollektiv erfasst werden, welches dem tatsächlichen Patientengut außerhalb klinischer Einrichtungen sehr nahe kommt. Die Kernfrage dieser Studie beschäftigt sich mit der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (= Thromboembolien) bzw. Komplikationen (= Blutungen), welche anhand ihres Schweregrades unterschiedlichen Kategorien zugeteilt wurden.

## Resultate

Die retrospektive Analyse zeigt durch die niedrige Rate an Thromboembolien (4,6 %) wiederholt die Wirksamkeit von Cumarinderivaten. Gleichzeitig konnte die Analyse, im Vergleich mit Studien welche ebenso umfassendere Einschlusskriterien definierten, ähnliche Resultate in Bezug auf Blutungen erzielen. So zeigte sich eine Gesamtblutungsrate von 5 %, welche in Anbetracht der Therapiedauer und der Kollektivgröße besonders gering erscheint. In diesem Zusammenhang muss betont werden, dass selbst Vorkommnisse wie Epistaxis oder Makrohämaturie berücksichtigt wurden. Damit lässt sich festhalten, dass die Ereignisrate dieser Studie, jener von randomisierten Studien gleichkommt.

## Schlussfolgerung

Durch eine individuelle Betreuung scheint auch für jene Patienten mit höherem Blutungsrisiko eine Behandlung mit Cumarinderivaten möglich zu sein. Zudem konnte die Sicherheit der Vitamin-K-Antagonisten erneut bestätigt werden.

# **ABSTRACT**

## Introduction

Thromboembolism is also this day one of the most frequent death causes in the western industrial countries (1). Already from it shows itself, that the anticoagulation represents an aspect of the medicine which is for nearly every special field of relevance. On the one hand, the present work should refresh theoretical knowledge, and on the other hand it should judge the application in the clinical everyday life for the real patient's property in the practice on the basis of a retrospective view.

## Methods

Moreover patient's data of a lowered internist for a period of ten years were recorded (1.1.1998 - 31.12.2007) and were evaluated. All patients were treated because of different indications with Phenprocoumon (Marcoumar ®) or Acenocoumarol (Sintrom ®). As a result of the broadminded inclusion criteria a group could be registered which comes very close to the real patient database beyond clinical equipments. The central issue of this study is the frequency of unwanted events (= Thromboembolism) or complications (= bleeding) which categories different on the bases of their difficult degree were assigned.

## Results

The retrospective view analysis points by the low rate in Thromboembolien (4.6%) repeats the effectiveness of coumarin derivatives. At the same moment the analysis, compared to studies which equally had defined more extensive inclusion criteria, could obtain similar results for bleeding. So it shows a total bleeding rate of 5% which particularly appear low in view of the therapy duration and the collective size. In this connection must be stressed that even occurrences were considered like epistaxis or gross hematurie. With it can be held that the event rate of this study, this of randomisierten studies equals.

## Conclusion

By an individual care a treatment with coumarin derivatives also seems to be possible for the patients with higher bleeding risk. Moreover, the security of the vitamin K antagonists could be confirmed again.

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>Danksagung</b> .....	<b>IV</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>V</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>VI</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>VII</b>
<b>Abkürzungen</b> .....	<b>IX</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>XI</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>XIII</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>15</b>
<b>Teil 1</b> .....	<b>17</b>
<b>2. Physiologie der Blutgerinnung</b> .....	<b>18</b>
2.1. Primäre Hämostase .....	18
2.1.1. Vaskuläre Blutstillung .....	18
2.1.2. Zelluläre Blutstillung .....	18
2.2. Sekundäre Hämostase .....	22
2.2.1. Aktivierungsphase .....	23
2.2.2. Koagulationsphase .....	25
2.2.3. Retraktionsphase .....	26
2.3. Fibrinolyse .....	26
2.4. Physiologische antikoagulative Faktoren .....	28
2.5. Physiologische prokoagulative Faktoren .....	29
<b>3. Gerinnungshemmende Medikamente</b> .....	<b>31</b>
3.1. Thrombozytenaggregationshemmer .....	31
3.1.1. Cyclooxygenasehemmer .....	32
3.1.2. ADP-Rezeptorantagonisten .....	34
3.1.3. Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren .....	36
3.2. Direkt wirkende Antikoagulantien .....	38
3.2.1. Heparin .....	39
3.2.2. Heparinoide und Hirudin .....	49
3.2.3. Direkte FIIa-Inhibitoren .....	49
3.2.3.1. Bivalirudin (Angiox <sup>®</sup> ) .....	52
3.2.3.2. Argatroban (Argatra <sup>®</sup> ) .....	55
3.2.3.3. Ximelagatran .....	56

3.2.3.4. Dabigatran .....	56
3.2.4. Direkte Faktor Xa-Inhibitoren .....	61
3.2.4.1. Rivaroxaban .....	61
3.2.4.2. Apixaban .....	64
3.3. Indirekt wirkende Antikoagulantien .....	65
3.3.1. Indirekte Faktor Xa-Inhibitoren .....	65
3.3.1.1. Fondaparinux .....	66
3.3.2. Vitamin-K-Antagonisten .....	69
3.3.2.1. Interaktionen .....	81
<b>4. Indikationen für Vitamin-K-Antagonisten .....</b>	<b>87</b>
4.1. Vorhofflimmern .....	89
4.2. Künstliche Herzklappen .....	99
4.3. Tiefe Beinvenenthrombose .....	102
<b>5. Kontraindikationen .....</b>	<b>107</b>
<b>6. Monitoring der Cumarinderivate .....</b>	<b>109</b>
6.1. Thromboplastinzeit .....	109
6.2. International Normalized Ratio .....	111
6.3. Selbstmonitoring .....	114
<b>7. Bridging Antikoagulation .....</b>	<b>117</b>
<b>8. Spezielle Situation – Geriatrische Patienten .....</b>	<b>126</b>
<b>Teil 2 .....</b>	<b>129</b>
<b>9. Zielsetzung und Studienhypothese.....</b>	<b>130</b>
<b>10. Methodik .....</b>	<b>130</b>
<b>11. Resultate .....</b>	<b>134</b>
<b>12. Diskussion .....</b>	<b>145</b>
<b>13. Anhang .....</b>	<b>147</b>
<b>14. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>151</b>
<b>Curriculum vitae .....</b>	<b>168</b>

## ABKÜRZUNGEN

ABE	Anion binding exosite
ADP	Adenosindiphosphat
AKE	Aortenklappenersatz
AP	Angina pectoris
ASS	Acetylsalicylsäure
AT-III	Antithrombin III
ATP	Adenosintriphosphat
ATPase	Adenosintriphosphotase
Ca <sup>++</sup>	Calzium
DA	Dalton
DIC	Disseminierte intravasale Koagulopathie
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HMWK	Hochmolekulares Kininogen
IgG	Immunglobulin G
IRP	International reference preparation
ISI	Sensitivitätsindex
LMWH	Low molecular weight heparin
MI	Myokardinfarkt
MIG	Multiinfarktgeschehen
MKE	Mitralklappenersatz
NMH	Niedermolekulares Heparin
NO	Stickstoffmonoxid
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Elevationsmyokardinfarkt
OAK	Orale Antikoagulation
PAE	Pulmonalarterienembolie
PAF	Platelet activating factor
PAI	Plasminogenaktivatorinhibitor
PDGF	Platelet-derived growth factor / Thrombozytenwachstumsfaktor
PF-4	Plättchenfaktor 4
PGI <sub>2</sub>	Prostaglandin I <sub>2</sub>
PPSB	Prothrombinkomplex
PRIND	Prolongiertes reversibles ischämisch neurologisches Defizit

PTCA	Perkutane transluminale coronare Angioplastie
TAFI	Thrombin-activatable-fibrinolysis-inhibitor
TF	Tissue factor
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor
TIA	Transitorische ischämische Attacke
t-PA	Tissue plasminogen activator
TXA <sub>2</sub>	Thromboxan A <sub>2</sub>
UFH	Unfraktioniertes Heparin
u-PA	Urokinase-like plasminogen activator
VHFA	Vorhofflimmerarrhythmie
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
VTE	Venöse Thrombembolie
vwF	von-Willebrand-Faktor
WHO	World health organisation

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1:	Abläufe von Gefäßwandverletzungen bis zur Wundheilung (13) ....	21
Abbildung 2:	Abläufe der Gerinnungskaskade (1) .....	30
Abbildung 3:	Gerinnungsfaktor-abhängige Förderung der AT-III-Wirkung durch Heparin (25) .....	40
Abbildung 4:	Ergebnisse der REPLACE-Studie (49) .....	53
Abbildung 5:	Ergebnisse der ACUITY-Studie in Bezug auf den zusammengesetzten Endpunkt (56) .....	55
Abbildung 6:	Zusammenhang zwischen Blutungskomplikation und Myokardinfarkt auf die Mortalität bezogen (50) .....	55
Abbildung 7:	Gesamtsterblichkeit und Häufigkeit von Insulten unter Dabigatran vs. Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern (61) .....	59
Abbildung 8:	Schwere Blutungen in der OASIS-5-Studie (74) .....	67
Abbildung 9:	Klinisches Outcome der OASIS-5 Studie (74) .....	67
Abbildung 10:	Chemische Struktur von Cumarinderivaten (4) .....	69
Abbildung 11:	Vitamin-K-Zyklus (77) .....	71
Abbildung 12:	Globale Verbreitung der CYP 2C9*2/*3 (87) .....	76
Abbildung 13:	Konzentrationsschwankungen unter normaler und veränderter Enzymaktivität (85) .....	77
Abbildung 14:	Haplotypen nach ihrer ethnischen Verteilung (96) .....	79
Abbildung 15:	Risiko-Nutzen-Schema der oralen Antikoagulation (101) .....	89
Abbildung 16:	Prävalenz der VHFA abhängig von Alter und Geschlecht (102) .....	90
Abbildung 17:	Klassifizierung der Vorhofflimmerarrhythmie (100) .....	91
Abbildung 18:	Mortalität bei Vorhofflimmern (110) .....	95
Abbildung 19:	Cumarinderivate im Vergleich zu Placebo (2) .....	96
Abbildung 20:	Acetylsalicylsäure im Vergleich zu Placebo (2) .....	96
Abbildung 21:	Cumarinderivate verglichen mit Acetylsalicylsäure (2) .....	97
Abbildung 22:	Therapiealgorithmus bei Vorhofflimmern (100) .....	98
Abbildung 23:	Prävalenz von Herzklappenerkrankungen (113) .....	99
Abbildung 24:	Referenzkurve des prozentualen Quick-Wertes (138) .....	110
Abbildung 25:	Schematische Darstellung des Bridgings (154) .....	121
Abbildung 26:	Schema zum perioperativen Management der oralen	

	Antikoagulation (166) .....	125
Abbildung 27:	Aufschlüsselung anhand der Indikation .....	136
Abbildung 28:	Prozentuelle Verteilung der Substanzgruppen .....	137
Abbildung 29:	Graphische Darstellung der INR-Ergebnisse .....	138
Abbildung 30:	Unerwünschte Ereignisse mit der Medikation in Beziehung gesetzt .....	140
Abbildung 31:	Häufigkeit unerwünschter Ereignisse .....	140
Abbildung 32:	Komplikationen mit der Medikation in Beziehung gesetzt .....	142
Abbildung 33:	Häufigkeit von Komplikationen .....	142
Abbildung 34:	Auftreten von Blutungen bzw. Thromboembolien im Vergleich .....	143

## TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1:	Nomenklatur und Eigenschaften von Blutgerinnungsfaktoren (17, 18) .....	22
Tabelle 2:	Unerwünschte Wirkungen (13) .....	34
Tabelle 3:	Übersicht über einige GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (13) .....	37
Tabelle 4:	Studien mit GP-IIb/IIIa-Rezeptorblockern (13) .....	37
Tabelle 5:	Vergleich von unfraktioniertem Heparin, niedermolekularem Heparin und Fondaparinux (36) .....	43
Tabelle 6:	Antikoagulation zur Behandlung von HIT-II Patienten (36) .....	47
Tabelle 7:	Eigenschaften und Nachteile der Heparine, Nachteile der Vitamin- K-Antagonisten (VKA) sowie therapeutische Konsequenz (43) .....	50
Tabelle 8:	Klinische Phase III Studien zu Dabigatran (56) .....	57
Tabelle 9:	Wesentliche Charakteristika des RECORD-Studienprogramms (56, 70) .....	63
Tabelle 10:	Eigenschaften der Cumarinderivate (4) .....	73
Tabelle 11:	Cytochrom-P- <sub>450</sub> -Spezifität für Warfarin, Phenprocoumon und Acenocoumarol (5, 84) .....	75
Tabelle 12:	Medikamente und Nahrungsmittel entsprechend ihres Interaktionspotenzials zu Warfarin (99) .....	83
Tabelle 13:	Auflistung der Arzneimittelinteraktion nach dem Angriffsort (35) .....	85
Tabelle 14:	Pathologische Zustände mit Einfluss auf Antikoagulantien (3) .....	86
Tabelle 15:	Indikationen zur zeitlich unbegrenzten bzw. begrenzten Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten (3) .....	87
Tabelle 16:	CHADS <sub>2</sub> -Score (108) .....	94
Tabelle 17:	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VAS <sub>c</sub> -Score (100) .....	94
Tabelle 18:	HAS-BLED-Score (109) .....	94
Tabelle 19:	Risikokategorien für das Entstehen einer venösen Thromboembolie (129) .....	104
Tabelle 20:	Dauer der Sekundärprophylaxe (135, 134) .....	106
Tabelle 21:	Einflussgrößen auf die Thromboplastinzeit (138) .....	111
Tabelle 22:	Mögliches Vorgehen bei einer Überdosierung der oralen Antikoagulation (13) .....	113

Tabelle 23:	Risikoreduktion unter OAK (156) .....	118
Tabelle 24:	Klassifizierung des Blutungsrisikos (156, 153) .....	118
Tabelle 25:	Risikoabschätzung thromboembolischer Ereignisse (154, 153) .....	120
Tabelle 26:	Risikostratifizierung und Empfehlung zur Bridging- Antikoagulation (158) .....	120
Tabelle 27:	Vorbereitungen auf invasive Interventionen (3) .....	122
Tabelle 28:	Dosierung von Antikoagulantien in Abhängigkeit zur Kreatinin- Clearance (169) .....	126
Tabelle 29:	Deskription des Studienkollektives .....	135
Tabelle 30:	Intensität der antikoagulativen Therapie .....	137
Tabelle 31:	Unerwünschte Ereignisse .....	139
Tabelle 32:	Komplikationen .....	141
Tabelle 33:	Klinisch signifikante Interaktion mit Warfarin nach Medikamentengruppen geordnet (99) .....	147
Tabelle 34:	Interferenzen von Cumarinderivaten mit Wirkstoffen aus Heilpflanzen und Phytopharmaka (35) .....	148
Tabelle 35:	Vitamin K in µg/100g Nahrungsmittel (180) .....	149
Tabelle 36:	Eigenschaften gebräuchlicher Geräte zum Selbstmonitoring (143) .....	150

# 1. EINLEITUNG

Thromboembolische Erkrankungen, wie z.B. Myokardinfarkt, ischämischer Insult und Lungenembolie infolge tiefer Beinvenenthrombose, zählen zu den häufigsten Todesursachen in den Industrienationen (1). Damit ist die Anwendung als auch die weitere Erforschung von Antikoagulantien mehr als begründet.

In diesem Zusammenhang stellen Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon, Acenocoumarol und Warfarin) eine der tragenden Säulen dar. Sie haben sich in der Therapie zur Reduktion des thromboembolischen Risikos bei Patienten mit definierten Risikofaktoren (2) bewährt. Ihr Einsatzgebiet hat sich durch die Erfolge der Medizin immer wieder verändert und erweitert, wodurch sie heute vor allem bei Patienten mit Vorhofflimmern, künstlichen Herzklappenprothesen, postoperativ und nach venösen Thromboembolien Anwendung finden (3).

Länderspezifische Vorlieben führten zu einer typischen Verteilung der am Markt befindlichen Cumarinderivate. So finden Phenprocoumon und Acenocoumarol besonders in europäischen Ländern Gebrauch, wohingegen Warfarin in erster Linie in Nordamerika eingesetzt wird (4, 5). Dies begründet auch die Tatsache, dass der Großteil der publizierten Studien mit Warfarin durchgeführt wurde. Ungeachtet dessen unterscheiden sich die genannten Substanzen nicht in ihrem Wirkmechanismus, sondern ausschließlich in ihrer Pharmakokinetik (6). Die Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten fordert zu Beginn eine überlappende Medikation mit Heparin, da die volle Wirkung der Cumarinderivate erst mit einiger Latenz zu erwarten ist (7).

Nachdem eine stabile Einstellung erreicht wurde, sollten regelmäßige Kontrollen der blutgerinnenden Wirkung erfolgen, um das Risiko unerwünschter Ereignisse und Komplikationen so gering wie möglich zu halten. Diese Aufgabe fällt vor allem den niedergelassenen Fachärzten und Praktikern zu, womit sich eine gewisse Problematik ergibt, da kaum Studien zur alltäglichen Behandlung in fachärztlichen Ordinationen vorliegen. Ursächlich hierfür ist das heterogene Patientenkollektiv der niedergelassenen Mediziner, welche bei randomisierten Studien häufig die Einschlusskriterien nicht erfüllen würden bzw. auch nicht compliant genug wären, um an derartigen Studien teilzunehmen (8). Somit ist das direkte Umlegen von Studienergebnissen auf das angesprochene Kollektiv kaum möglich.

Ungeachtet dessen wird vor allem die Rate an Komplikationen als Indikator für die Qualität und Effizienz der Therapie angesehen (9, 10, 11).

Dies wiederum legt den Wunsch nahe, auch für diese Gruppe aussagekräftige Resultate zu erzielen. Damit kann bereits das übergeordnete Ziel der vorliegenden Studie beschrieben werden.

Anhand dieser, soll die Häufigkeit thromboembolischer Ereignisse und unerwünschter Komplikationen dokumentiert und analysiert werden. Somit stellt sie eine Vergleichsmöglichkeit zu randomisierten Studien dar, wobei sehr auf die Einbeziehung des tatsächlichen Patientengutes geachtet wurde.

Folglich setzt sich der Großteil der vorliegenden Arbeit, zum Einen, mit den theoretischen Kenntnissen über Vitamin-K-Antagonisten, ihre Anwendung, Kontraindikationen und Komplikationen auseinander. Zum Anderen wird durch die retrospektive Untersuchung auch die praktische Umsetzung hinterfragt.

Neben den genannten Inhalten wird ebenso auf zukünftige gerinnungshemmende Substanzen und deren Wirkmechanismus eingegangen. Mit dem Wissen über mögliche Alternativen kann versucht werden, die Tätigkeit im klinischen Alltag und die damit verbundene Patientensicherheit noch weiter zu verbessern.

# **TEIL 1**

## **Allgemeine Information**

## **2. PHYSIOLOGIE DER BLUTGERINNUNG**

Die Blutstillung und Blutgerinnung ist für den Menschen von enormer Bedeutung. Einerseits muss sie einen übermäßigen Blutverlust verhindern, und andererseits eine überschießende Thrombusbildung unterdrücken.

Um dieses komplexe Aufgabenfeld zu bewältigen ist die Kooperation des Gefäßendothels, der Thrombozyten, sowie der plasmatischen Gerinnungsfaktoren von Nöten (12).

Die dabei ablaufenden Prozesse werden folgendermaßen untergliedert:

a. Primäre Hämostase

Diese setzt sich aus der vaskulären und zellulären Blutstillung zusammen.

b. Sekundäre Hämostase

### **2.1. PRIMÄRE HÄMOSTASE**

#### **2.1.1. VASKULÄRE BLUTSTILLUNG**

Bei Verletzungen der Gefäßwand kommt es reflektorisch zur Vasokonstriktion. Dies wird einerseits durch Mediatoren wie Serotonin und Katecholamine ausgelöst (12). Andererseits ist jene Reaktion durch den Wandbau der Gefäße bedingt. Ursächlich dafür ist die stärkere Konstriktion der Membrana elastica interna gegenüber den anderen Wandschichten einer muskulären Arterie. Dadurch stülpt sie sich nach Innen ein und trägt somit ihren Teil zur Blutstillung bei (13).

#### **2.1.2 ZELLULÄRE BLUTSTILLUNG**

Dieses System der Hämostase wird im Wesentlichen durch die Thrombozyten gebildet (13). Dennoch muss berücksichtigt werden, dass auch die Endothelzellen einen wichtigen Beitrag liefern. Sie stehen in direktem Kontakt mit den Blutbestandteilen. Ist diese Zellschicht unbeschadet, wird aufgrund der elektronegativen Ladung der Thrombozyten, als auch der negativen Ladung der Endotheloberfläche eine Interaktion beider unterdrückt (14). Außerdem weisen die Thrombozyten keine passenden Rezeptoren für die Glykokalix der Endothelzellmembran auf, wodurch eine überschießende Adhäsion verhindert wird.

Weiters wirken folgende Faktoren einer Aktivierung der Thrombozyten entgegen (15, 13):

- Prostaglandin I<sub>2</sub> (Bildung u. Freisetzung von Endothelzellen)

- Stickstoffmonoxid (Bildung u. Freisetzung von Endothelzellen)
- Heparin (Bildung und Freisetzung v.a. aus Mastzellen)

Hingegen kommt es bei einer Gefäßverletzung zur Freilegung von subendothelialer Matrix. Dabei handelt es sich v.a. um Kollagen Typ IV, Proteoglykane, Laminin und Fibulin. Desweiteren kommen auch im Plasma thrombogene Substanzen vor (Fibrinogen, Fibrin und Vitronektin). Sie sind wesentlich an der Initialphase beteiligt, da sie sofort an den Gefäßschaden andocken (14).

Doch die eigentliche Schlüsselrolle der Adhäsion kommt dem Glykoprotein von-Willebrand-Faktor zu. Es wird von Endothelzellen und Megakaryozyten sezerniert. Daneben liegt es löslich im Plasma vor, um als Transportprotein für den Gerinnungsfaktor VIII zu fungieren. Außerdem befindet es sich in den  $\alpha$ -Granula der Thrombozyten, welche ihren Inhalt nur nach Aktivierung freisetzen. Zusammen mit Fibronektin und Laminin ermöglicht er die Bildung einer molekularen Brücke zwischen den Kollagenfasern und dem Glykoproteinkomplex Ib/IX auf den Thrombozyten (13, 14).

Bei einem Mangel dieses von-Willebrand-Faktors liegt das sogenannte Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom vor. Kennzeichnend dafür ist eine verlängerte Blutungszeit. Liegt hingegen ein Defekt des Glykoproteinkomplexes vor, spricht man vom Bernard-Soulier-Syndrom. In diesem Fall ist die Bindung der Thrombozyten an die Kollagenfasern erschwert, wodurch es zu schweren Blutungen kommen kann (12, 15).

Aufgrund der genannten Komplexbildung kommt es zur Aktivierung der Thrombozyten. Dies löst folgende Mechanismen aus:

- Formveränderung (shape change)  
Die scheibenförmigen Zellen nehmen eine kugelige Gestalt an und bilden Pseudopodien aus. Durch diese Strukturänderung wird der Kontakt untereinander und zu anderen Strukturen verfestigt. Ursächlich dafür ist die, durch die erhöhte  $\text{Ca}^{++}$ -Konzentration ausgelöste, reversible morphologische Veränderung des Zytoskelettes. Dies zieht die Konversion von globulärem Aktin zu fibrillärem (langgestrecktem) Aktin nach sich (16, 14).

- Sekretion

Thrombozyten enthalten unterschiedliche Arten von Granula:

Dense bodies:	Serotonin, ADP, ATP, Pyrophosphate, Calcium
$\alpha$ -Granula:	Fibrinogen, vWF, Faktor V, Fibronektin, $\alpha$ 1-Antitrypsin, $\beta$ -Thromboglobulin, Plättchenfaktor-4, Thrombozytenwachstumsfaktor (PDGF), hochmolekulares Kininogen (HMWK)
lysosomale G.:	Heparatinase, saure Hydrolase

Der erhöhte Kalziumspiegel führt zur Veränderungen im kontraktilem Apparat der Thrombozyten. Dies wiederum bewirkt eine Annäherung zwischen der Granulamembran und der Zellmembran der Blutplättchen. Durch die Fusion beider kommt es schließlich zur Exozytose des Inhaltes (14, 15).

Neben der Einteilung nach ihrem Speicherort können die Inhaltsstoffe auch entsprechend ihrer Wirkung gegliedert werden (16, 15):

Vasokonstriktion:	Serotonin, Thromboxan A <sub>2</sub> , Anaphylatoxine
Proaggregatorisch:	ADP, Thromboxan A <sub>2</sub> , Platelet activating factor (PAF) PAF aktiviert nicht nur Thrombozyten sondern auch Phagozyten, wird seinerseits aber auch von Makrophagen freigesetzt. Alle drei gemeinsam unterliegen einem sogenannten selbstverstärkenden Rückkoppelungsmechanismus.
Zellwachstum:	Platelet-derived growth factor (PDGF) $\beta$ -transforming growth factor ( $\beta$ -TGF) Fibroblast growth factor (FGF)

- Thrombozytenaggregation

Aktivierete Thrombozyten weisen durch Veränderung der Plasmamembran eine erhöhte Expression des Glykoproteinrezeptors IIb/IIIa auf.

An diesen Oberflächenrezeptor binden neben Fibrinogen aus dem Plasma, zahlreiche andere Substanzen aus den aktivierten Blutplättchen. Dadurch durchläuft auch der Glykoproteinrezeptor IIb/IIIa eine Konformationsänderung.

Dies und zahlreiche Rückkoppelungsmechanismen der ausgeschütteten Substanzen bewirken nun eine irreversible Aggregation (14, 13).

Ziel der primären Hämostase ist schlussendlich die Bildung des „weißen Thrombus“. Dies wird durch die oben beschriebenen Vorgänge erreicht. Damit und durch die gleichzeitige Vasokonstriktion kann in einem Zeitraum von ein bis vier Minuten eine vorübergehende Blutstillung erreicht werden (13,16).

Die nachfolgende Abbildung soll einer illustrativeren Gestaltung dieser komplexen Abläufe dienen.

Abb. 1-5 Abläufe von der Gefäßwandverletzung bis zur Wundheilung.  
 ADP = Adenosindiphosphat; NO = Stickstoffmonoxid; PAI = Plasminogenaktivatorinhibitor; PGI<sub>2</sub> = Prostaglandin I<sub>2</sub>; TF = tissue factor; TFPI = tissue factor pathway inhibitor; TXA<sub>2</sub> = Thromboxan A<sub>2</sub>; VWF = von-Willebrand-Faktor.

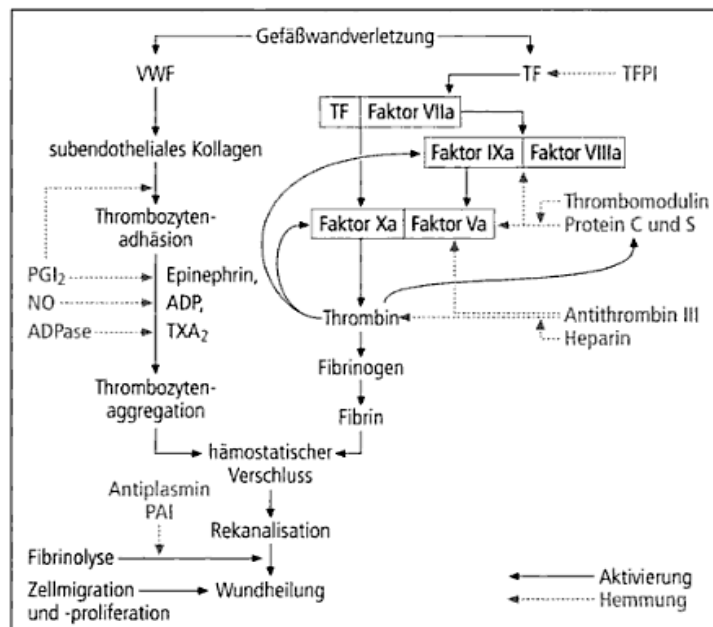


Abbildung 1: Abläufe von der Gefäßwandverletzung bis zur Wundheilung (13)

## 2.2. SEKUNDÄRE HÄMOSTASE

Da der weiße Thrombus keine mechanische Stabilität aufweist, besteht ständig die Gefahr einer erneuten Blutung. Um dies zu verhindern ist die Bildung eines sogenannten „roten Thrombus“ essentiell. Diese Aufgabe fällt der Gerinnungskaskade bzw. den darin enthaltenen Gerinnungsfaktoren zu (15).

Faktor	Name	Eigenschaften bzw. Funktion	Bildungsort	Biologische Halbwertszeit
I	Fibrinogen	$\beta_2$ -Glykoprotein	Leber	4 – 5 d
II	Prothrombin	Endopeptidase, durch F. Xa aktivierbar	Leber	50 – 60 h
III	Thromboplastin (tissue Factor)	Lipoprotein, wird bei Verletzungen freigesetzt	Endothel	Kurz (genauere Angaben nicht erurierbar)
IV	Kalzium	In Blut und Gewebe in konstanter Konzentration vorhanden	Schilddrüse	Entsprechend ihrer Isotope zw. Millisekunden u. Jahren
V	Akzeleratorglobulin (Proaccelerin)	Durch Kalzium stabilisiertes Protein	Leber	35 h
VII	Proconvertin	Durch Kontakt m. Zellfragmenten aktivierbares Enzym	Leber	5 – 6 h
VIII	Antihämophiles Globulin	Durch Kalzium stabilisiertes $\beta_2$ -Globulin	Milz, RES	6 – 20 h
IX	Plasma-Thromboplastin-Komponente (Christmas-Faktor)	$\beta_2$ -Globulin, bildet zusammen m. F. VIII, Kalzium u. Phospholipiden den Aktivator v. F. X	Leber	18 – 30 h
X	Stuart-Prower-Faktor	Argininesterase durch endogene o. exogene Faktoren aktivierbar	Leber	40 – 60 h
XI	Plasma-Thromboplastin-Antecedent	Substrat von Faktor XIIa, an Aktivierung von Faktor IX beteiligt	RES?	48 – 60 h
XII	Hageman-Faktor (platelet activating factor, PAF)	Argininesterase, durch Kontakt mit Fremdoberflächen aktivierbar	Endothel, Thrombus	52 – 70 h
XIII	Laki-Lorand-Faktor (Fibrin stabilisierender Faktor)	Transglutaminase, durch Thrombin aktiviert; verbindet Fibrinmonomere über Peptidbindungen zum Polymer	Leber	3 – 4 d

Tabelle 1: Nomenklatur und Eigenschaften von Blutgerinnungsfaktoren (17, 18)

In diesem Zusammenhang sollen separat jene Faktoren nochmals erwähnt werden, deren Bildung von Vitamin K abhängig ist: II, VII, IX, X (12).

Die Aktivierung der Gerinnungskaskade kann auf zwei unterschiedlichen Wegen erfolgen, wobei jedoch beide in eine gemeinsame Endstrecke münden (12):

- a. intrinsischer (endogener) Mechanismus
- b. extrinsischer (exogener) Mechanismus

Neben dieser Unterscheidung kann auch eine Unterteilung in drei Stadien erfolgen (13, 15):

- a. Aktivierungsphase
- b. Koagulationsphase
- c. Retraktionsphase

Diese drei Stadien können auch entsprechend ihres Endproduktes benannt werden (19):

- a. Bildung des Prothrombinaktivators
- b. Thrombinbildung
- c. Fibrinbildung

### **2.2.1. AKTIVIERUNGSPHASE**

In diesem Abschnitt der Blutgerinnung ist die Unterscheidung der beiden möglichen Aktivierungswege von Bedeutung.

#### Extrinsic-System

Die Mobilisation des extravaskulären Systems erfolgt besonders schnell. So kann Fibrinogen innerhalb von Sekunden zu Fibrin umgewandelt werden.

Ausgelöst wird dies durch den Kontakt von Plasma mit dem sogenannten Tissue Factor (TF). Dabei handelt es sich um ein Membranprotein, welches aus verletzten subendotheliale Gewebe freigesetzt wird. Um eine fehlerhafte in Gangsetzung zu vermeiden, exprimieren Endothelzellen dieses Protein ausschließlich im aktivierten Zustand (13).

Nun gibt es wiederum zwei Varianten für den weiteren Ablauf:

- TF bindet an Faktor VII und führt ihn damit in den aktiven Zustand über. Gleichzeitig handelt es sich hier um eine positive Feedbackreaktion, wodurch weitere Faktor VII-Proteasen in ihre aktive Form übergehen(20).

Zusammen mit Kalzium und Phospholipiden, die durch eine Umverteilung der Membrandoppelschicht exprimiert werden, bilden sie einen Komplex, welcher Faktor IX aktiviert. Somit entsteht der Faktor IXa-VIIIa-Komplex, der schließlich die Aktivierung von Faktor X triggert.

- TF bildet zusammen mit dem aktiven Faktor VII einen Komplex, welcher direkt Faktor X in Faktor Xa überführt (15, 14, 21).

### Intrinsic-System

Tritt Blut mit einer negativ geladenen Oberfläche wie zum Beispiel Glas in Kontakt, so kommt es zur Freisetzung des Hagemann-Faktors (Faktor XII).

Dies verursacht das Inkrafttreten des endogenen Systems. Dabei handelt es sich um einen Prozess, deren Aktivierung einige Minuten in Anspruch nimmt (22).

Somit kann folgendes unterschieden werden: das intrinsische System wird nur durch Defekte des Gefäßendothels ausgelöst, während das extrinsische System bei Gewebsverletzungen aktiv wird (16).

Im Intrinsic-System spielt neben den Gerinnungsfaktoren auch ein sogenanntes Kontakt-Aktivierungs-System eine zentrale Rolle. Dieser Begriff umfasst die Faktoren XII, XI, Plasma-Kallikrein, Bradykinin und Plasmin. Damit stellt es ein Bindeglied zwischen Gerinnungssystem und Entzündungsreaktion dar.

Um den Ablauf des endovaskulären Systems zu beschleunigen, gibt es einen sogenannten Verstärkermechanismus: Faktor XIIa aktiviert einerseits Faktor XI, aber auch Plasma-Kallikrein. Dieses unterstützt im Sinne einer positiven Rückkopplung wiederum die Aktivierung von Faktor XII. Neben dem, eben erwähnten Feedbackmechanismus begünstigt es die Abspaltung von Bradykinin aus High-Molecular-Weight-Kininogen. Somit nimmt das genannte Peptidhormon eine Schlüsselposition im parallel ablaufenden Entzündungsprozess ein (23).

Die aktive Form des Faktor XI ermöglicht die Überführung von Faktor IX in Faktor IXa.

Dieser benötigt nun zur Aktivierung des zentralen Faktor X, Cofaktoren in Form des aktiven Faktor VIII, Kalzium, sowie die Bereitstellung einer Phospholipidmatrix auf der Thrombozytenmembran (15, 12, 24).

Dennoch spielt der endogene Weg in der physiologischen Hämostase nur eine untergeordnete Rolle (14).

Die Möglichkeit die Gerinnungskaskade auf verschiedene Weise zu aktivieren, stellt gleichzeitig einen Sicherheitsmechanismus dar. Einerseits soll eine ungerechtfertigte

Initiierung verhindert werden, andererseits soll dennoch beim Fehlen einer oder mehrerer Bindeglieder ein Auslösen des Systems möglich sein (20).

### Gemeinsame Endstrecke

Beide Gerinnungsmechanismen, sowohl endogen als auch exogen, münden in der Aktivierung des Faktor X.

Gemeinsam bildet dieser mit dem Faktor Va, Kalzium, sowie Phospholipiden aus Gewebezellen oder Thrombozyten den Prothrombinase-Komplex. Aufgrund des Komplexes wird schließlich Prothrombin (Faktor II) in Thrombin überführt (21).

Thrombin hat nun seinerseits verschiedene Funktionen (24):

- Aktiviert Faktor XIII
- Aktiviert die Kofaktoren V und VIII
- Spaltet Fibrinogen
- Trägt zur Thrombozytenaggregation bei
- Aktiviert Protein C durch die Verbindung von Thrombin mit Thrombomodulin aus Endothelzellen

Mit der Bereitstellung von enzymatisch aktivem Thrombin ist die Aktivierungsphase abgeschlossen (13).

### **2.2.2 KOAGULATIONSPHASE**

Thrombin katalysiert die Transformation von Fibrinogen zu Fibrin. Dies beginnt mit der Spaltung von Fibrinogen in die vasokonstriktorisches Fibrinopeptide A $\alpha$  und B $\beta$ . Das dadurch entstandene Fibrin ist relativ instabil, da ihre Monomere nur über nichtkovalente Bindungen vernetzt sind.

Erst durch die Aktivierung des Faktor XIII, der ebenfalls von Thrombin in diesen Zustand überführt wird, bilden sich Quer- und Längsvernetzungen zwischen den Spaltprodukten aus. Damit entsteht ein Fibrinpolymer, welches kovalente Bindungen zwischen Lysyl- und Glutaminyresten der einzelnen Monomere aufweist (13, 15).

### **2.2.3. RETRAKTIONSPHASE**

Die Fibrinfäden lagern sich am Thrombus an und gehen mit dem GP-IIb/IIIa-Rezeptor der Thrombozytenmembran Wechselwirkungen ein.

Zusätzlich stabilisiert das von den Thrombozyten freigesetzte Fibronectin die Bindung zwischen Blutplättchen und Fibrinnetzwerk. Die dabei „eingefangenen“ Erythrozyten geben dem somit entstandenen „roten Thrombus“ seinen Namen. Neben der verstärkten Thrombozytenaggregation ermöglicht Thrombin auch die Kontraktion des Aktin-Myosin-Skeletts der Thrombozyten. Somit rücken die Wundränder näher aneinander. Dies wiederum erleichtert die Regeneration des Gewebes und minimiert das Volumen des Thrombus.

Eine unverzichtbare Größe im Rahmen der Retraktion spielt die von den Thrombozyten freigesetzte ATPase Thrombosthenin (12).

Die so erzielte Kontraktion fördert gemeinsam mit dem Platelet-derived growth factor (PDGF), das Einwandern von Fibroblasten. Durch die genannten Abläufe ist der Grundstein der Wundheilung gelegt (15, 13).

### **2.3. FIBRINOLYSE**

Sowie die primäre und sekundäre Hämostase zählt auch die Fibrinolyse zur physiologischen Reaktion einer Gefäßverletzung. Unter physiologischen Bedingungen herrscht ein stabiles, aber auch dynamisches Gleichgewicht zwischen prokoagulatorischem und antikoagulatorischem Schenkel.

Störungen dieser Balance können einerseits zur erhöhten Blutungsneigung führen (proteolytische Proteine überwiegen), andererseits aber auch die intravasale Thrombenbildung stimulieren (inhibitorische Enzyme dominieren) (14).

Entsprechend der Blutgerinnung handelt es sich auch hier um einen enzymatischen Prozess. Durch diese Feinregulierung soll physiologisch gebildetes Fibrin aus dem strömenden Blut entfernt werden und die Aktivität der Gerinnung auf einen definierten Bezirk begrenzt bleiben. Zudem zählt die Freihaltung der Röhrensysteme (Drüsenausführungsgänge etc.), sowie die Unterstützung der Wundheilung zum Aufgabengebiet der Fibrinolyse (24).

Verletzung oder Dehnung von Blutgefäßen bzw. Gewebe führt zur Aktivierung des Systems. Dadurch werden extravasale und intravasale Plasminogenaktivatoren freigesetzt.

Unter diesen Begriff werden folgende Substanzen zusammengefasst:

- Tissue plasminogen activator (t-PA)

Dabei handelt es sich um eine Serinprotease, die vorwiegend durch Endothelzellen gebildet wird. Dessen Freisetzung wird durch Bradykinin, plättchenaktivierende Faktoren, Endothelin und Thrombin stimuliert. t-PA hat eine hohe Affinität zu Fibrin, welches bei Anlagerung seine Aktivität um ein Vielfaches steigert. Gleichzeitig mindert diese Verbindung die Inaktivierung der Serinprotease durch seinen physiologischen Inhibitor PAI-1 (14, 21).

- Urokinase

Faktor XIIIa katalysiert die Konversion von Präkallikrein zu Kallikrein. Beide Komponenten sind in der Lage, die vor allem vom Nierenepithel gebildete Pro-Urokinase, in ihre aktive Form Urokinase (u-PA) zu überführen. Nur im Rahmen der Wundheilung und Angiogenese wird u-PA von Endothelzellen synthetisiert. Auch diese Serinprotease bindet an Fibrin, jedoch mit wesentlich geringerer Intensität (14, 16).

- Faktor XII

- Kallikrein

Die beiden letztgenannten zählen zu den intravasalen Aktivatoren (16).

Die eben angeführten Faktoren führen zu einer hydrolytischen Spaltung der Peptidbindung des Plasminogens, wodurch zweikettiges Plasmin gebildet wird.

Neben der Aktivierung dieses Zymogens werden auch andere Proteine wie Faktor V und VIII enzymatisch gespalten.

Plasmin degradiert Fibrin zu löslichen Fibrinbruchstücken und blockiert außerdem die Neubildung desselben. Als Endprodukt entsteht ein doppeltes D-Fragment, welches als D-Dimer im Labor einen besonderen Stellenwert einnimmt.

Im gleichen Schritt wird auch die weitere Aktivierung von Thrombin unterbunden, wodurch dem Gerinnungssystem Einhalt geboten wird.

Um ein dynamische Gleichgewicht aufrecht zu erhalten, wird nach Auflösung des Fibringerinnsels Plasmin durch  $\alpha_2$ -Antiplasmin inhibiert. Somit wird die Fibrinolyse durch Fibrin eingeleitet und auch gebremst (21).

## 2.4. PHYSIOLOGISCHE ANTIKOAGULATIVE FAKTOREN

Es gibt verschiedene physiologische Antikoagulantien, die einer exzessiven Gerinnung entgegensteuern und damit eine lokal begrenzte Thrombenbildung ermöglichen.

Folgende Vertreter müssen in diesem Zusammenhang erwähnt werden:

- Antithrombin  
Dabei handelt es sich um ein in der Leber synthetisiertes  $\alpha_2$ -Globulin, welches einen klassischen Serinproteaseinhibitor darstellt. Es ist ein besonders wirksamer Hemmstoff der Faktoren IIa und Xa. Neben diesen werden auch mit etwas geringerer Affinität IXa, XIa und XIIa blockiert.  
Der genaue Wirkmechanismus liegt in der Komplexbildung von AT mit der Aminosäure Serin im enzymatischen Zentrum der aktivierten Gerinnungsfaktoren begründet. Eben diese Komplexbildung führt zur deren Inaktivierung und damit zur Unterbrechung der Gerinnungskaskade (12, 25).
- Heparansulfat  
Befindet sich auf der Oberfläche von Endothelzellen und triggert die Wirkung von Antithrombin (22).
- Protein C und sein Cofaktor Protein S  
Diese Serinprotease wird Vitamin-K-abhängig in der Leber gebildet. Sie liegt zunächst im inaktiven Zustand vor. Erst durch die Bindung von Thrombin an Thrombomodulin der Endothelzellmembran, kann der entstandene Komplex Protein C in seine aktive Form überführen. Seiner antikoagulatorischen Wirkung wird es schließlich durch die enzymatische Spaltung der Faktoren Va und VIIIa gerecht. Denn genau bei diesen Gerinnungsfaktoren handelt es sich um Komponenten des Prothrombinasekomplexes, womit die weitere Bildung von Thrombin gehemmt wird. Dieser Vorgang wird durch die Anwesenheit des ebenfalls Vitamin-K-abhängigen Protein S als Cofaktor beschleunigt (22).
- Thrombomodulin  
Dies ist ein Thrombinrezeptor, der an der Endotheloberfläche exprimiert wird. Sobald er eine Bindung mit Thrombin eingeht, ändert sich dessen Substratspezifität. Der Komplex ist somit nicht mehr in der Lage Prothrombin zu aktivieren, kann allerdings Protein C in seine aktive Form überführen (16).
- Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)  
TFPI ist ein von Endothelzellen sezernierter Gegenspieler des Tissue factors.

Er bindet an die Faktoren Xa und VIIa, wodurch deren Aktivität neutralisiert wird. Auch diese Reaktion kann durch Heparin katalysiert werden (16).

## 2.5. PHYSIOLOGISCHE PROKOAGULATIVE FAKTOREN

Darunter werden physiologische Hemmstoffe der Fibrinolyse zusammengefasst. Folgende Substanzen sind von Bedeutung:

- $\alpha_2$ -Antiplasmin

Dabei handelt es sich um ein Serpin mit hoher Affinität zu Plasmin. Durch Bindung mit diesem entsteht ein irreversibler Plasmininhibitorkomplex. Damit ist der Abbau des Fibrinnetzwerkes unterbunden (16).

- Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren (PAI)

Zu den wichtigsten Vertretern dieser Gruppe zählen PAI-1 und PAI-2. Sie werden von Endothelzellen exprimiert und bilden durch kovalente Bindungen mit t-PA, und u-PA irreversible Komplexe. Somit wird die Wirkung der Plasminogenaktivatoren neutralisiert (16).

- Thrombin-activatable-fibrinolysis-inhibitor (TAFI)

Bei diesem in der Leber synthetisierten Zymogen handelt es sich um eine Procarboxypeptidase. Dieses Enzym wird durch den Thrombin-Thrombomodulin-Komplex aktiviert. In seiner aktiven Form trennt es Lysin von Fibrinpolymeren ab, wodurch eine essentielle Bindungsstelle der Fibrinolyse zerstört wird. Dieser Mechanismus verhindert die Auflösung des Fibrinnetzes (14, 26).

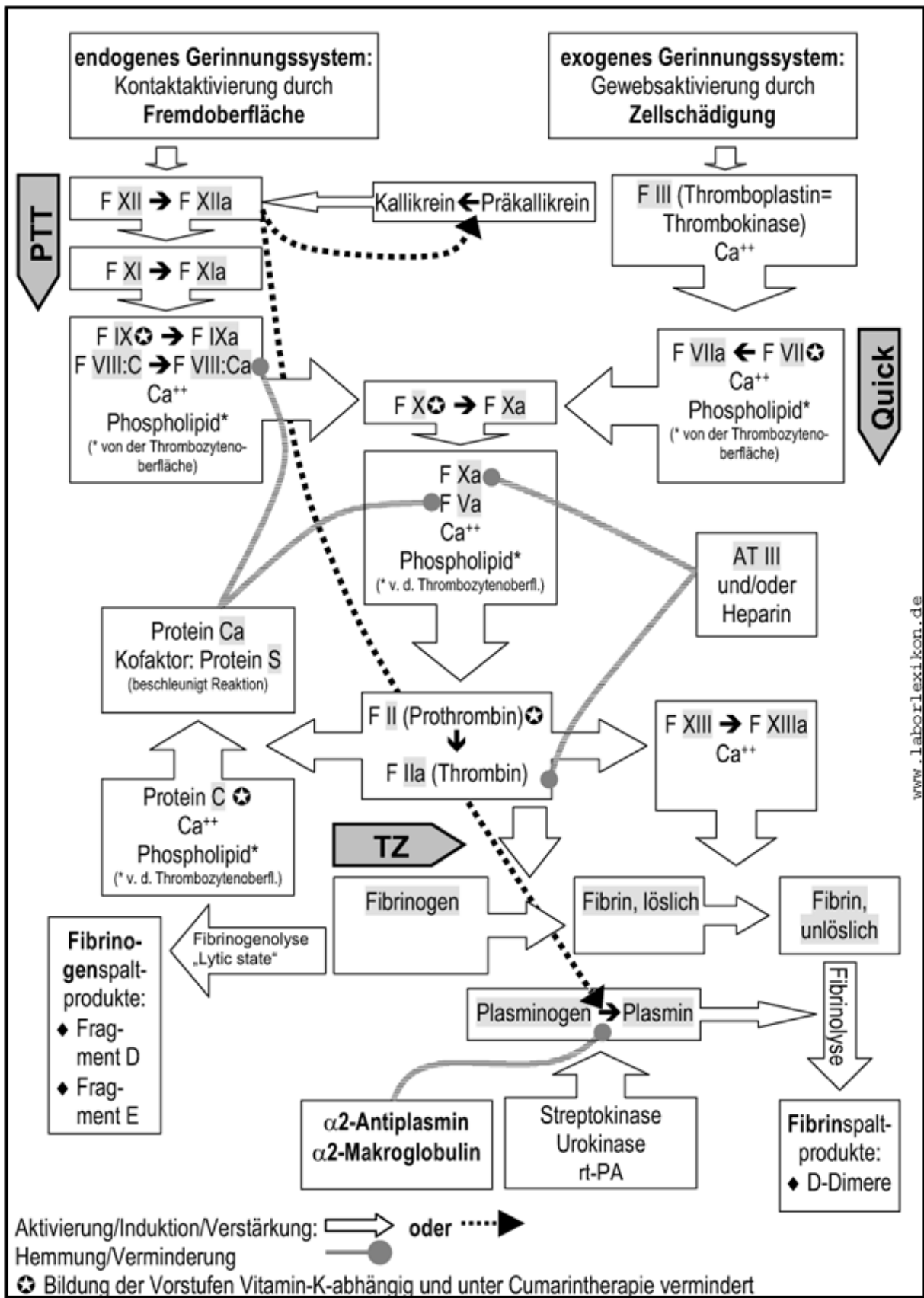


Abbildung 2: Abläufe der Gerinnungskaskade (27)

### **3. GERINNUNGSHEMMENDE MEDIKAMENTE**

Dabei handelt es sich um Medikamente, mit einer Hemmwirkung auf die Hämostase. Sie sind zur Prophylaxe und Therapie von Thrombosen, sowie anderen Irritationen der Blutgerinnung indiziert (28).

Entsprechend ihres Wirkmechanismus kann man drei Gruppen unterscheiden:

- a. Thrombozytenaggregationshemmer
- b. Direkte Antikoagulantien  
→ Hemmung von vorhandenen Gerinnungsfaktoren
- c. Indirekte Antikoagulantien  
→ Beeinflussung der Synthese neuer Gerinnungsfaktoren

Um für die Therapie die Wahl der Substanzgruppe entsprechend der Indikation zu erleichtern, ist es wichtig, Unterschiede arterieller und venöser Thromben hervorzuheben.

Zur Bildung arterieller Thromben kommt es in erster Linie dadurch, dass sich Thrombozyten an Gefäßwanddefekten anlagern. Im Gegensatz hierzu, sind Stase und Strömungsbehinderung Hauptindikatoren der Thrombusbildung im venösen System.

Entsprechend dieser Überlegungen finden im arteriellen Gefäßschenkel vor allem jene Substanzen Anwendung, welche die Thrombozytenaggregation hemmen. Hingegen werden im Niederdrucksystem jene Medikamente zum Einsatz gebracht, die in erster Linie auf die Fibrinbildung Einfluss nehmen (25).

#### **3.1. THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER**

Die pharmakologische Steuerung der Thrombozytenfunktion ist über unterschiedliche Ansatzpunkte möglich.

Zu den wichtigsten zählen (29):

- Cyclooxygenasehemmer
- ADP-Rezeptorantagonisten
- Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren

### 3.1.1 CYCLOOXYGENASEHEMMER

Als wichtigster Vertreter dieser Substanzklasse wird Acetylsalicylsäure (Aspirin<sup>®</sup>) angesehen.  
Wirkmechanismus:

Der Wirkmechanismus von Acetylsalicylsäure beruht auf der Hemmung der Cyclooxygenase. Grundsätzlich werden zwei Isoformen dieses Enzyms unterschieden, wobei COX-1 in fast allen Zellen konstitutiv exprimiert wird. Hingegen wird die Bildung von COX-2 nur in wenigen Zelltypen durch Entzündungsmediatoren induziert (13).

Eine wesentliche Aufgabe der Cyclooxygenase ist es, die enzymatische Endoperoxidbildung aus Arachnoidonsäure zu katalysieren. Die cyclischen Endoperoxide stellen wiederum eine Vorstufe der Eicosanoide dar, von denen man vier Klassen unterscheiden kann:

Prostaglandine, Prostacyclin, Thromboxan und Leukotriene. Hier soll ausschließlich auf Thromboxan und Prostacyclin eingegangen werden, da sie einen hohen Stellenwert in der Blutgerinnung aufweisen. Thromboxan A<sub>2</sub> wird vor allem von Thrombozyten synthetisiert, wohingegen Prostacyclin in erster Linie in Gefäßendothelien nachgewiesen werden kann. In ihrer Wirkung fungieren die beiden Stoffe nahezu gegensätzlich. Während Thromboxan eine Vasokonstriktion initiiert und die Thrombozytenaggregation fördert, wirkt Prostacyclin vasodilatierend und plättchenaggregationshemmend (25).

Wird nun die Cyclooxygenase durch ASS irreversibel acetyliert, ist die Interaktion mit Arachnoidonsäure eingeschränkt. Dies bedeutet gleichzeitig ein vermindertes Substratangebot zur Herstellung der Prostaglandine (13).

In diesem Zusammenhang müssen noch zwei Punkte berücksichtigt werden:

Da die Deacetylierung des Wirkstoffes erst in der Leber erfolgt, ist die Konzentration von ASS nach oraler Applikation im Pfortaderblut wesentlich höher als im systemischen Kreislauf. Folglich ist die Ansammlung von ASS in Verbindung mit der geringen Halbwertszeit (20 Minuten) zu gering, um eine irreversible Hemmung der Cyclooxygenase in den Endothelien zu erreichen (13, 30).

Der zweite Punkt bezieht sich auf die Wirkdauer des Plättchenaggregationshemmer. Da es sich bei Thrombozyten um kernlose Zellen handelt, sind diese nicht in der Lage die wichtige Cyclooxygenase neu zu synthetisieren. Damit ist die Wirkung von ASS an Thrombozyten irreversibel. Hingegen kommt es in den kernhaltigen Endothelzellen relativ rasch zur Prostacyclinresynthese. Dies bedeutet, dass die Wirkdauer von ASS mit der Lebensdauer der Thrombozyten (etwa 10 Tage) korreliert (13, 16).

## Indikation

Anwendungsgebiete der Cyclooxygenasehemmer (29):

- „Akuter Myokardinfarkt und Z.n. Myokardinfarkt
- Instabile und stabile Angina pectoris
- Z.n. koronarem Bypass und PTCA
- Sekundärprävention nach TIA oder PRIND
- pAVK
- Bei Kontraindikation gegen Cumarine (z.B. bei Vorhofflimmern pAVK, chron. venöse Insuff., Z.n. TIA, periphere Gefäßoperation oder Angioplastien)
- (Primärprophylaxe bei Vorliegen v. kardiovaskulären Risikofaktoren)“

Neben den eben genannten Einsatzgebieten soll auch die Anwendung als „Schmerzmittel“ nicht unerwähnt bleiben. Dies lässt sich auf die analgetische und antiphlogistische Wirkung von COX-Hemmern zurückführen (13).

## Nebenwirkungen

Zu den häufigsten und damit sicher auch zu den mitunter wichtigsten unerwünschten Wirkungen der Acetylsalicylsäure zählen gastrointestinale Beschwerden, insbesondere Blutungen. Ursächlich hierfür ist einerseits die reduzierte Prostaglandinsynthese, wodurch vermehrt HCL-Säure produziert wird (13). Andererseits spielt auch die hohe lokale Konzentration des Wirkstoffes während der Resorption, und damit dessen Ansammlung im Epithel der Magenschleimhaut, eine bedeutende Rolle (16).

Das Auftreten dieser gastrointestinalen Komplikationen steht im direkten Zusammenhang mit der Dosis und dem Verabreichungsintervall, der Behandlungsdauer, der verwendeten Galenik sowie der Begleitmedikation (31).

Obwohl gastrointestinale Blutungen einen besonders hohen Stellenwert einnehmen, dürfen Blutungen anderer Lokalisationen nicht außer Acht gelassen werden. Denn „[...] *bereits niedrige Dosen von ASS*“ führen zu „*einer suffizienten Thrombozytenaggregationshemmung*, dies wiederum bedeutet, dass *Blutungskomplikationen auch dosisunabhängig auftreten*“ können (13).

Da gastrointestinale Blutungen zu den häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen der Acetylsalicylsäure zählen, wurden diese von mir ausführlicher behandelt. Weitere mögliche Komplikationen werde ich nur in der nachfolgenden Tabelle erwähnen.

<b>Blutungskomplikationen</b>
<b>Gastrointestinale</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Sodbrennen, Abdominalschmerz, Erosionen und Ulzera</li> </ul>
<b>Haut</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angioödem, Urtikaria, Exanthem</li> </ul>
<b>ZNS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Müdigkeit, Schlafstörungen, Nervosität, Agitation, Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Hyperthermie, Koma</li> </ul>
<b>Stoffwechsel</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acidose, Hyperkaliämie, Dehydration, Hypoglykämie (Kinder), Hyperglykämie, Hybernatriämie</li> </ul>
<b>Hämatologisch</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anämie, disseminierte intravasale Gerinnung, Verlängerung der Prothrombinzeit, Koagulopathien, Thrombopenie, hämolytische Anämie, Eisenmangelanämie</li> </ul>
<b>Kardiovaskulär</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotension, Tachykardie, Dysrhythmie, Ödeme</li> </ul>

Tabelle 2: Unerwünschte Wirkungen (13)

### 3.1.2. ADP-REZEPTORANTAGONISTEN

Diese Substanzgruppe beinhaltet die Thienopyridinderivate, welche von Clopidogrel (Plavix<sup>®</sup>, Iscover<sup>®</sup>) und Ticlopidin (Tiklyd<sup>®</sup>) repräsentiert wird (13). Aufgrund des limitierten Umfangs dieser Arbeit, möchte ich im Weiteren nur auf Clopidogrel näher eingehen.

Clopidogrel liegt als Prodrug vor, und wird durch ein Cytochrom P450 Enzym in seine aktiven Metaboliten transformiert (13).

Der Wirkmechanismus beruht auf einer nicht-kompetitiven Antagonisierung der ADP-Rezeptoren, genauer den P2Y<sub>12</sub>-Rezeptoren, auf den Thrombozyten. Bindet ADP an dieses Membranprotein, wird unter Nutzung eines G<sub>i</sub>-Proteins, die Überführung des ruhenden Glykoprotein IIb/IIIa-Komplexes in die aktive Form induziert. Clopidogrel hemmt den Vorgang irreversibel, wodurch auch die folgenden Abläufe – „primäre und sekundäre ADP-bedingte Plättchenaggregation, die ADP-bedingte Sekretion von Plättcheninhaltsstoffen sowie die Bildung von TXA<sub>2</sub>“ – blockiert werden (30).

Das Maximum dieser Effekte wird allerdings erst nach einigen Tagen erzielt. Über den genauen Zeitraum (in Tagen) besteht in der Literatur Uneinigkeit.

Die irreversible Hemmung dieses Signalweges entspricht der Lebensdauer der Thrombozyten (7 – 10 Tage). Wird die Therapie abgesetzt, kehrt auch die physiologische Funktion der Thrombozyten mit einer Latenz von einigen Tagen zurück (13, 16).

### Indikation

Das Einsatzgebiet von Clopidogrel bezieht sich vor allem auf die Ergebnisse der CAPRIE-Studie.

Dabei handelt es sich um eine randomisierte Studie, die bei mehr als 19 000 Patienten mit verschiedenen Atherothrombosen (Extremitäten, Herz- oder Hirngefäße) die Wirksamkeit in der Sekundärprävention von 75 mg Clopidogrel pro Tag mit der von 325 mg ASS pro Tag vergleicht. Als primäre Endpunkte wurden ischämiebedingter Schlaganfall, Myokardinfarkt und vaskulärer Tod definiert. Der Nachbeobachtungszeitraum umfasste 1,9 Jahre und zeigte eine relative Risikoreduktion der Folgeereignisse (Schlaganfall, Myokardinfarkt oder vaskulärer Tod) von 8,7 % bei der Behandlung mit Clopidogrel versus ASS (32). Diese Ergebnisse begründen die Anwendung von Clopidogrel zur Sekundärprophylaxe von ischämischen Ereignissen.

Ein weiteres Einsatzgebiet dieser Wirkstoffgruppe stellen jene Patienten dar, die eine ASS-Unverträglichkeit aufweisen. Auch aus diesem Blickwinkel bietet Clopidogrel eine wichtige Alternative (13). Neben dem eben genannten Patientenkollektiv findet der ADP-Antagonist auch bei sogenannten Non-Respondern Anwendung. Dabei handelt es sich um Patienten, die „*trotz Einnahme von ASS ein vaskuläres Ereignis erleiden*“ (25).

Zu Letzt soll hier die Indikation in Kombination mit ASS zur Prävention von Stent-Restenosen genannt werden (13).

### Unerwünschte Ereignisse

Zu den häufigsten Nebenwirkungen dieser Medikamentengruppe zählen gastrointestinale Störungen wie Diarrhöe, Übelkeit und Erbrechen, sowie Hautausschläge (29).

In diesem Zusammenhang ist es von besonderer Bedeutung, dass sich das Nebenwirkungsprofil der Thienopyridine unterscheidet. So kann es unter der Gabe von Ticlopidin zu reversiblen (nach Absetzen des Medikamentes) Leukozytopenien kommen, die

eine regelmäßige Blutbildkontrolle erfordern. Diese Komplikation tritt unter Clopidogrel signifikant seltener auf (30).

Insgesamt kann eine Abweichung im Nebenwirkungsspektrum der beiden eben genannten Medikamente festgehalten werden. Dies wird durch die CLASSICS Studie belegt. Hier wurde bei Patienten nach erfolgreicher Stent-Implantation die Kombination von ASS und Ticlopidin mit ASS und Clopidogrel im Hinblick auf ihre Nebenwirkungsrate innerhalb der ersten vier Wochen nach Behandlungsbeginn verglichen. Als primäre Endpunkte wurden Blutungskomplikationen, Thrombozytopenie und Neutropenie festgesetzt.

Zu den Ergebnissen dieser Studie zählte der Nachweis einer signifikant niedrigeren Anzahl an unerwünschten Ereignissen unter Clopidogrel (4,6 % vs. 9,1 %). Bezüglich der bedrohlichen unerwünschten hämatologischen Wirkungen gab es allerdings nur geringe Unterschiede. Ein Patient erlitt unter Ticlopidin eine reversible Neutropenie (0,3 %), und vier Patienten bekamen unter Clopidogrel eine im weiteren Verlauf nicht bedrohliche Thrombozytopenie (0,6 %). Die Ticlopidin-Behandlung wurde häufiger wegen anderer unerwünschter Wirkungen, wie Hautveränderungen und gastrointestinaler Probleme, abgebrochen (8,2 % vs. 3,5 %). Hinsichtlich der Effektivität (Herztod, Myokardinfarkt, notwendige Reintervention) gab es keine Unterschiede zwischen den drei Gruppen (33).

### Neuere Thienopyridine

Diese möchte ich der Vollständigkeit wegen nur kurz erwähnen. Es handelt sich um Prasugrel und AZD, die sich hinsichtlich ihrer Potenz, ihres Wirkungseintrittes sowie der Dosierung von den momentan geläufigen Medikamenten dieser Gruppe unterscheiden (13).

### **3.1.3. GLYKOPROTEIN-IIb/IIIa-INHIBITOREN**

Abciximab (ReoPro<sup>®</sup>), Tirofiban (Aggrastat<sup>®</sup>) und Eptifibatid (Integrilin<sup>®</sup>) stellen die drei derzeit zur Verfügung stehenden GP-IIb/IIIa-Rezeptorblocker dar.

Ihnen gemeinsam ist die Blockierung der Bindungsstelle für Fibrinogen und andere Adhäsivproteine am eben erwähnten Rezeptor. Auf diese Weise wird ein zentraler Schritt in der gemeinsamen Endstrecke der verschiedenen Thrombozytenaktivierungswege unterbunden (13).

Beim Erstgenannten, der auch therapeutisch als erster Antagonist zum Einsatz kam, handelt es

sich um ein Fab-Fragment des monoklonalen Antikörpers C7E3. Er weist eine hohe Bindungsenergie für die  $\beta$ -Einheit des Fibrinogenrezeptors auf, und blockiert ihn dadurch quasi irreversibel (13, 22).

Tirofiban hingegen ist ein nicht-peptidischer Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonist und zählt zu den kompetitiven reversiblen Hemmstoffen der Thrombozytenaggregation. Dies bedeutet gleichzeitig, dass seine Wirkung dosisabhängig ist.

Bei Eptifibatid handelt es sich um ein zyklisches Heptapeptid, welches ebenfalls kompetitiv bindet (16).

Die folgende Tabelle soll die wichtigsten Eigenschaften dieser drei Varianten gegenüberstellen.

Substanz / Parameter	Abciximab (ReoPro®)	Eptifibatid (Integrilin®)	Tirofiban (Aggrastat®)
Empfohlene Dosis	B: 0,25 mg/kg E: 10 $\mu$ g/min	B: 180 $\mu$ g/kg E: 2 $\mu$ g/kg/min	B: 0,4 $\mu$ g/kg/min E: 0,1 $\mu$ g/kg/min
Therapiedauer	12 h	24 – 72 h	36 – 48 h
Plasma-HWZ	Minuten	Wenige Stunden	1,4 – 1,8 h
Rezeptor-HWZ	Sehr lang	Kurz	Kurz
Begleitmedikation	ASS plus Heparin	ASS plus Heparin	ASS plus Heparin

Tabelle 3: Übersicht über einige GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (13)

### Indikation

Die Wirksamkeit der Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten wurde für die klinische Anwendung bei der instabilen Angina pectoris, dem Non-Q-Wave-Myokardinfarkt; sowie der elektiven Koronarintervention anhand großer Studien überprüft (13).

In der nachfolgenden Tabelle sollen die wichtigsten Daten kurz aufgelistet werden.

Studie / Ergebnisse	Substanz	n	Therapiedauer	Tod und Myokardinfarkt (30-Tage-Ergebnisse)
Indikation: Instabile Angina pectoris und Non-Q-Wave-Myokardinfarkt				
<b>PURSUIT</b>	Eptifibatid	10948	72 h	* 14,2 % vs 15,7 % (P)
<b>PRISM</b>	Tirofiban	3232	48 h	5,8 % vs 7,1 % (P)
<b>PRISM PLUS</b>	Tirofiban	1915	48 – 60 h	* 8,7 % vs 11,9 % (P)
<b>PARAGON</b>	Lamifiban	2282	72 – 120 h	10,3 % vs 11,7 % (P)

Indikation: PTCA elektiv und Notfall				
<b>EPIC</b>	Abciximab	2099	12 h	* 6,6 % vs 9,6 % (P)
<b>EPILOG</b>	Abciximab	2792	12 h	* 3,8 % vs 9,1 % (P)
<b>EPISTENT</b>	Abciximab	2399	12 h	10,8 % (Stent plus P) vs 6,9 % (PTCA plus Abciximab) vs 5,3 % (Stent plus Abciximab)
<b>CAPTURE</b>	Abciximab	1265	18 – 24 h	* 4,8 % vs 9,0 % (P)
<b>RAPPORT</b>	Abciximab	483	12 h	4,6 % vs 5,8 % (P)
<b>IMPACT II</b>	Eptifibatid	4010	20 – 24 h	7,1 % vs 8,4 % (P)
<b>RESTORE</b>	Tirofiban	2141	36 h	5,0 % vs 6,4 % (P)
Indikation: Myokardinfarkt, Kombination mit Thrombolyse				
<b>TIMI 14 A</b>	Abciximab / Alteplase	446	12 h	79 % vs 58 % (90 min)

\* = statistisch signifikant; (P) = Placebo; 90 min = angiographisch gesicherte komplette Gefäßwiedereröffnung (TIMI Grad 3) nach 90 Minuten

Tabelle 4: Studien mit GP-IIb/IIIa-Rezeptorblockern (13)

Die Untersuchungen zeigten auch, dass die GP-IIb/IIIa-Antagonisten keine bisher verwendeten Medikamentengruppen ersetzen sollen. Die Effekte der Substanzgruppen (Heparin, ASS und GP-IIb/IIIa-Rezeptorblocker) sind vielmehr additiv zu sehen (29).

### Unerwünschte Ereignisse

In diesem Zusammenhang muss vor allem, dass durch die Therapie erhöhte Blutungsrisiko erwähnt werden. Diese treten insbesondere an den arteriellen Punktionsstellen auf.

Weiters sind Hypotonie, Übelkeit, Fieber und Thrombozytopenie möglich (29).

## **3.2. DIREKT WIRKENDE ANTIKOAGULANTIEN**

In diese Rubrik fallen folgende Wirkstoffe:

- a. Heparin
  - unfraktioniertes Heparin
  - niedermolekulares Heparin
- b. Heparinoide
- c. Hirudin
- d. Direkte FIIa-Inhibitoren

- Bivalirudin
- Argatroban
- Dabigatran
- e. Direkte FXa-Inhibitoren
  - Rivaroxaban
  - Apixaban

### 3.2.1. HEPARIN

Heparin fungiert auf plasmatischer und zellulärer Ebene als physiologischer Inhibitor der Blutgerinnung (16).

Es wird zusammen mit Histamin in Mastzellen und basophilen Granulozyten gespeichert, und bei Degranulierung in die Umgebung freigesetzt.

Bei diesem Molekül handelt es sich um ein negativ geladenes sulfatiertes

Glucosaminoglykan, mit heterogener Molekülstruktur. Die chemische Zusammensetzung beruht auf einer Disaccharideinheit, die jeweils einen Aminozucker (D-Glucosamin) und eine Uronsäure (D-Glucuronsäure oder L-Iduronsäure) unterschiedlicher Kettenlänge beinhaltet (30). Entsprechend schwankt das mittlere Molekulargewicht zwischen 3000 – 30 000 Dalton, mit einem Häufigkeitstypus um 15 000 (13). Um die richtige Anwendung des Medikaments zu gewährleisten, sollte an dieser Stelle auch die Dosierung (in IE) kurz angesprochen werden. Eine IE Heparin hemmt die Gerinnung von 1 ml Blut für 1 Stunde. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass 1 mg Heparin 160 – 170 der internationalen Einheiten enthält. Dies zeigt das große Potenzial von Heparin und den damit notwendigen, akkuraten Umgang (16).

#### Wirkmechanismus

Der antikoagulatorische Effekt des Heparins wird durch ein Pentasaccharid aus drei sulfatierten Glucosaminen und zwei Uronsäuremolekülen begründet. Diese Sequenz bindet an die Lysinreste des Antithrombin III, und induziert bei diesem eine intramolekulare Strukturänderung (30). Der Heparin-Antithrombin-Komplex interagiert mit dem aktiven Zentrum der Serinproteasen Thrombin, Faktor Xa, IXa und VIIa, und führt so zu deren Inaktivierung. Die durch Heparin bedingte Konformationsänderung katalysiert somit eine an sich vorhandene, jedoch langsam ablaufende, proteolytische Interaktion um ein Vielfaches (25).

Um Thrombin in den inaktiven Zustand zu überführen, ist die gleichzeitige Bindung von Heparin an AT-III und Thrombin unumgänglich. Um diese Anforderung zu erfüllen, muss Heparin eine Mindestlänge von 18 Monosacchariden aufweisen. Kleinere Heparinfragmente besitzen somit nicht die Fähigkeit, die entscheidende Komplexbindung zu bewerkstelligen. Darin liegt auch einer der wesentlichen Unterschiede zwischen unfraktioniertem und niedermolekularem Heparin. Letztgenanntes kann aufgrund seiner geringeren Kettenlänge ausschließlich mit Antithrombin interagieren, wodurch eine Thrombinhemmung ausgeschlossen wird. Dies erklärt zudem die höhere Affinität zu Faktor Xa, da hierfür der alleinige Kontakt zu AT-III ausreichend ist (34).

Entscheidend, sowohl für die Wirkung von unfraktioniertem, wie auch von niedermolekularem Heparin, ist somit die ausreichend hohe Plasmakonzentration von Antithrombin-III (16).

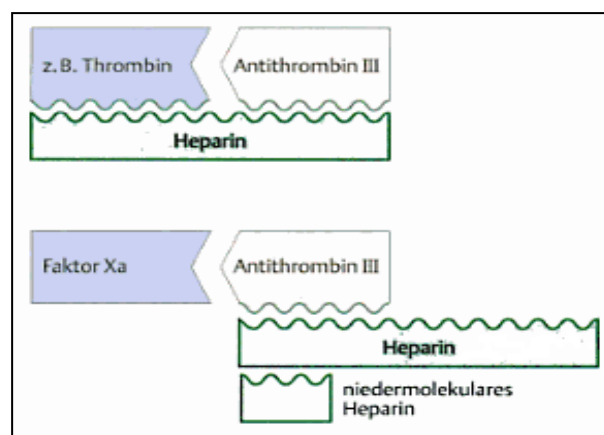


Abbildung 3:

Gerinnungsfaktor-abhängige Förderung der AT-III-Wirkung durch Heparin (25)

Neben der antikoagulatorischen Aktivität weist Heparin eine Reihe pharmakodynamischer Effekte auf, die außerhalb des Gerinnungssystems zum Tragen kommen. Diesbezüglich seien folgende erwähnt:

- Erhöhung der Gefäßpermeabilität
- Hemmung der Proliferation der glatten Muskelzellen (an Gefäßen)
- Hemmung der Osteoblasten, Aktivierung der Osteoklasten.

Jede dieser biologischen Wirkungen ist unabhängig von der gerinnungshemmenden, allerdings weist nur die „Heparin-induzierte Osteoporose“ klinische Relevanz auf (34).

Außerdem soll der Einfluss auf den Lipoproteinmetabolismus genannt werden. Dies gründet in der - durch Heparin bedingten - gesteigerten Freisetzung von Lipoproteinlipasen aus der Gefäßwand, wodurch vermehrt Triglyzeride hydrolysiert werden (30).

### Relevante Differenzen zwischen UFH und NMH

Durch chemische Degradierung des unfraktionierten Heparins, ist die Gewinnung von NMH möglich. Allerdings erhält man aufgrund der unterschiedlichen Herstellungsverfahren keine einheitlichen Produkte. Sie verfügen nicht nur über physikalische und chemische Heterogenität, sondern differieren auch in Wirkstärke und Wirkdauer. Um dennoch eine Vergleichbarkeit der verschiedenen Präparate zu gewährleisten, kann die Anti-Xa-Aktivität herangezogen werden (35). Weiters stellt das divergente Molekulargewicht, von im Mittel 4000 – 6000 Dalton (beim NHM) ein wesentliches Unterscheidungskriterium der angeführten Substanzklassen dar. Wie zuvor beschrieben, begründet sich die erhöhte Affinität zu FXa in der verminderten Kettenlänge, welche wiederum mit dem geringeren Molekulargewicht assoziiert ist (22).

Entsprechend der angeführten Abweichungen bietet niedermolekulares Heparin weitere Vorteile gegenüber dem Ausgangsstoff, UFH:

- 100 %ige Bioverfügbarkeit nach subkutaner Applikation  
(vs. 30 – 40 % bei UFH → damit intravenöse Gabe empfohlen)
- Geringere Affinität zu Plasmaproteinen, PF-4, Makrophagen und Endothelzellen → damit längere Halbwertszeit und ausschließlich renale Clearance
- Gerinnungshemmung korreliert mit dem Körpergewicht → damit ist eine fixe Dosierung ein- zweimal täglich möglich.
- Weniger Laborkontrollen sind ausreichend.
- Fehlende Interaktion mit Osteoklasten → damit kein erhöhtes Osteoporoserisiko.
- Das Auftreten der Heparin induzierten Thrombozytopenie ist seltener.

Allerdings kann die Wirkung des Heparins nicht, wie bei der unfraktionierten Form, mittels dem Antidot Protamin vollständig aufgehoben werden (13).

Um die eben genannten Unterschiede nochmals zu verdeutlichen, sollen diese in einer Tabelle gegenüber gestellt werden. Im Zuge dessen wird eine weitere Substanz -

Fondaparinux (indirekter Faktor Xa-Inhibitor) – angeführt, welche zukünftig eventuell eine Alternative in all jenen Situationen darstellen kann, in denen Heparine an ihre Grenzen gelangen. Ich bitte das verfrühte aufgreifen dieses Faktor Xa-Inhibitors zu entschuldigen, und weise auf eine detaillierte Beschreibung in einer der folgenden Punkte hin.

		UFH	Verschiedene NMH	Fondaparinux
<b>Arzneistoff- charakteristika</b>	Molekulargewicht (DA)	5000 – 30 000	1000 – 10 000 (60 % < 8000)	1728
	Herstellung	Isolation aus Schweinemukosa	Chemische oder enzymatische Degradation von UFH	Chemische Synthese
	Chemie	Komplexe Mischung hochsulfatierter Glukosaminoglykane → Chargenvariabilität	Komplexe Mischung hochsulfatierter Glukosaminoglykane → Chargenvariabilität	Chemisch definiertes Pentasaccharid mit 8 Sulfatgruppen → keine Chargenvariabilität
	Quantifizierung	Antikoagulatorische Aktivität (IE) Bezug: 5 <sup>th</sup> International Standard of UFH	Anit-Faktor-Xa-Aktivität (aXa-IU) Bezug: 2 <sup>nd</sup> International Standard of LMWH	Gravimetrisch (mg)
<b>Pharmakodynamik</b>	Wirkmechanismus	Vielfältige Aktivitäten inkl. AT-vermittelte FXa- und Thrombinhemmung = 1,0	Vielfältige Aktivitäten inkl. AT-vermittelte FXa- und Thrombinhemmung $\geq 1,5$ (1,5 – 8,1)*	Selektive AT-vermittelte FXa-Hemmung
	aXa/aIIa-Ratio			
	Affinität zu Plasmaproteinen, Endothel-, Blutzellen, Makrophagen	Ja (+ + +)	Ja (+)	Nein
	Interaktionen mit Plättchen	Ja (+ + +)	Ja (+)	Nein
	Neutralisation durch PF4	Ja (+ + +)	Ja (+) (100 % > ~ 6000 Da)	Nein
	HIT-Typ-II-Risiko	0,5 – 5 %	0,05 – 0,5 %	Nein
	Kreuzreaktivität mit HIT-Antikörpern	100 %	~ 85 %	Nein

<b>Pharmakokinetik</b>	Bioverfügbarkeit (s.c.)	10 – 30 % (aPTT)	85 – 95 % * (aXa-Aktivität)	100 %
	t <sub>(max)</sub> (s.c.)	Sehr variabel (1,5 – 4 h)	3 – 4 h*	2 h
	Halbwertszeit (s.c.)	Sehr variabel (1 – 4 h)	3 – 5 h*	17 – 21 h
	Pharmakokinetisches Profil	Stark dosisabhängig, hohe inter- und intraindividuelle Variabilität	Dosisunabhängig, moderate interindividuelle Variabilität	Dosisunabhängig, moderate interindividuelle Variabilität
	Metabolisierung	Degradation, Desulfatierung → komplette Inaktivierung	Degradation, Desulfatierung → Inaktivierung ≥ 90 %	Keine Metabolisierung
	Exkretion	Urin / Faeces	Urin (≤ 10 % unverändert)	Urin (unverändert)
<b>Anwendung</b>	Applikation - VTE-Prophylaxe - VTE-Therapie	2 – 3 mal tgl.; s.c. Injektion i.v.-Bolus, i.v.-Infusion	einmal tgl. s.c.-Injektion 1- oder 2 mal tgl. s.c.-Inj.*	einmal tgl. s.c.-Injektion einmal tgl. s.c.-Injektion
	Dosierung - VTE-Prophylaxe - VTE-Therapie	Tagesdosis ~ 15 000 IE aPTT-adjustiert	Unterschiedlich je nach NMH	Fixdosis: 2,5 mg** Fixdosis: 7,5 mg***
	Routinemonitoring	Plättchenzahl, aPTT zur Dosisanpassung	Plättchenzahl, aXa-Aktivität in bestimmten Fällen	Nein

\* unterschiedlich je nach NMH

\*\* 1,5 mg bei Kreatinin-Clearance 20 – 50 ml/min

\*\*\* < 50 (> 100) kg Körpergewicht: 5 (10) mg

Tabelle 5: Vergleich von unfraktioniertem Heparin, niedermolekularem Heparin und Fondaparinux (36)

Ein Benefit beider Substanzen stellt hingegen die Anwendbarkeit in der Schwangerschaft und Stillzeit dar. Dies sichern die Präparate durch ihre fehlende Plazentagängigkeit, als auch durch den fehlenden Übertritt in die Muttermilch (30).

Indikationen für unfraktioniertes Heparin (Bsp. Heparin-Inject<sup>®</sup>) (24, 30):

- Prävention von venösen Thrombembolien
- Behandlung von venösen Thrombembolien und Pulmonalarterienembolie
- als Antikoagulanz bei extrakorporaler Zirkulation (Herz-Lungen-Maschine, Hämodialyse)
- Therapie der DIC in der hyperkoagulatorischen Phase
- Begleittherapie bei instabiler Angina pectoris, Myokardinfarkt und bei Thrombolyse

Indikationen für niedermolekulares Heparin (Bsp. Clexane<sup>®</sup>, Fragmin<sup>®</sup>) (34):

- Prophylaxe von venösen Thrombembolien
- Behandlung von tiefen Venenthrombosen und der akuten Lungenembolie
- Behandlung der instabilen Angina pectoris

In diesem Zusammenhang möchte ich auf einige klinische Studien hinweisen, welche die Wirksamkeit von NMH bei der Behandlung des akuten STEMI untersuchten.

Zunächst sollen die Erkenntnisse der FRAMI Studie kurz umrissen werden. Dabei handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, plazebo-kontrollierte Multicenterstudie. Es wurden 776 Patienten mit akutem Myokardinfarkt eingeschlossen. Bei allen wurde eine Lysetherapie mit Streptokinase durchgeführt und zusätzlich ASS verabreicht. Außerdem erhielt die Hälfte der Studienpopulation Dalteparin.

Die Ergebnisse zeigen zwar einen gewissen Benefit, dennoch erbrachten sie keine Vorteile im Hinblick auf das Überleben. So war die Inzidenz der linksventrikulären Thromben in der Interventionsgruppe zwar niedriger (22 % vs. 14 %), allerdings auf Kosten gesteigerter Blutungskomplikationen (2,9 % vs. 0,3 %). Zudem kam es zu keiner signifikanten Reduktion der Inhospitalmortalität, von Reinfarkten oder arteriellen Embolien in der Dalteparingruppe (37).

Desweiteren sollen die Ergebnisse der CREATE-Studie kurz dargestellt werden. In diese Untersuchung wurden 15.570 Patienten mit akutem Myokardinfarkt und neu aufgetretenem Linksschenkelblock aufgenommen. Die Interventionsgruppe wurde alle 12 Stunden mit

Reviparin behandelt, während der Kontrollgruppe ein Placebo verabreicht wurde. Die Resultate zeigen eine signifikante Verringerung der primären Endpunkte, welche als Tod, Reinfarkt oder Schlaganfall innerhalb der ersten sieben Tage definiert wurden (9,6 % vs. 11 %) (38).

### Unerwünschte Ereignisse

In Verbindung mit diesem Schlagwort möchte ich auf die zunehmend häufiger auftretende Heparin-induzierte Thrombozytopenie etwas näher eingehen.

Diesbezüglich können zwei Formen unterschieden werden:

- Typ I (milde Form)
- Typ II (schwerer, häufig lebensbedrohlicher Verlauf)

Vorweg soll angemerkt werden, dass das Auftreten der HIT II durch bestimmte Faktoren beeinflusst wird. Dabei handelt es sich um die [...] „ *Dauer der Therapie (selten < 5 Tage), die Dosis (häufiger bei hohen Dosen), die Herkunft des Heparins (häufiger bei porzinem Heparin) und die Molekülgröße des Heparins (seltener nach NMH)*“ (21).

Um den Mechanismus der Heparin-induzierten Thrombozytopenie zu erläutern, ist die Kenntnis über Wechselwirkungen zwischen Heparin und seinen Rezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche wichtig. Diese Interaktion bewirkt die Aktivierung der Plättchen, welche bei Erreichen einer Sollschwelle wiederum eine Freisetzungsreaktion triggert. Als Folge dessen werden große Mengen Plättchenfaktor-4 abgesondert, die mit Heparin sogenannte Heparin-PF-4-Komplexe bilden (39). Diese Komplexe induzieren im Fall einer HIT II eine Antikörperbildung (v.a. IgG). Die somit entstandene Verbindung aus Antikörpern, Heparin und PF-4 aktiviert Thrombozyten über ihren Fc-Rezeptor, womit die intravasale Aggregation von Blutplättchen ausgelöst wird (40). Neben der Bindung an Blutplättchen interagieren die Immunkomplexe auch mit Endothelzellen, wodurch die Sezernierung von prokoagulatorischen Substanzen stimuliert wird. Die Synergie der Abläufe löst eine verstärkte Aggregation und einen erhöhten peripheren Plättchenumsatz aus (34). Daher sollte beim Auftreten einer Thrombozytopenie und nachfolgender Thrombose unter laufender Heparintherapie immer an eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie gedacht werden (41).

Wesentliche Merkmale der beiden Subformen:

- Typ I

Tritt meist innerhalb der ersten Tage nach Therapiebeginn auf und verursacht eine Reduktion der Thrombozyten um 20 – 30 % des Ausgangswertes.

Als Ursache wird eine gesteigerte Plättchenaktivierung diskutiert. Trotz Fortführung der Heparin-gabe kommt es zur Normalisierung der Blutwerte.

Damit ist HIT I reversibel und therapeutisch nur mit häufigeren Blutkontrollen verbunden (29).

- Typ II

Dabei handelt es sich um den oben beschriebenen immunmedierten Prozess. Über den genauen zeitlichen Beginn finden sich in der Literatur widersprüchliche Informationen. Allerdings sprechen alle Autoren über eine Latenz von einigen Tagen.

Die Immunantwort kann eine Reihe thromboembolischer Komplikationen in Gang setzen, sodass die Heparintherapie sofort abzusetzen ist. Dennoch liegt die Mortalität bei 20 – 30 % (29).

Trotz allem sollte festgehalten werden, dass es sich bei einem Abfall der Thrombozyten nur in 0,2 – 3 % um eine ernsthafte HIT II handelt (40).

Insgesamt kann jedoch das Auftreten einer HIT unter NMH seltener verzeichnet werden (42).

Ist die Fortführung einer antikoagulatorischen Therapie zwingend notwendig, kann Lepirudin, Argatroban, Bivalirudin oder Danaparoid alternativ eingesetzt werden (13).

Hierzu wurden wesentliche Eigenschaften in einer Tabelle zusammengefasst.

		<b>Danaparoid</b>	<b>Lepirudin</b>	<b>Bivalirudin</b>	<b>Argatroban</b>
<b>HIT-II-Indikation</b>	EMEA	Prophylaxe u. Therapie	Therapie	Keine	Prophylaxe u. Therapie
	FDA	Keine	Therapie	PCI	Propylaxe, Therap. u. PCI
<b>Arzneistoff Charakt.</b>	Chemie	Natürliches GAG-Gem.	Rekombinant. Protein	Synthetisches Peptid	Synthetisches Arginin-Deriv.
	Antikoagulanzen -Typ	Vielfältige Aktivitäten, AT-vermittelte aXa-Aktiv.	Bivalenter, irreversibler direkter Thrombininh.	Bivalenter, reversibler direkter Thrombininh.	Univalent, reversibler direkter Thrombininh.
	Quantifizierung	aXa-Einheiten /mg	Gravimetrisch (mg)		Gravimetrisch (mg bzw. µg)
<b>Pharmakokinetik</b>	t <sub>max</sub>	4 – 5 h (sc) (aXa-Aktiv.)	Unmittelbar (iv)		

	$t_{\text{steady score}}$	4 – 5 Tage (aXa-Aktiv.)	~ 4 h	n.d.	1 – 2 h
	Terminale HWZ	~ 25 h (aXa-Aktiv.)	~ 80 min	~ 25 min	~ 52 min
	Metabolisierung	Keine Metab. in der Leber	Metabol. in den Nieren	Proteolyse	Metabol. in der Leber
	Exkretion	Zum Teil unverändert im Urin	45 % im Urin (35 % unverändert)	20 % unverändert im Urin	65 % in den Faeces, 22 % im Urin
	Einfluss auf Clearance	Nierenfunkt.	Nierenfunktion Antikörper	Nierenfunkt.	Leberfunktion
<b>Anwend.</b>	Dosierungsreg.	Sehr komplex, aXa-adjustiert	KG-adjustiert, aPTT-adjust.	KG-adjustiert	KG-adjustiert, aPTT-adjust.
	Dosierung lt. Fachinformation	n.d.	0,4 mg/kg iv Bolus 0,15 mg/kg/h	0,75 mg/kg iv Bolus 1,75 mg/kg/h	Kein Bolus 0,12 mg/kg/h = 2 µg/kg/min
	Monitoring	aXa-Aktivität	aPTT (Ziel- Ratio 1,5 – 2,5)	ACT (365 ± 100 Sekunden)	aPTT (Ziel- Ratio 1,5 – 3,0)
	Dosisreduktion lt. Fachinformation	Ggf. bei Nierenfunktions- störungen	KrCl 15 – 60 ml/min: 15 – 50 % KrCl < 15 ml/min: kontraindiziert	KrCl 30 – 59 ml/min: 1,4 mg/kg/h KrCl < 30 ml/min: Kontraind.	Mäßige Leber- Funktionsstör.: 0,5 µg/kg/min Schwere Leberfunktions- stör. kontraind.
	Zu beachten	~ 10 % Kreuzreaktivität Mit HIT-II-AK	Enges therapeutische s Fenster AK-Bild. (40 %) Anaphylaxie (0,01 – 0,1 %)	n.d.	n.d.

Tabelle 6: Antikoagulantien zur Behandlung von HIT-II-Patienten (36)

Um den Rahmen einer solchen Arbeit nicht gänzlich zu überschreiten, sollen weitere eventuell mögliche Nebenwirkungen nur noch aufgelistet werden (30):

- Blutungen
- Osteoporose bei langer Therapiedauer
- reversibler Haarausfall
- allergische Reaktionen (Bsp.: Urtikaria, Rhinitis, Fieber etc.)
- Hyperkaliämie

(durch hohe Dosen Heparin (20 000 IE/Tag) kann die Aldosteronwirkung unterdrückt werden)

### **3.2.2. HEPARINOIDE UND HIRUDIN**

Aufgrund des Umfangs dieser Arbeit und in Berücksichtigung der Kernfrage, werde ich auf diese Substanzgruppen nicht weiter eingehen.

So muss seitens des Lesers um Nachsicht gebeten werden oder auf die angeführte Literatur verwiesen sein, falls das Interesse weiter reicht.

### **3.2.3. DIREKTE FIIA-INHIBITOREN**

Diese Substanzgruppe zählt zu den sogenannten „neuen“ Antikoagulantien.

Obwohl unterschiedliche medikamentöse Möglichkeiten zur Behandlung von thromboembolischen Krankheitsbildern zur Verfügung stehen, stößt man mit den derzeit verwendeten „tragenden Säulen der gerinnungshemmenden Therapie“ immer wieder an seine Grenzen.

Doch genau diese Erkenntnis fordert Forschung und Wissenschaft ihre Bemühungen zur Erforschung neuer Substanzen zu intensivieren.

In der nachfolgenden Tabelle sollen kurz die Einschränkungen der bisher verwendeten Medikamente aufgezeigt werden. Dies führt unweigerlich dazu, Inhalte des nächsten Kapitels – Vitamin-K-Antagonisten – verfrüht aufzugreifen. Dennoch bin ich der Meinung, dass dieses Vorgehen der besseren Verständlichkeit dient.

		Therapeutische Konsequenz
<b>Heparine: Eigenschaften und Wirkung</b>	Indirekte Hemmung von Faktor IIa und Xa	Benötigen Kofaktor (Antithrombin) zur Wirkung; verminderte Wirksamkeit bei Antithrombin-Mangel
	Parenterale Anwendung: UFH: iv und sc; NMH: sc	Vorbehalte der Patienten, im ambulanten Bereich schwierig bis gar nicht einsetzbar (UFH), personalintensiv
	UFH: kurze Halbwertszeit	Anwendung mehrfach täglich oder Dauerinfusion
	UFH: in bestimmten Situationen und bei therapeutischen Indikationen, Monitoring der Gerinnung erforderlich	Personal- und zeitintensiv
	UFH und NMH: Risiko für HIT	Überwachung der Thrombozytenzahl erforderlich
	UFH und NMH: Nebenwirkungen Alopezie, Osteoporose in der Langzeitanwendung	Besondere Vorsicht bei Langzeitanwendung
	NMH: renale Elimination	Besondere Vorsicht b. eingeschränkter Nierenfunkt.
	UFH und NMH: keine Hemmung des fibrin gebundenen Thrombins	Hypothese eines „Thrombin-Rebounds“ nach Absetzen
<b>Nachteile der Vitamin-K- Antagonisten</b>	Hohe Plasmaproteinbindung 98 % Genetisch bedingte Variabilität der Metabolisierung	Große inter- und intraindividuelle Schwankungsbreite der Wirkung, engmaschiges Monitoring (INR) erforderlich
	Enges therapeutisches Fenster	Monitoring, hohes Blutungsrisiko bei Überdos., fehlender therap. Effekt b. Unterdos.
	Interaktion mit einer Vielzahl von Medikamenten (Metabolismus von Zytochrom P <sub>450</sub> abhängig)	Engmaschige Kontrollen und Dosisanpassung bei Änderung der Begleitmedikation
	Interaktion mit Nahrungsmitteln (Vitamin K)	Diätische Einschränkungen, Complianceprobleme
	Enges therapeutisches Fenster	Angaben mit bis zu 40 % aller medikamentenind. Todesfällen in manchen Ländern
	Lange Halbwertszeit	Schlechte Steuerbarkeit, Notwendigkeit für perioperatives Bridging mit Blutungs- und Thromboemboliegefahr
	Latenzzeit bis zur vollen Wirksamkeit: 2 – 7 Tage	Überlappende Therapie mit Heparin notwendig

Tabelle 7: Eigenschaften und Nachteile der Heparine, Nachteile der Vitamin-K-Antagonisten (VKA) sowie therapeutische Konsequenzen (43)

Bei der Entwicklung neuer Antikoagulantien ist man somit immer bemüht, die Schwächen der vorhandenen Substanzen zu minimieren. Um dieses Ziel zu verfolgen, müssen zunächst Eigenschaften eines idealen Gerinnungshemmers definiert werden. Darunter finden Folgende allgemeine Gültigkeit (44):

- Orale und parenterale Anwendbarkeit
- Keine engmaschige Überwachung, individuelle Dosisanpassung
- Weites therapeutisches Fenster
- Geeignete Eliminationshalbwertszeit
- Rascher Wirkungseintritt, rascher Wirkungsverlust
- Minimale Interaktion mit Medikamenten und Nahrungsmitteln
- Geringe Plasmaproteinbindung
- Fähigkeit freie und gebundene Gerinnungsfaktoren zu inhibieren

Auch wenn es bisher noch nicht gelungen ist, ein Medikament mit all diesen Eigenschaften auf den Markt zu bringen, glaubt man, mit den FIIa-Inhibitoren diesem Ziel einen Schritt näher gekommen zu sein (43).

In der genannten Gruppe der direkten Antithrombotika finden vor allem Bivalirudin (Angiox<sup>®</sup>), Argatroban (Argatra<sup>®</sup>) und Dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>) Anwendung. Allem voran, soll ein wesentliches Differenzierungsmerkmal der Thrombininhibitoren erläutert werden. Dabei handelt es sich um die Unterscheidung zwischen monovalenten und bivalenten Hemmstoffen. Monovalente Inhibitoren charakterisieren sich durch die alleinige Bindung an das aktive Zentrum des Thrombins, wodurch die Wechselwirkung mit Fibrin aufrechterhalten bleibt. Bivalente Stoffe hingegen binden sowohl an das aktive Zentrum, als auch an die sogenannte anion binding exosite I (ABE I) oder Fibrinogen-Erkennungsregion (45). Dies bezeichnet ein stark positiv geladenes Areal, welches für die Interaktion mit externen Liganden von enormer Bedeutung ist. ABE I ist nicht nur maßgeblich an der Bindung von Fibrinogen an Thrombin beteiligt, sondern interagiert u.a. auch mit den Thrombinrezeptoren, Thrombomodulin sowie dem C-terminalen Segment des Hirudins bzw. seiner synthetisch hergestellten Analoga. Der Vollständigkeit halber soll erwähnt werden, dass noch ein weiteres stark elektrostatisches Feld existiert. Dies wird als ABE II bezeichnet, und stellt die sogenannte Heparin-Bindungsstelle des Thrombins dar (46). Durch die besagte doppelte Bindung der bivalenten Inhibitoren wird eine höhere Thrombinaffinität, sowie –spezifität erreicht (45). Die treibende Kraft für diese Bindung mit Thrombin stellt die zuvor stattfindende Wechselwirkung mit der

anion binding exosite 1 dar, da diese sekundär die Interaktion mit dem aktiven Zentrum ermöglicht. Die Länge des sogenannten Linkers, jene Sequenz, welche die beiden Anteile der Thrombininhibitoren miteinander verbindet, stellt eine entscheidende Struktur für die effektive Hemmung dar (47).

Im Folgenden sollen die oben genannten Vertreter kurz skizziert werden.

### **3.2.3.1. BIVALIRUDIN (ANGIOX®)**

Bivalirudin stellt ein synthetisch produziertes Peptidanalogen zu Hirudin dar. Als bifunktionaler Thrombininhibitor bindet es reversibel sowohl an das aktive Zentrum des Thrombins, als auch an die ABI I (anion binding exosite) (48). Die molekulare Grundstruktur wird von 20 Aminosäuren gebildet, welche in drei Abschnitte gegliedert werden. Zum einen die N-terminale Aminosäuresequenz Phe-Pro-Arg-Pro, welche mit dem aktiven Zentrum des Thrombins interagiert, weiters das C-terminale Dodekapeptid des Hirudins, welches die Leitstruktur des ABE I darstellt, und somit die Konnexion von Bivalirudin mit Thrombin ermöglicht, und schließlich das die beiden verbindende Glycyltetramer, welches als Linker fungiert (45). Durch die Blockierung der Bindungsstellen ist die Aktivierung von Fibrinogen zu Fibrin unterbunden, und damit der gewünschte Effekt als Antikoagulanzen erreicht. Allerdings ist Thrombin in der Lage, die N-terminale Phe-Pro-Arg-Pro-Sequenz abzuspalten, womit das aktive Zentrum wieder reaktiviert ist. Somit handelt es sich bei Bivalirudin um einen reversiblen Thrombininhibitor. Nachdem auch der ABE I-gebundene Anteil des Wirkstoffes dissoziiert, erhält Thrombin seine ursprüngliche Funktion und Struktur zurück (48). Von zusätzlicher Relevanz sind die Tatsachen, dass Bivalirudin nicht nur freies, sondern auch komplexgebundenes Thrombin inhibieren kann, sowie die fehlende Aktivierung durch den Plättchenfaktor-4. Durch Letztgenanntes besteht keine Gefahr einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (44). Die Elimination dieses Wirkstoffes erfolgt nur in geringem Ausmaß renal, womit es besonders für die Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen, aufgrund guter Steuerbarkeit, an Bedeutung gewinnt. Der Großteil der Exkretion erfolgt durch die proteolytische Spaltung im chiralen Zentrum, und die damit verbundene Eliminierung aus dem Plasma (45). Zudem liegt das Risiko einer Überdosierung aufgrund der geringen Halbwertszeit (23 – 25 Minuten) und der fehlenden Plasmaproteinbindung, in kalkulierbarer Höhe (48).

Für Bivalirudin wurden Studien durchgeführt, welche eine Anwendung in der perkutanen

Koronarintervention, sowie bei akuten Koronarsyndromen ermöglichen sollten. Eine davon ist REPLACE-2, welche den Einsatz in der Katheterintervention untersuchte. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, welche 6010 Patienten, die sich einer akuten oder geplanten Herzkatheteruntersuchung unterzogen, einschloss. Eine Hälfte der Studienpopulation erhielt intravenös Bivalirudin (0,75 mg/kg als Bolus am Beginn der PTCA, und fortführend 1,75 mg/kg pro Stunde über die Dauer der Behandlung) und zusätzlich, wenn von Seiten des Interventionisten als nötig erachtet, Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren verabreicht. Die andere Hälfte wurde mit Heparin (65 U/kg, maximal 7000 U), sowie einer fixen Dosierung eines Glykoproteinrezeptorblockers (Abciximab oder Eptifibatide) behandelt.

In dieser Studie erreichte Bivalirudin eine vergleichbare Effektivität in der Reduktion von Tod, Myokardinfarkt und dringender Revaskularisierung bei wiederum signifikant erniedrigten Blutungskomplikationen (siehe Abb. 4). In einer Langzeitbeobachtung der Studienteilnehmer über 12 Monate zeigte sich eine hochsignifikante Reduktion der Mortalität durch Bivalirudin vor allem für ältere, instabile und niereninsuffiziente Patienten genauso wie für Diabetiker und Personen, die bereits mit einem anderen Antithrombin (UFH, LMWH) vorbehandelt wurden (49).

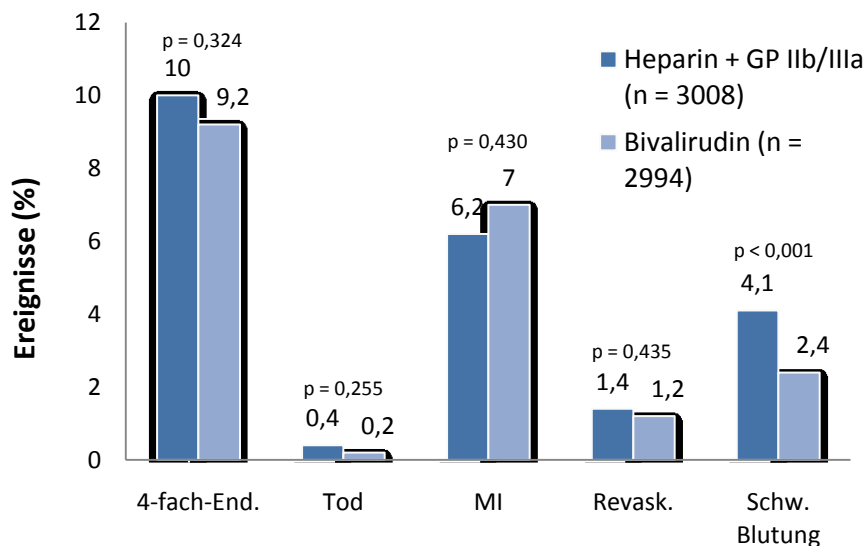


Abbildung 4: Ergebnisse der REPLACE-Studie modifiziert nach Lincoff et al. (49)

Desweiteren besitzt die ACUITY-Studie gewisse Relevanz, da sich das Studienkollektiv aus Hochrisikopatienten zusammensetzt.

Hier wurde die Anwendung von Heparin mit einem Glykoproteinrezeptorblocker, Bivalirudin mit einem GP IIb/IIIa-Inhibitor, bzw. Bivalirudin alleine, bei Patienten mit einem akuten

Koronarsyndrom, auf Wirksamkeit und Sicherheit getestet. Als Endpunkte setzte man den Tod, einen Myokardinfarkt oder eine Revaskularisierung einerseits nach 30 Tagen, andererseits nach einem Jahr fest.

Daraus resultierte, dass Bivalirudin in definierter Kombination mit einem Glykoproteinrezeptorblocker weder in Bezug auf das Auftreten des primären Endpunktes (nach 30 Tagen), noch bei der Rate an schweren Blutungen gegenüber Heparin, in Verbindung mit einem GP-IIb/IIIa-Hemmer, einen signifikanten Unterschied erzielen konnte (siehe Abb. 5 und 6). Dennoch zeigte sich in jener Patientenpopulation, der ausschließlich der direkte Thrombininhibitor verabreicht wurde, gegenüber der Kontrollgruppe eine 14 % relative Risikoreduktion des primären Endpunktes (10,1 % vs. 11,7 %), sowie eine annähernde Halbierung der schweren Blutungskomplikationen (3,01 % vs. 5,7 %). Hingegen konnte im 1-Jahres-follow-up im Bezug auf den zusammengesetzten Endpunkt kein Unterschied erkannt werden.

Eine weitere Analyse der Daten, die ihr Augenmerk auf das Auftreten von schweren Blutungskomplikationen lag, zeigte einen deutlichen Zusammenhang dieser, mit einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit ACS innerhalb des ersten Jahres. Der Bezug war besonders beachtlich, wenn der Patient einen Myokardinfarkt erlitten hatte (50).

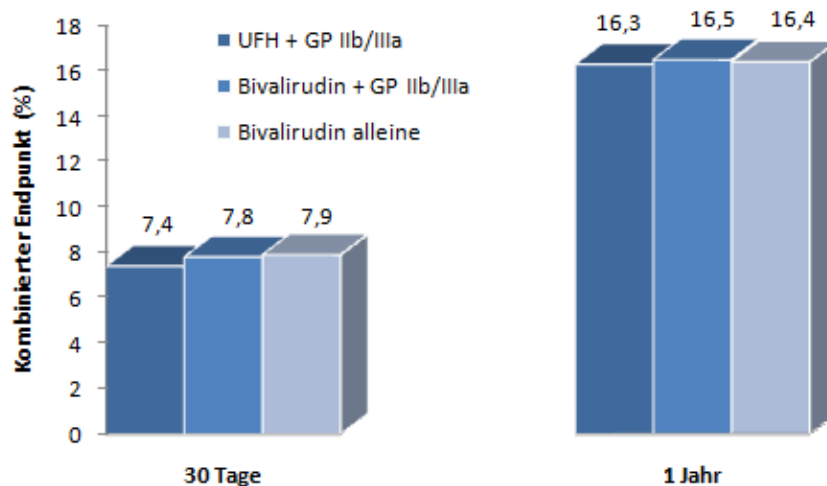


Abbildung 5: Ergebnisse der ACUITY-Studie im Bezug auf den zusammengesetzten Endpunkt modifiziert nach Stone et al. (50)

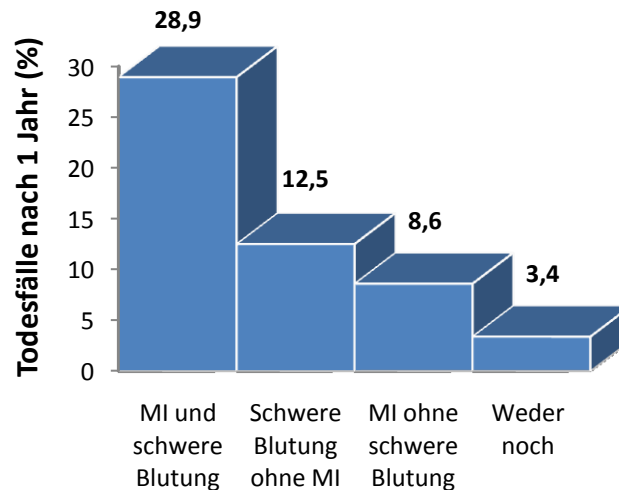


Abbildung 6: Zusammenhang zwischen Blutungskomplikation und Myokardinfarkt auf die Mortalität bezogen modifiziert nach Stone et al. (50)

### 3.2.3.2. ARGATROBAN (ARGATRA®)

Wie bereits erwähnt zählt auch dieser Wirkstoff zur Gruppe der direkten FIIa-Inhibitoren, allerdings unterscheidet Argatroban sich dahingehend von anderen Vertretern, da es als monovalenter Thrombininhibitor vorliegt. Dies bedeutet, Argatroban nutzt ausschließlich das chirale Zentrum, um mit Thrombin einen reversiblen Komplex zu bilden (51). Es sind keine Einschränkungen in Bezug auf freies oder clotgebundenes Thrombin bekannt. Die Verabreichung erfolgt wie bei Bivalirudin intravenös, und führt zu einer 60 % Plasmaproteinbindung. Pharmakokinetisch zeichnet sich dieser monovalente Thrombinhemmer vor allem durch seine kurze Halbwertszeit (45 min), sowie den unkonventionellen Metabolisierungsmechanismus aus. Dabei handelt es sich um einen Abbau in der Leber, welcher vier aktive Metaboliten erzeugt, wobei nur Metabolit 1 in quantifizierbaren Anteilen in Fäzes und Urin nachweisbar ist. Genau genommen werden 60 – 65 % der verabreichten Dosis innerhalb von 48 Stunden über den Stuhl eliminiert. Metabolit 1 besitzt weiterhin antikoagulatorische Wirkung, allerdings im Vergleich zur Muttersubstanz vierfach schwächer ausgeprägt (48). Durch den hepatischen Metabolisierungsweg liegt ein Medikament vor, dessen Einsatz unter anderem bei Patienten mit Niereninsuffizienz möglich ist. Besteht hingegen eine eingeschränkte Leberfunktion, ist eine entsprechende Dosisanpassung, sowie ein adäquates Monitoring essentiell (43). Argatroban wurde 2005 in Deutschland, als auch Österreich, für den Einsatz bei Heparin-induzierter-Thrombozytopenie zugelassen (48).

### **3.2.3.3. XIMELAGATRAN**

Diese Substanz soll ausschließlich zur Vervollständigung angeführt werden.

Als erster Vertreter der oralen Thrombininhibitoren wurde Ximelagatran 2004 erstmals zur thromboembolischen Prophylaxe nach Knie- und Hüftgelenksoperationen in Europa zugelassen (48). Als Prodrug verabreicht, wird es erst in der Leber in seine aktive Form, Melagatran, überführt. Allerdings traten in Langzeitstudien gehäuft hepatotoxische Nebenwirkungen auf, wodurch dieses Medikament 2006 vom Markt genommen werden musste (43).

### **3.2.3.4. DABIGATRAN**

Dabei handelt es sich um einen oralen, monovalenten Thrombininhibitor, dessen Verabreichung als inaktives Prodrug, sogenanntes Dabigatranetexilat, erfolgt. Die metabolisch aktive Substanz unterscheidet sich in ihrer chemischen Struktur von ihrem Vorläufer durch einen Ethylester einerseits, und einen Hexyloxycarbonyl-Bestandteil andererseits. Unspezifische Esterasen katalysieren die Hydrolyse der, in der Prodrug zusätzlich vorhandenen Element (52). Die orale Resorptionsquote liegt bei etwa 7 %, wobei die maximale Plasmakonzentration bereits nach 1,25 bis 1,75 Stunden erreicht wird. Die Plasmaproteinbindung zeigt keine Abhängigkeit von der Substratkonzentration, und wird in der Literatur mit circa 35 % angegeben (48). Ein erwähnenswerter Vorteil dieses FIIa-Inhibitors ist die nahezu vom Cytochrom-P<sub>450</sub>-System unabhängige Metabolisierung. Somit ist ein entscheidender Mechanismus für inter- und intraindividuelle Schwankungen, wie es bei Vitamin-K-Antagonisten aufweisen, nicht vorhanden. Stattdessen wird Dabigatran konjugiert und in überwiegend unveränderter Form renal eliminiert. Die dabei anfallenden Glucuronoide weisen noch existente gerinnungshemmende Wirkung auf. Der Eliminationsvorgang erfordert, im Gegensatz zur raschen Verteilung (innerhalb von zwei Stunden), eine längere Zeitspanne und wurde im Mittel mit ungefähr 8,8 Stunden beobachtet (53). Die Angaben zur terminalen Halbwertszeit variieren je nach Autor zwischen 8 und 17 Stunden (44, 43, 53). Da die Niere als Ausscheidungsorgan (85%) fungiert, muss auch in diesem Fall bei langfristiger Anwendung auf die renale Clearance geachtet werden. Liegen hier Einschränkungen vor, besteht die Möglichkeit zur Kumulation (48).

Dabigatran erhielt im März 2008 die Zulassung zur Prophylaxe venöser Thrombembolien nach Gelenkersatzoperationen (Hüft- und Kniegelenk). Für die genannte Indikation wurde eine Standarddosis von 220 mg einmal täglich empfohlen. Um, wie oben erwähnt, eine

möglich Akkumulation zu verhindern, sollte die Dosierung bei Patienten über 75 Jahren oder bei Nierenfunktionseinschränkungen auf 150 mg einmal täglich reduziert werden. In diesem Zusammenhang zieht es sich zu erwähnen, dass Dabigatran ohne Gewichtsadjustierung, und somit in fixer Dosierung, verabreicht werden kann (48).

Entscheidende Ergebnisse zur Dosisfindung listet die BISTRO II Studie auf, die im Folgenden kurz umrissen werden soll. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, die in 60 europäischen und zwei südafrikanischen Zentren durchgeführt wurde. Das Studienkollektiv umfasste 1973 Patienten die sich entweder einer Knie- oder Hüftgelenkersatzoperation unterzogen. Sie wurden einer von fünf Gruppen, die sich in ihrer Tagesdosis unterschieden (2 x 50 mg, 2 x 150 mg, 1 x 300 mg, 2 x 225 mg Dabigatran p.o. bzw. 1 x 40 mg Enoxaparin s.c.) zugeordnet. Den Beobachtungszeitraum setzte man mit sechs bis zehn Tagen fest. Als primäre Endpunkte wurden einerseits das Auftreten einer venösen Thrombembolie, einer tiefen Beinvenenthrombose oder einer Pulmonalarterienembolie während der Behandlung definiert, andererseits die Komplikation Blutung charakterisiert. Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die Inzidenz venöser Thrombembolien oberhalb der Tagesdosis von 50 mg Dabigatran abnahm. Besonders im höheren Dosisbereich fand sich eine stärkere Effektivität als unter Enoxaparin. Dabigatran-Dosen über 300 mg/Tag waren jedoch mit einem höheren Blutungsrisiko assoziiert (54).

Desweiteren existiert ein globales Studienprogramm, RE-VOLUTION genannt, dessen Ziel es ist, das therapeutische Potenzial dieses Antithrombotikums in verschiedenen Indikationen bei mehr als 38 000 Patienten klinisch zu prüfen (55). Die wichtigsten Eckpunkte einzelner Studien sollen im Anschluss kurz aufgelistet werden.

<b>Studiename</b>	<b>RE-NOVATE (Europa)</b>	<b>RE-MODEL (Europa)</b>	<b>RE-MOBILIZE (Nordamerika)</b>
<i>Studienmedikament</i>	Dabigatran (150 mg oder 220 mg einmal täglich)		
<i>Erstdosis</i>	Im Anschluss an den operativen Eingriff		
<i>Behandlungsdauer</i>	28 – 35 Tage	6 – 10 Tage	12 – 15 Tage
<i>Vergleichssubstanz</i>	Enoxaparin (30 mg zweimal täglich)		
<i>Erstdosis (d. Vergleichssubstanz)</i>	Vor dem Eingriff		Nach der Operation
<i>Behandlungsdauer</i>	28 – 35 Tage	6 – 10 Tage	12 – 15 Tage
<i>Studiengruppen</i>	Drei		
<i>Mittleres Alter (in Jahren)</i>	64	68	66
<i>Anteil der weiblichen Studienteilnehmer (%)</i>	56	66	58
<i>Anzahl d. rand. Patienten</i>	3494	2101	2615
<i>Follow-up Dauer</i>	90 d		

Indikation	Hüftgelenkersatz	Kniegelenkersatz	
<i>Ergebnisse in Bezug zur Effektivität (Studienpopulation vs. Kontrollgruppe)</i>	6,0 % (220 mg) 8,6 % (150 mg) vs. 6,7 %	36,4 % (220 mg) 40,5 % (150 mg) vs. 37,7 %	31,1 % (220 mg) 33,7 % (150 mg) vs. 25,3 %
<i>Ergebnisse in Bezug zur Sicherheit (Studienpopulation vs. Kontrollgruppe)</i>	2,0 % (220 mg) 1,3 % (150 mg) vs. 1,6 %	1,5 % (220 mg) 1,3 % (150 mg) vs. 1,3 %	0,6 % (220 mg) 0,6 % (220 mg) vs. 1,4 %

Als primärer Endpunkt wurden einerseits Tod, tiefe Venenthrombosen, sowie Pulmonalarterienembolien definiert, andererseits ausgeprägte Blutungen festgelegt.

Tabelle 8: Klinische Phase-III Studien zu Dabigatran (56)

Zusammenfassend kann man festhalten, dass die Gesamtergebnisse in allen Studiengruppen ähnlich aussahen. Sowohl die Anzahl der Gesamttereignisrate, als auch das Auftreten von Blutungskomplikationen zeigte keine nennenswerten Unterschiede in der Anwendung von Dabigatran bzw. Enoxaparin. Demnach ist Dabigatran bei Patienten, die sich einem elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatz unterziehen müssen zur primären Thrombose-Prävention ebenso wirksam wie Enoxaparin (57, 58).

Obwohl bereits zahlreiche Studien zu Dabigatran angeführt wurden, erachte ich es dennoch für notwendig die RE-LY-Studie näher zu beleuchten. Dieses Schlagwort repräsentiert die weltweit bisher größte Endpunktstudie zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern. Sie inkludiert 18.113 Patienten mit Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren Risikofaktor, aus 44 Ländern. Über 20 – 24 Monate wurden zwei unterschiedliche Dosierungen von Dabigatran (150 mg und 110 mg, jeweils zweimal täglich), gegen Warfarin mit einem angestrebten INR-Wert zwischen 2 – 3 getestet. Als primärer Endpunkt definierte man die Parameter Schlaganfälle und systemische Embolien. Die Ergebnisse belegen bei der beschriebenen Studienpopulation eine signifikante Reduktion des Risikos für Insulte und systemische Embolien um 34 % (hazard ratio 0,66), bei einer Dosierung von zweimal 150 mg Dabigatran täglich. Dieses Resultat ist mit einer Überlegenheit des direkten Thrombininhibitors gleichzusetzen ( $p < 0,001$ ) (siehe Abb. 7). Dabei waren die Blutungsraten vergleichbar mit Warfarin (3,11 % vs. 3,36 %), bei der Verabreichung der niedrigeren Dosierung, sogar geringer ausgeprägt (2,71%). Bezüglich der Wirksamkeit ist die geringere Dosis des FIIa-Hemmers mit der Effektivität des Vitamin-K-Antagonisten in Einklang zu bringen. Außerdem kann festgehalten werden, dass die Zahl der hämorrhagischen Schlaganfälle unter beiden Dabigatrandosierungen, unterhalb jener, des Warfarinkollektives

lag. Somit erwies sich das neue Antithrombotikum in beiden Verabreichungsformen gegenüber Warfarin als mindestens gleichwertig.

Allerdings war die Therapie mit Dabigatran mit einem tendenziellen Anstieg von Herzinfarkten assoziiert. Der genaue kausale Zusammenhang ist derzeit noch unklar (59, 60, 56). Somit zeigte die Studie eine wirksame und auch sichere Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten, und bildet die Grundlage für die Zulassung von Dabigatran, welche für die Indikation Vorhofflimmern im ersten Halbjahr 2011 erwartet wird (61).

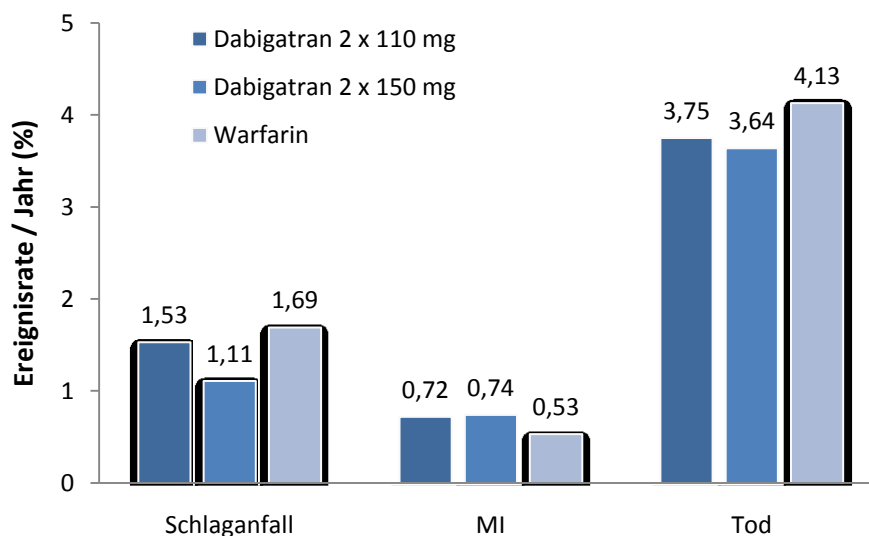


Abbildung 7: Gesamtsterblichkeit und Häufigkeit von Insulten unter Dabigatran vs. Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern modifiziert nach Völler et al. (61)

Sollte der Leser weitere Informationen zur Wirksamkeit bzw. Sicherheit von Dabigatran bei anderen Indikationen benötigen, möchte ich auf die Ergebnisse der RE-COVER-Studie um Schulman S. verweisen (62).

Nachdem mögliche Indikationen dieses monovalenten Thrombininhibitor, und dazu vorhandene Literatur, ausführlich präsentiert wurden, soll ein kurzer Überblick über denkbare Wechselwirkungen und Kontraindikationen dargeboten werden.

In diesem Zusammenhang sind besonders all jene Substanzen zu beachten, welche als Liganden des P-Glykoproteins, eines Plasmacarriers, identifiziert wurden. Im Gegensatz dazu spielt der Cytochrom-P<sub>450</sub>-Mechanismus eine vernachlässigbare Rolle. Bei Chinidin handelt es sich um einen besonders potenten P-Glykoprotein Inhibitor, welcher zur Behandlung cardialer Arrhythmien, sowie zur Therapie der Malaria eingesetzt wird. Durch die ausgeprägte

Konzentrationserhöhung von Dabigatran stellt Chinidin eine der wenigen Kontraindikationen dar. Desweiteren sollte die Tagesdosis von Amiodaron und Verapamil, bei gleichzeitiger Verabreichung des FIIa-Hemmers, an die pharmakokinetischen Gegebenheiten angepasst werden. Neben diesen Antiarrhythmika kann es auch mit den Antibiotika Clarithromycin und Rifampicin zu Wechselwirkungen kommen. Zudem besteht immer wieder ein erhöhtes Blutungsrisiko bei gleichzeitiger Einnahme von NSAR bzw. Antiplättchenhemmern mit antikoagulatorisch wirkenden Substanzen (63).

Neben Chinidin konnten noch einige weitere Kontraindikationen evaluiert werden (64):

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Akute klinisch relevante Blutung
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Organschäden, die das Blutungsrisiko erhöhen
- Spontane oder pharmakologisch bedingte Einschränkungen der Hämostase
- Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Lebererkrankungen, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt
- Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatininclearance < 30 ml/min)

Am Ende der Ausführungen zu dieser Substanz sollen auch die möglichen Nebenwirkungen kurz betitelt werden (64):

Sehr häufig (> 10 %)

- Blutungen (13,8 %)
- Übelkeit (21 %)
- Erbrechen (17 %)
- Obstipation (13 %)

Häufig (1 – 10 %)

- Anämie
- Hämatome
- Hämaturie
- Knöchelödem
- Magen-Darm-Blutung
- Petechien
- Schlafstörungen

### **3.2.4. DIREKTE FAKTOR XA-INHIBITOREN**

Verschiedene direkte FXa-Inhibitoren befinden sich an unterschiedlicher Stelle der klinischen Entwicklung und Prüfung. Ziel ist es, ein in der Langzeit-, als auch Kurzzeitbehandlung anwendbares Medikament zu erlangen, welches zur Prophylaxe und Therapie von thromboembolischen Ereignissen eingesetzt werden kann. Diese Anforderungen werden an nachstehenden Substanzen erprobt (65):

- Apixaban
- Betrixaban
- Edoxaban
- Eribaxaban
- Rivaroxaban
- LY517717
- TAK-442
- YM150

Aufgrund des beschränkten Ausmaßes dieser Arbeit, kann nur auf jene FXa-Inhibitoren eingegangen werden, denen hinreichend Resultate aus Phase-III-Studien zugrunde liegen. Somit sollen Rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>) und Apixaban vertretend erörtert werden.

#### **3.2.4.1. RIVAROXABAN**

Dies ist ein Oxazolidinon-Derivat, welches in seiner Konfiguration als S-Enantiomer eine besonders hohe Selektivität (> 10 000 fach höher als für andere Serinproteasen) für den Gerinnungsfaktor X aufweist (56).

Rivaroxaban bindet, unabhängig von Antithrombin-III, an das aktive Zentrum des Gerinnungsfaktors, und verhindert so jede weitere Interaktion dessen, mit seinem Substrat Prothrombin. Auf diese Weise greift es im Schnittpunkt zwischen intrinsischer und extrinsischer Gerinnungskaskade ein. Im Gegensatz zu Fondaparinux, einem indirekten FXa-Inhibitor, welcher in einem der folgenden Punkte erläutert wird, ist dieses Antithrombotikum nicht nur in der Lage freien und komplexgebundenen Stuart-Power-Faktor (FXa) zu inhibieren, sondern hat zudem die Fähigkeit, mit dem im Prothrombinasekomplex-gebundenen-FXa zu interagieren (65).

Hinsichtlich der Pharmakokinetik zeigt dieser direkte FXa-Inhibitor eine vorhersagbare und dosisproportionale Wirkung. Er wird nach oraler Applikation besonders schnell resorbiert und

erreicht innerhalb von 2 – 4 Stunden seine maximale Konzentration. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei mehr als 80 %, ohne von Nahrungsmitteln beeinflusst zu werden (44). Mit 90 – 95 % liegt eine hohe Plasmaproteinbindung vor, welche in erster Linie durch Albumin gewährleistet wird. Bereits die Plasmahalbwertszeit weist deutliche altersbezogene Differenzen auf. So erhielt man bei jungen, gesunden Probanden einen Wert von neun Stunden, wohingegen bei älteren Personen mit 12 – 13 Stunden zu rechnen ist. Die Beseitigung der antikoagulatorischen Substanz kann auf zwei Wegen erfolgen. Ein Drittel der Dosis wird unverändert renal eliminiert, während die übrigen zwei Drittel metabolisch abgebaut werden. Dafür stehen wiederum drei Arten (CYP 3A4, CYP 2J2 und CYP-unabhängig Mechanismus) zur Verfügung, wobei Rivaroxaban keinen inhibierenden oder induzierenden Einfluss auf die CYP-Isoenzyme nimmt. Der entscheidende Schritt der gesamten Biotransformation liegt in der Oxidation des Morpholinorings bzw. der Hydrolyse der Amidbindung verankert (56). Somit stellt die Ausscheidung einen dualen Mechanismus, renal und hepatisch, dar.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban wurde in der Phase III der klinischen Prüfungen, im sogenannten RECORD-Studienprogramm ausführlich, mit mehr als 12 700 Patienten, getestet. Dieses Studienprogramm enthält vier Untersuchungen, die sich hinsichtlich ihrer Indikation und Dauer unterscheiden. Allen gemeinsam ist die Überprüfung des Wirkstoffes Rivaroxaban in einer Dosierung von 10 mg einmal täglich, beginnend 6 – 8 Stunden nach der Operation. Dem Kontrollkollektiv wurde die Standardtherapie, Enoxaparin einmal täglich 40 mg ab dem Abend vor der Operation in den RECORD 1-3-Studien, bzw. Enoxaparin zweimal täglich 30 mg beginnend 12 – 24 nach der Operation in der RECORD-4-Studie, verabreicht. Erwähnenswertes Merkmal der RECORD-2 Studie ist die unterschiedliche Verabreichungsdauer der zu vergleichenden Medikamente. Das Studienkollektiv erhielt Rivaroxaban für fünf Wochen, während die Kontrollgruppe für 10 – 14 Tage mit Enoxaparin behandelt wurde. Gemeinsames Kriterium aller vier Beobachtungen, ist die Definition der primären Endpunkte. In Bezug auf die Wirkung würden diese durch tiefe Beinvenenthrombosen, Pulmonalarterienembolien oder Tod jeglicher Ursache erreicht. Schwere Blutungen hingegen definieren den Sicherheitsendpunkt (66 - 69).

Die nachfolgende Tabelle soll eine Übersicht über die wichtigsten Eckpunkte des RECORD-Studienprogramms bieten.

	<b>RECORD1</b>	<b>RECORD2</b>	<b>RECORD3</b>	<b>RECORD4</b>
<b>Indikation</b>	Hüftgelenksers.	Hüftgelenksers.	Kniegelenksers.	Kniegelenksers.
<b>Medikation</b>	Enoxaparin/ Rivaroxaban	Enoxaparin/ Rivaroxaban	Enoxaparin/ Rivaroxaban	Enoxaparin/ Rivaroxaban
<b>Patienten- Zahl</b>	4541	2509	2531	3148
<b>Dosierung</b>	40 mg/d Enoxaparin vs. 10 mg/d Rivaroxaban	40 mg/d Enoxaparin vs. 10 mg/d Rivaroxaban	40 mg/d Enoxaparin vs. 10 mg/d Rivaroxaban	30 mg Enoxaparin 2 x tgl. vs. 10 mg/d Rivaroxaban
<b>Therapie- dauer</b>				
<b>Enoxaparin</b>	35 Tage	10 – 14 Tage	10 – 14 Tage	10 – 14 Tage
<b>Rivaroxaban</b>	35 Tage	35 Tage	10 – 14 Tage	10 – 14 Tage
<b>Inzidenz d. thrombemb. Ereignisse</b>	1,1 % vs. 3,7 %	2,0 % vs. 9,3 %	9,6 % vs. 18,9 %	6,9 % vs. 10,1 %
<b>Inzidenz der Blutungsrate</b>	0,3 % vs. 0,1 %	< 0,1 % vs. < 0,1 %	0,6 % vs. 0,5 %	0,7 % vs. 0,3 %

Tabelle 9: Wesentliche Charakteristika des RECORD-Studienprogramms  
modifiziert nach Ufer M; Gassanov et al. (56, 70)

Damit lässt sich festhalten, dass Rivaroxaban das relative Risiko für alle venösen Thrombembolien signifikant (entsprechend der RECORD 1-4 Studien um 70 %, 79 %, 49 % bzw 32 %) reduziert. Die Rate der schwereren Blutungsereignisse war in beiden Populationen vergleichbar (66 - 69).

Insgesamt können die Ergebnisse des RECORD-Studienprogrammes so interpretiert werden, dass der neue FXa-Inhibitor dem primären Wirksamkeitsendpunkt effektiver entgegenwirkt als Enoxaparin, indessen keine signifikante Differenz in der Blutungsrate zu verzeichnen ist (65). Mit Hilfe dieser Daten konnte eine Zulassung des Wirkstoffes zur Prophylaxe venöser Thrombembolien bei Erwachsenen nach geplanten Hüft- oder Kniegelenksoperationen erreicht werden. Dafür wurde eine Dosierung von 10 mg für fünf Wochen bei Hüftoperationen, für zwei Wochen bei Kniegelenkseingriffen empfohlen.

Derzeit wird in weiteren klinischen Studien der Einsatz von Rivaroxaban bei Indikationen wie Vorhofflimmern (ROCKET-AF-Studie) oder nach einem akuten Koronarsyndrom (ATLAS-Studie) geprüft (70).

Trotz der guten Resultate sollte dennoch auf mögliche Kontraindikationen und Wechselwirkungen hingewiesen werden.

Abgesehen von der Einschränkung bei Nierenfunktionsstörungen und der gleichzeitigen Einnahme von Chinidin, entsprechen die Gegenanzeigen von Rivaroxaban jenen, von Dabigatran (64).

Aus diesem Grund werden sie an dieser Stelle nicht eingehender behandelt. Wie bei Dabigatran handelt es sich auch bei Rivaroxaban um ein Substrat des P-Glykoproteins. Deswegen kann es bei gleichzeitiger Einnahme von HIV-Proteaseinhibitoren, Azolantimykotika oder Carbamazepin zu Wechselwirkungen kommen (63). Da auch die Interaktion mit bestimmten Antibiotika oder NSAR jenen von Dabigatran gleicht, wird an die entsprechende Stelle der vorliegenden Arbeit verwiesen.

#### **3.2.4.2. APIXABAN**

Diese Bezeichnung beschreibt einen selektiven direkten FXa-Inhibitor, welcher sich seit Oktober 2007 in Phase III der klinischen Prüfung befindet (43).

Als orales Antithrombotikum weist es eine besonders hohe Affinität zu Faktor X auf, wohingegen seine Anziehungskraft zu Thrombin und Trypsin eher gering ist (71).

Apixaban besitzt, ebenso wie Rivaroxaban, die Fähigkeit mit freiem-, gebundenen- als auch Prothrombinasekomplex assoziiertem Faktor Xa zu interagieren.

Pharmakokinetisch findet sich verglichen mit Rivaroxaban eine geringere orale Bioverfügbarkeit (50 %), allerdings ähnliche Eigenschaften in der Plasmaproteinbindung (87 %) und maximalen Plasmakonzentration (im Mittel etwa 3 Stunden). Die Halbwertszeit liegt bei 8 – 14 Stunden, somit im Mittelfeld der direkten FXa-Inhibitoren. Der genaue Metabolisierungsweg konnte noch nicht identifiziert werden, allerdings scheint aufgrund der fehlenden Wechselwirkung mit dem Cytochrom-P<sub>450</sub>- System, ein geringes Interaktionspotential mit anderen Medikamenten vorzuliegen (61). Für die Elimination existiert ein dualer Mechanismus, sodass etwa 75 % durch die Leber verstoffwechselt und über den Fäzes, 25 % über den Urin ausgeschieden werden (43).

Die Ergebnisse zur Prävention von venösen Thrombembolien aus der ADOPT-Studie, als auch zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern (ARISTOTLE-Studie) sind zu diesem Zeitpunkt noch nicht vorliegend.

### **3.3 INDIREKT WIRKENDE ANTIKOAGULANTIEN**

Als indirekte Antikoagulantien bezeichnet man jene Wirkstoffe, welche die Biosynthese von Gerinnungsfaktoren hemmen, selbst jedoch nicht unmittelbar in den Gerinnungsablauf eingreifen. Bereits synthetisierte Gerinnungsfaktoren werden dabei nicht beeinflusst (30).

Zu dieser Gruppe zählen folgende Substanzen:

- a. Indirekte FXa-Inhibitoren
  - Fondaparinux
  - Idraparinux
- b. Vitamin-K-Antagonisten
  - Phenprocoumon
  - Acenocoumarol
  - Warfarin

Obwohl die Vitamin-K-Antagonisten derzeit unter den indirekt wirkenden Antikoagulantien wesentlich bedeutsamer sind, folgt zunächst die Beschreibung der indirekten FXa-Inhibitoren. Dieses Vorgehen ist durch zwei Überlegungen begründet. Einerseits befassten sich die letzten Seiten mit neuen Antithrombotika, wodurch ein Fortfahren mit neuen Entwicklungen stimmig erscheint. Andererseits nehmen die Vitamin-K-Antagonisten einen besonderen Stellenwert in dieser Arbeit ein, da das in der durchgeführten Studie behandelte Patientengut ausschließlich mit Cumarinen oral antikoaguliert wurde. Demzufolge beschäftigt sich der Inhalt der noch fehlenden Kapitel, uneingeschränkt mit Vitamin-K-Antagonisten.

Ich hoffe durch diese Erläuterungen, dem Leser die Hintergründe meines Vorgehens ausreichend illustriert zu haben.

#### **3.3.1. INDIREKTE FAKTOR Xa-INHIBITOREN**

Da für den Wirkstoff Fondaparinux eine umfangreichere Studienlage gegeben ist, soll dieser, als Vertreter der indirekten FXa-Inhibitoren, näher beschrieben werden.

### 3.3.1.1. FONDAPARINUX

Dabei handelt es sich um ein synthetisches Pentasaccharid, welches eine analoge Sequenz zum Pentasaccharid der Heparine aufweist (44). Diese Gleichartigkeit begründet die stärkere Affinität von Fondaparinux zu Antithrombin, im Vergleich zu nativem Heparin. Die Bindung der beiden Komponenten löst eine Konformationsänderung des Antithrombins aus, wodurch die FXa-Inhibition signifikant gesteigert wird (13). Da ausschließlich die chemische Reaktion mit Faktor X katalysiert wird, und kein Einfluss auf Thrombin genommen wird, spricht man von einem selektiven FXa-Inhibitor (43).

Wesentliche Vorteile bietet das pharmokokinetische Profil. Dabei soll vor allem die 100 % Bioverfügbarkeit nach subkutaner Injektion beachtet werden. Dies, und die Tatsache, dass der Wirkstoff ausschließlich renal, mit einer Halbwertszeit von 17 Stunden, eliminiert wird, erlaubt eine Verabreichung einmal täglich (44, 13).

Darin liegt auch einer der wesentlichen Unterschiede zu Idraparinux. Diese Substanz weist eine noch längere Halbwertszeit auf, wodurch das Verabreichungsintervall auf einmal pro Woche ausgedehnt werden kann. Desweiteren verhindert die geringe Molekülgröße von Fondaparinux eine Komplexbildung mit dem Plättchenfaktor-4, womit gleichzeitig das Auftreten einer HIT unterbunden wird (44).

Die Wirksamkeit entsprechend der verschiedenen Indikationen kann durch zahlreiche Studien untermauert werden. Im Folgenden sollen einige Beispiele genannt werden.

- PENTUA-Dosisfindungsstudie

Diese Studie untersuchte die Effektivität von Fondaparinux im Vergleich zu Enoxaparin, bei Patienten die ein akutes Koronarsyndrom (ausschließlich NSTEMI und instabil Angina pectoris) erlitten. Die Ergebnisse im Bezug auf den primären Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt oder Rezidivischämie am neunten Tag) zeigten keine Unterschiede zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe (72).

- OASIS-5 Studie

Dabei handelt es sich um eine Multicenterstudie, welche mehr als 20.000 Patienten mit NSTEMI inkludiert. Auch in diesem Fall wurde das Studienkollektiv mit Fondaparinux oder Enoxaparin behandelt. Ähnlich der oben genannten Ergebnisse, unterschieden sich die beiden Medikamente in der Rate der primären Endpunkte (Tod, Myokardinfarkt, refraktäre Ischämie am neunten Tag) kaum (5,8 % Fondaparinux vs. 5,7 % Enoxaparin). Zudem konnte die Untersuchung zeigen, dass unter Fondaparinux auch die kombinierten primären Endpunkte nach 30 Tagen und nach sechs Monaten

geringer waren (siehe Abb. 8 und 9). Ursächlich hierfür ist eine signifikant niedrigere Anzahl an Todesfällen (2,9 % vs. 3,5 %).

Desweiteren belegen die erhobenen Daten eine Reduktion von schweren Blutungen unter Fondaparinux (2,2 % vs. 4,1 %) (73)

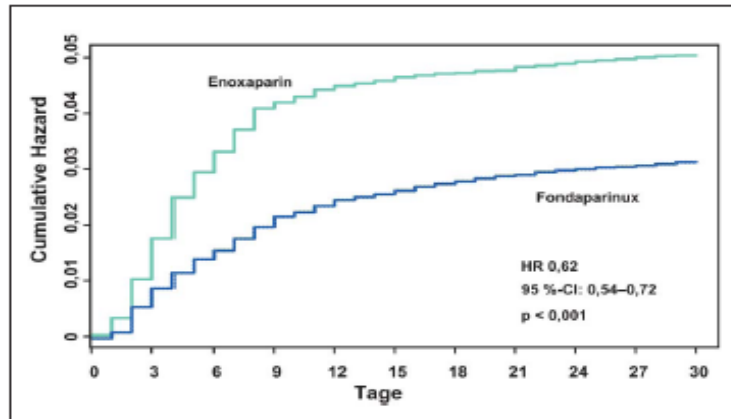
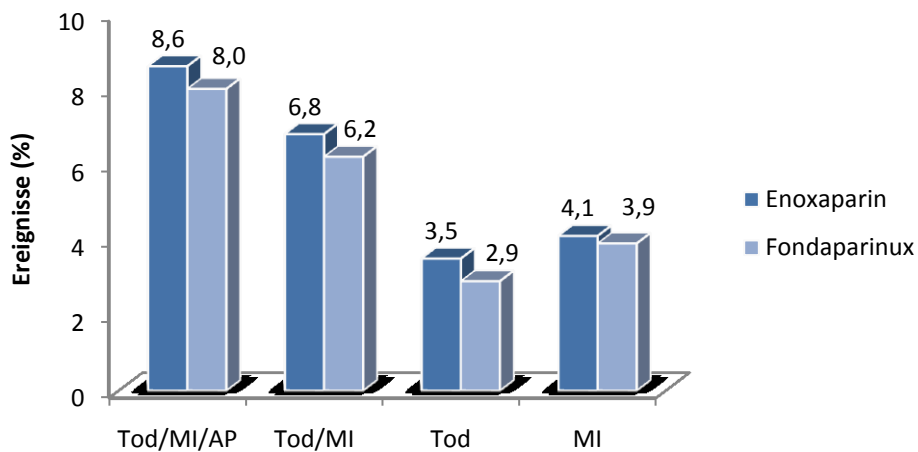


Abbildung 8: Schwere Blutungen in der OASIS-5-Studie (74)

### Ergebnisse nach 30 Tagen



## Ergebnisse nach 180 Tagen

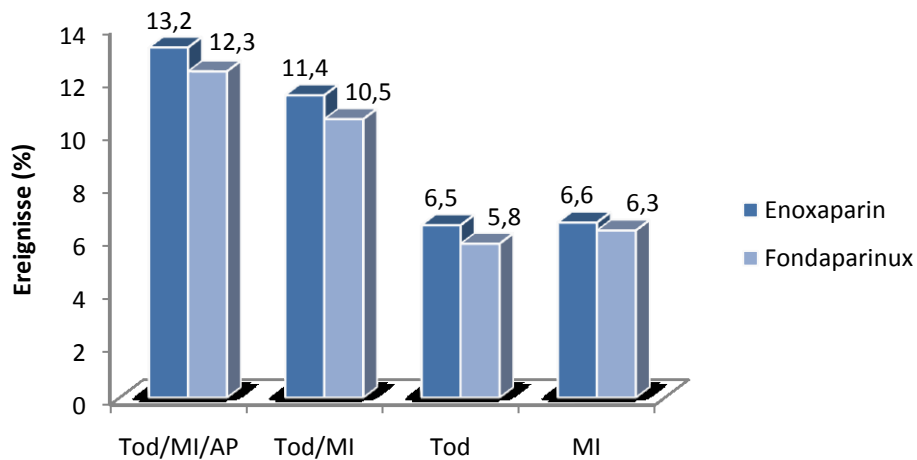


Abbildung 9: Klinisches Outcome der OASIS-5-Studie (Prozentueller Anteil entsprechend der verschiedenen Ereignisse → aufgeschlüsselt) modifiziert nach Höchtl T. (74)

### - MATISSE PE-Studie

In dieser Studie wurden Patienten mit einer pulmonalen Embolie entweder zur Interventionsgruppe (Fondaparinux) oder Kontrollgruppe (unfraktioniertes Heparin) randomisiert. Beide Medikamente wurden für mindestens fünf Tage bzw. bis zum Erzielen des idealen INR-Wertes verabreicht. Auch hier zeigte sich, dass der FXa-Inhibitor dem gebräuchlichen Heparin, weder in Effektivität, noch in Sicherheit unterlegen ist (75).

### 3.3.2. VITAMIN-K-ANTAGONISTEN

Entdeckt wurde die Wirkung der Cumarinderivate erstmals im Jahre 1922 in Nordamerika. Bei Rindern traten nach dem Verzehr von verdorbenem Klee verstärkt Blutungen auf. Als Ursache konnten Dicumarol und andere Stoffe mit Vitamin-K-antagonistischen Eigenschaften aus dem Futter isoliert werden (14, 30).

Therapeutisch sind vor allem nachstehende Präparate im Gebrauch (4, 5):

- Phenprocoumon (Marcoumar<sup>®</sup>)  
Mittel der Wahl in europäischen Ländern
- Acenocoumarol (Sintrom<sup>®</sup>)  
Anwendung fast ausschließlich in Europa
- Warfarin (Coumadin<sup>®</sup>)  
Verwendung in Nordamerika, Skandinavien, Großbritannien  
Stellt gleichzeitig das weltweit am häufigsten eingesetzte Cumarinderivat dar.

Chemisch handelt es sich bei den Cumarinen um Derivate des 4-Hydroxy-Cumarins. Diese Derivate sind schwache Säuren mit einer Dissoziationskonstante von 4,2 (Phenprocoumon) bzw. 5,0 (Warfarin und Acenocoumarol). Ihr Molekulargewicht reicht von 280,3 (Phenprocoumon) über 308,3 (Warfarin) bis hin zu 353,3 (Acenocoumarol) Dalton (5). Eine besondere Stellung in der chemischen Struktur nimmt die freie Hydroxylgruppe in Position 4 des Cumaringerüsts ein, denn die antikoagulatorische Wirkung ist an diese funktionelle Einheit gebunden (30).

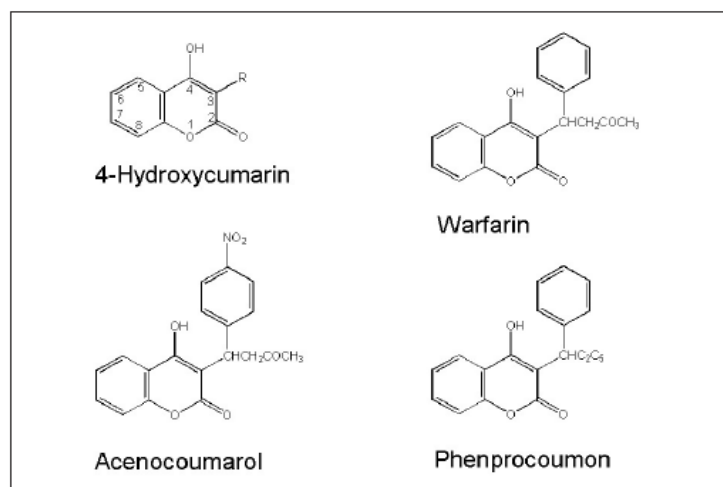


Abbildung 10: Chemische Struktur von Cumarinderivaten (4)

Jeder der genannten Stoffe kommt aufgrund des chiralen Zentrums in zwei verschiedenen Enantiomeren vor. Dabei unterscheidet man die S-Form, welche eine zwei- bis fünfmal stärkere antikoagulatorische Wirkung aufweist, von der R-Form. Klinische Anwendung findet ein sog. Racemate, d.h. eine Mischung der beiden Enantiomere im Verhältnis 50:50 (5).

### Wirkmechanismus

Vitamin-K-Antagonisten intervenieren in der postribosomalen Vitamin-K-abhängigen Biosynthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X sowie der Proteine C und S. Die eben genannten Enzyme werden in der Leber als inkomplette Vorstufen gebildet, da ihnen in dieser Zustandsform am N-terminalen Ende der  $\gamma$ -carboxylierte Glutamatrest fehlt. Dieser ist jedoch für die Bindung von Calciumionen notwendig, welche wiederum essentiell für die Wechselwirkungen mit der Phospholipidoberfläche sind. Damit finden die Gerinnungsfaktoren im aktivierten Komplex keine Verankerung, womit eine Gerinnselbildung ausbleibt, oder zumindest vermindert wird (30).

Vitamin-K-Antagonisten agieren somit als kompetitive Inhibitoren, da sie die Vitamin-K-Epoxid-Reduktase und die Vitamin-K-Reduktase hemmen (7).

Der Zyklus findet im endoplasmatischen Retikulum seinen Anfang, in welchem Vitamin K in seine aktive Form, dem Vitamin-K-Hydrochinon, überführt wird. Damit steht es als Cofaktor der  $\gamma$ -Glutamylcarboxylase zur Verfügung. Bei der anschließenden Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren, entsteht unter Verbrauch von Sauerstoff und Kohlendioxid, Vitamin-K-Epoxid. Dieses wird zunächst zu Vitamin K reduziert, um anschließend für die Konversion, durch die Vitamin-K-Reduktase, in die Naphthohydrochinonform zur Verfügung zu stehen (76).

Durch die Cumarine wird der Zyklus unterbrochen, wodurch es zu einer Kumulation des Epoxids kommt. Dies bedeutet gleichzeitig einen Verlust des Coenzym, weswegen die Leber nur noch Proenzyme, ohne die wichtigen Glutamatreste synthetisieren kann (30).



## Pharmakokinetik

Die drei genannten Derivate der Vitamin-K-Antagonisten unterscheiden sich nicht in ihrer Wirkungsweise, jedoch in ihrer Pharmakokinetik (35).

Dennoch können einige allgemein gültige Richtlinien festgehalten werden.

Cumarine werden enteral fast vollständig resorbiert. Damit ist die orale Anwendung die ideale Darreichungsform. Weiters weisen Warfarin, Phenprocoumon, als auch Acenocoumarol eine besonders hohe Proteinbindung auf, wodurch nur etwa 1 % der Substanz in seiner aktiven Form existiert.

Dies stellt gleichzeitig einen bedeutenden Nachteil dar. Denn vor allem durch Komediaktionen kann es zu Verdrängung der Vitamin-K-Antagonisten aus der Plasmaeiweißbindung kommen. Dadurch kann sich die Konzentration des freien Wirkstoffanteils erheblich verändern, und deutliche Schwankungen des Wirkspiegels nach sich ziehen (13).

Entscheidend für den Wirkungseintritt und die Wirkungsdauer ist die Cumarinkonzentration in den Hepatozyten. Prinzipiell sollte bei der Dosierung des Medikaments streng individuell vorgegangen werden. D.h. jeder Patient muss, vor allem zur Dosisfindung, engmaschig durch Laborkontrollen überwacht werden. Dennoch können in der Einstellungsphase einige Grundsätze angewandt werden. *„Erhält der Patient Phenprocoumon, nimmt er am ersten Tag 3 x 3 mg, am zweiten Tag 2 x 3mg und am dritten Tag 1 x 3 mg.“*

Das weitere Vorgehen wird durch die laborchemischen Untersuchungen bestimmt. Ein ähnliches Schema existiert auch für Warfarin, jedoch mit einer Einzeldosis von 5 mg (14).

Ungeachtet dieser Empfehlung, gibt es mehrere Autoren, die in ihren Arbeiten eine Loadingdosis für Warfarin und Acenocoumerol als unnötig erachten. In diesem Zusammenhang sei die Publikation „Pharmacology and Management of the Vitamin-K-Antagonists“ von Ansell J. et al. (78), sowie der Forschungsbericht „Initialphase der oralen Antikoagulantientherapie: Vergleich verschiedener Dosierungen von Warfarin und Phenprocoumon“ von Kemkes-Matthes B. et al. (79) zu erwähnen.

Im Bezug auf die Erhaltungsdosen werden nachstehende Dosierungen befürwortet (30):

- Phenprocoumon                      1,5 – 3 mg
- Warfarin                                5,0 – 10 mg
- Acenocoumarol                      2,0 – 12 mg

Ein weiteres wichtiges Kapitel der Pharmakokinetik stellt die Metabolisierung und Exkretion der verschiedenen Substanzen dar. Der biochemische Um- bzw. Abbau der Cumarinderivate

lässt sich in zwei Phasen untergliedern. In der Phase I werden die Vitamin-K-Antagonisten durch Monooxygenasen hydroxyliert. In diesem Zusammenhang spielen die Cytochrome eine entscheidende Rolle, auf welche in einem der kommenden Abschnitte noch näher eingegangen wird. Dennoch sollen einige Punkte bereits jetzt behandelt werden. Die Biotransformation von Warfarin und Acenocoumarol erfolgt hauptsächlich über das CYP 2C9 des Cytochrom-P<sub>450</sub>-Komplexes. Phenprocoumon wird zu einem geringeren Anteil durch dieses Enzym metabolisiert, da dafür, sowie für das R-Enantiomer von Warfarin, ein weiterer Weg über CYP 3A4 zur Verfügung steht. Phase II umfasst die Glucuronidierung und Sulfatierung der Cumarinderivate (5).

Die so entstandenen Metaboliten werden zum Teil renal, zum Teil biliär ausgeschieden, wobei festzuhalten ist, dass Phenprocoumon einem enterohepatischen Kreislauf unterliegt (30).

Die nachfolgende Tabelle soll nun die pharmakokinetischen Eigenschaften der gebräuchlichsten Vitamin-K-Antagonisten gegenüberstellen, und gleichzeitig nennenswerte Divergenzen hervorheben.

<b>Eigenschaften</b>	<b>Phenprocoumon</b>	<b>Acenocoumarol</b>	<b>Warfarin</b>
Halbwertszeit	144 (65 – 170 ) h	11 h	40 (36 – 42) h
Bioverfügbarkeit	90 %	60 %	100 %
Freie Plasmakonzentration	1,0 %	1,3 %	< 1 %
Elimination	40 % unverändert 60 % Hydroxylierung durch Cytochrom P <sub>450</sub> (CYP2C9, CYP3A4)	Hydroxylierung durch Cytochrom P <sub>450</sub> (CYP2C9)	Hydroxylierung durch Cytochrom P <sub>450</sub> (CYP)
Ausscheidung	Renal und biliär	Renal und biliär	Renal und Biliär
Zeit bis zum Wirkungseintritt Wirkungsabklingen	2 – 4 Tage 7 – 14 Tage	1 Tag 2 Tage	1,5 – 3 Tage 3 – 5 Tage

Tabelle 10: Eigenschaften der Cumarinderivate (4)

## Einflussfaktoren

Ein bedeutender Nachteil der Vitamin-K-Antagonisten stellt die hohe Variabilität des Cumarinmetabolismus, und die damit verbundene inter- und intraindividuelle Schwankung dar (5).

Einige Faktoren konnten als Ursache für diese Fluktuation identifiziert werden:

- a) Zusätzlicher Vitamin-K-Mangel oder veränderte Verfügbarkeit von Vitamin K durch Modifikation der Ernährungsgewohnheiten (80).
- b) Erkrankungen, die zu einer Veränderung der Vitamin-K-Resorption führen, oder die Leberfunktion bzw. die Synthese des Prothrombinkomplexes mindern wie beispielsweise Schilddrüsenfunktionsstörungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes etc. (80)
- c) Alter  
Mit zunehmendem Alter vermindert sich der Bedarf an Cumarinderivaten, da die Konzentration der Gerinnungsfaktoren, sowie des Plasmaproteins Albumin, bei älteren Patienten geringer ist, als bei Jüngeren (81).
- d) Interaktionspotenzial mit anderen Medikamenten und Nahrungsmitteln (78)
- e) Variabilität in Bezug auf die Bedarfsdosis, unter anderem aufgrund genetischer Varianten (78, 82)

Diese, und andere bisher noch nicht vollständig geklärte Ursachen, sind für die schmale therapeutische Breite der Vitamin-K-Antagonisten verantwortlich. Damit dennoch ein sicherer Einsatz der Cumarine gewährleistet werden kann, ist ein gutes Verständnis ihrer Pharmakokinetik und –dynamik von Seiten des Arztes, sowie eine gute Kommunikationsbasis mit dem Patienten von Nöten (78).

## Pharmakogenetik

Im Folgenden möchte ich kurz auf einige genetische Polymorphismen im Zusammenhang mit indirekten Antikoagulanzen eingehen, da sie die Pharmakokinetik und –dynamik der Substanzen entscheidend beeinflussen (83).

## Cytochrom-P<sub>450</sub>-System

Dabei handelt es sich um einen Sammelbegriff für Enzyme, welche in den Membranen der Mitochondrien und im endoplasmatischen Retikulum von Darm, Leber und Lunge vorkommen. Im Stoffwechsel fungieren diese Proteine als Monooxygenasen, d.h. sie spalten molekularen Sauerstoff, wobei sie ein Sauerstoffatom auf das Endprodukt, das andere auf Wasserstoff übertragen.

Im menschlichen Stoffwechsel wurden bisher 20 verschiedene Isoenzyme dekodiert, von denen vor allem die Genfamilien CYP 1, 2 und 3 Schlüsselrollen im Arzneimittelmetabolismus einnehmen. Sie sind von entscheidender Bedeutung, da die Enzyme von verschiedenen Stoffen inhibiert, oder auch induziert werden können. Dies ermöglicht verschiedene Varianten der Arzneimittelwirkung, sowohl Abschwächung, als auch Verstärkung (29).

Im Bezug auf orale Antikoagulanzen nehmen die CYP 2C Gene eine bedeutende Position ein, da die genannten Isoenzyme für Vitamin-K-Antagonisten die höchste Substratspezifität aufweisen (29). Diese Selektivität konnte man, entsprechend der Enantiomere und ihrer Metaboliten, noch exakter differenzieren.

Damit erhielt man gleichzeitig genauere Kenntnisse zur Halbwertszeit der Präparate.

Enantiomer	Hydroxylierungsprodukte	Cytochrom-Isoenzyme	Halbwertszeit
(S)-Warfarin	4'-OH	2C8, 2C19	24 - 33 h
	6-OH	2C9	
	7-OH	2C9	
(R)-Warfarin	4'-OH	2C8, 2C19	35 – 58 h
	6-OH	1A2, 2C19	
	7-OH	1A2, 2C8	
	8-OH	1A2, 2C19	
	10-OH	3A4	
(S)-Phenprocoumon	4'-OH	2C8, 2C9, 3A4	110 – 130 h
	6-OH	2C9 (60 %), 3A4	
	7-OH	2C9 (65 %), 3A4	
(R)-Phenprocoumon	4'-OH	3A4	110 – 125 h
	6-OH	2C9 (50 %), 3A4	
	7-OH	2C9 (50 %), 3A4	
(S)-Acenocoumarol	6-OH	2C9	

	7-OH	2C9	
	8-OH	2C9	
			1,8 h
(R)-Acenocoumarol	6-OH	2C9	
	7-OH	2C9 (50 %), 1A2, 2C19	
	8-OH	2C9, 2C19	
			6,6 h

Tabelle 11: Cytochrom-P<sub>450</sub>-Spezifität für Warfarin, Phenprocoumon und Acenocoumarol modifiziert nach Ufer M; Thijssen HH. et al. (5, 84)

Wie in der Tabelle ersichtlich, kommt vor allem dem Cytochrom-P<sub>450</sub> 2C9 eine besondere Bedeutung zu. Es ist Teil eines Genclusters, der auf dem Chromosom 10 lokalisiert ist (85).

Im Moment sind sechs verschiedene Alleltypen (CYP2C9\*1,\*2,\*3,\*4,\*5,\*6), dieses Isoenzym bekannt, allerdings wurden die letzten drei bisher kaum erforscht (86).

Im Gegensatz dazu, hat sich die Wissenschaft bereits sehr intensiv mit den Genotypen CYP2C9\*2/\*3 befasst. Dadurch ist es möglich, das Auftreten der Genveränderungen global zu verfolgen, wodurch sich eine Prävalenz von 11 % für CYP 2C9\*2 und 9 % für CYP 2C9\*3 in der europäischen Bevölkerung nachweisen ließ (87).

Die folgende Grafik soll einen Überblick der globalen Verteilung ermöglichen.



Abbildung 12: Globale Verbreitung der CYP 2C9\*2/\*3 Varianten (87)

(a) CYP 2C9\*2 (b) CYP 2C9\*3

Die Häufigkeiten wurden in Prozentzahlen angegeben.

Die Allelvarianten CYP 2C9\*2/\*3 entstehen durch Punktmutationen, die zu einem Aminosäureaustausch führen, wodurch sie sich vom sogenannten Wildtyp CYP 2C9\*1 unterscheiden. Im Falle von CYP 2C9\*2 wurde Arginin an Position 144 durch Cystin, bei

CYP 2C9\*3 Isoleucin an Position 359 durch Leucin ersetzt (88). Beide Polymorphismen verlangsamen den Cumarinabbau, wobei Phenprocoumon in geringerem Ausmaß betroffen ist, da bei dieser Substanz noch weitere Cytchrom-P<sub>450</sub> Isoenzyme an der Katalyse der Metabolisierung beteiligt sind (5, 82). Bezogen auf die Aktivität wird der Wildtyp einer normalen Enzymfunktion gleichgesetzt, wohingegen die homozygote Form der CYP 2C9\*2 Mutation nur eine Effektivität von 12 % aufweist. Eine noch geringere Umsatzrate (5 %) liegt bei homozygoten CYP 2C9\*3 Merkmalsträgern vor. Aus diesem Grund können, von der Enzymveränderung betroffene Patienten, auch als „langsame Metabolisierer“ bezeichnet werden (siehe Abb. 13). Existiert die Variation in heterozygoter Form, sind die Auswirkungen auf die Enzymaktivität geringer (82, 89). Durch die signifikante Abnahme der Substratmetabolisierungsrate erreichen betroffene Patienten bereits durch geringere Cumarindosen den angestrebten therapeutischen Bereich (90). Dieser Sachverhalt konnte auch durch die Arbeiten der Gruppe um Verstuyft C., sowie Aithal G. bestätigt werden.

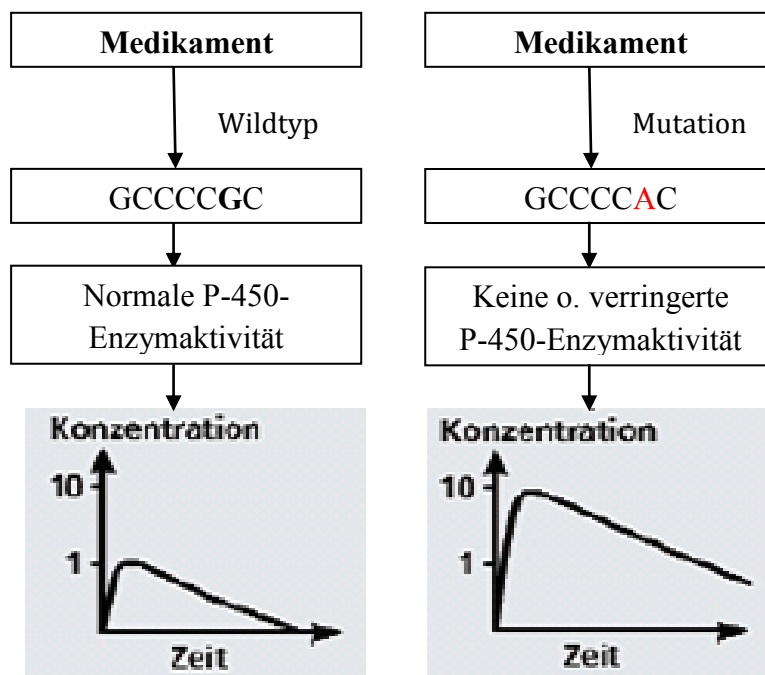


Abbildung 13: Konzentrationsschwankungen unter normaler und veränderter Enzymaktivität modifiziert nach Schwab et al. (85)

Desweiteren berichten Aithal et al. in ihrer Arbeit über gehäufte Probleme der „langsam Metabolisierer“ während der Einstellungsphase (82).

Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass Allelvarianten gegenüber dem Wildtypträger ein erhöhtes Risiko für lebensbedrohliche Blutungskomplikationen aufweisen. Die Studie um

Higashi ergab eine hazard ratio (HR) von 2,39 (95 % CI: 1,48 – 4,86) für lebensbedrohliche Blutungszwischenfälle, sowie eine HR von 3,94 (95 % CI: 1,29 – 12,06) für ein erhöhtes Blutungsrisiko während der Einstellungsphase bei Mutationsträgern (91).

### Vitamin K Epoxid Reduktase

Neben den CYP-Polymorphismen kann die unterschiedliche Wirkung, Nebenwirkung und Intensität eines Medikamentes trotz gleicher Dosierung, auch in einer Mutation der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase begründet sein. Dabei handelt es sich um das geschwindigkeitsbestimmende Schlüsselenzym im Vitamin-K-Zyklus, welches für die Rückgewinnung des reduzierten Cofaktors unerlässlich ist (92).

Das dafür codierende Gen ist am kurzen Arm des Chromosom 16 lokalisiert, und besteht aus 163 Aminosäuren (93).

Kommt es zu Punktmutationen in dieser Sequenz, entstehen Genvarianten, welche für eine partielle oder totale Cumarinresistenz und –sensitivität verantwortlich sind (94).

Dies wurde erstmals 2004 von Rost S. et al. beschrieben. Dazu analysierte er die DNA von vier unabhängigen Familien, deren Mitglieder eine Resistenz auf Warfarin aufwiesen. Bei den Untersuchungen der Arbeitsgruppe zeigte sich ein Austausch von Aminosäuren an Position 29 (Val/Leu), 45 (Val/Ala), 58 (Arg/Gly) und 128 (Leu/Arg) (95).

Schließlich ist es Forschern gelungen diese Punktmutationen, bestimmten funktionellen VKORC1-Genvarianten, sogenannte Haplotypen, zuzuordnen. In der Literatur finden sich hierzu unterschiedliche Angaben. Stehle et al. spricht von vier Haupttypen, während die Arbeit von Geisen et al. über drei große Gruppen berichtet. Nach Durchsicht vieler Quellen kann dies so aufgefasst werden, dass Stehle den Wildtyp (VKORC 1\*1) in die Klassifizierung miteinschließt. Unabhängig von dieser Diskrepanz können die drei Hauptgruppen (ohne Wildtyp) durch acht hinzukommende Polymorphismen noch weiter aufgegliedert werden. Somit kann unter Berücksichtigung, dass diese Punktmutationen eine Gesamtprävalenz von ungefähr 1 % aufweisen, folgende Verteilung angenommen werden (96):

- VKORC 1\*2A            12 %
- VKORC 1\*2B            30 %
- VKORC 1\*3A            27 %
- VKORC 1\*3B            9 %
- VKORC 1\*3C            1 %
- VKORC 1\*3D            1 %

- VKORC 1\*3E            1 %
- VKORC 1\*3F           < 1 %
- VKORC 1\*4A           19 %
- VKORC 1\*4B           1 %

Desweiteren zeigte sich eine ethnische Differenz der Polymorphismen. Während bei Europäern vor allem die Varianten VKORC 1\*1 und VKORC 1\*3 (zu 31 % bzw. 43 %) auftreten, dominiert bei der chinesischen Bevölkerung eindeutig der Haplotyp VKORC 1\*2 (rund 95 %). Afrikaner hingegen stellen eine sehr gemischte Population dar (96, 93).

Diese Divergenzen sollen mit der nachfolgenden Grafik verdeutlicht werden.

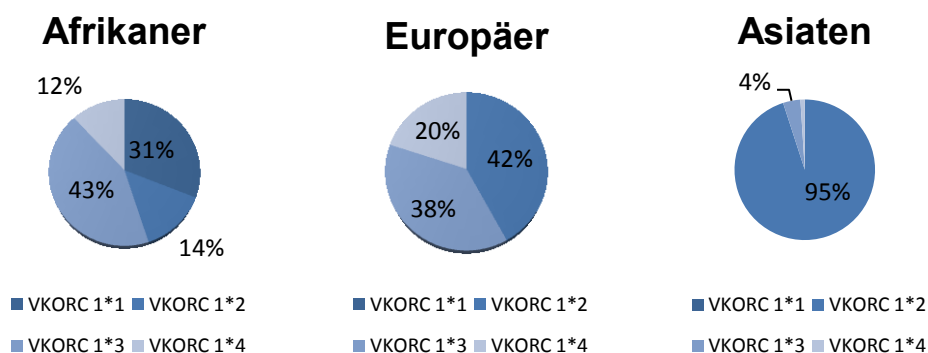


Abbildung 14: Haplotypen nach ihrer ethnischen Verteilung modifiziert nach Geisen et al. (96)

Durch die Kenntnis der Genvarianten ist es möglich, zwischen „Low-dose“ und „High-dose“ Haplotypen zu unterscheiden.

Die VKORC1\*2 Mutation ist in der Promotorregion des Gens lokalisiert, und korreliert mit einer niedrigen Cumarindosis. Dies bedeutet gleichzeitig, dass die Sensitivität für Vitamin-K-Antagonisten beim Vorliegen dieses homozygoten Haplotyps besonders hoch ist (93 %).

Damit wird die klinische Erfahrung, dass Patienten asiatischer Herkunft unter sehr geringen Dosen von indirekten Antikoagulantien einen therapeutischen INR-Wert erreichen, untermauert. Im Gegensatz dazu, benötigen Patienten mit einem VKORC1\*3 oder VKORC1\*4 Polymorphismus besonders hohe Cumarindosen, um den angestrebten Bereich zu erzielen. In solchen Fällen wird häufig von Cumarinresistenz gesprochen (96, 97).

Damit wird verdeutlicht, dass neben den bekannten Faktoren (Lebensalter, Geschlecht und Körpergewicht) auch die eben genannten pharmakogenetischen Unterschiede bei der

Entwicklung neuer Dosisalgorithmen einbezogen werden sollten. Eine sogenannte Genotyp-abhängige Dosierung würde durch bedarfsgerechte und individuelle Adaptation zu einer signifikanten Reduktion von Komplikationen, vor allem in der Initialphase, beitragen (94).

### Indikation

Da in der durchgeführten Studie ausschließlich Vitamin-K-Antagonisten zur Antikoagulation eingesetzt wurden, werden die Indikationen, sowie die Kontraindikationen in einem der nächsten Punkte ausführlich behandelt. Ich ersuche die Leser diese Verzögerung zu entschuldigen.

### Unerwünschte Wirkungen

Zu den gefürchtetsten Nebenwirkungen zählen auch in dieser Substanzgruppe spontan auftretende Blutungen. Ein besonderes Augenmerk muss hier auf die intrazerebrale Manifestation gerichtet werden. Auer J. et al. berichten über „eine Prävalenz von 0,2 - 0,5 Ereignissen pro 100 Patientenjahren und einer Mortalität von bis zu 70 – 80 %“ (13). Prinzipiell kann jedoch festgehalten werden, dass Blutungen in jeder Lokalisation und in jedem Schweregrad auftreten können. So geht man derzeit von einer Gesamtinzidenz von 6% aus, wobei 2 % der angeführten Inzidenzrate durch schwere Blutungen und 0,8 % durch tödliche Blutungen gebildet werden (29). Wesentlich häufiger kommt es dahingegen zu Mikrohämaturie, Nasen- oder Zahnfleischbluten, Hämatomen nach Bagatelltraumen oder ähnliche vergleichbare Erscheinungsformen.

Beeinflusst wird das Auftreten dieser unerwünschten Ereignisse vor allem von der Intensität der gerinnungshemmenden Therapie, eventuell vorhandenen Grund- oder Begleiterkrankungen, dem Alter (Risiko steigt mit den Jahren), sowie dem gleichzeitigen Gebrauch weiterer Medikamente (35).

Bezüglich der Intensität kann von einer direkten Korrelation ausgegangen werden, da das Blutungsrisiko über einem INR-Wert von fünf exponentiell ansteigt (98).

Weiters sollte auch die sogenannte „Cumarinnekrose“ Erwähnung finden, da es sich um eine seltene (im Promillebereich), aber besonders dramatische Komplikation handelt (13). Sie manifestiert sich durch akut auftretende, scharf begrenzte, mikrovaskuläre Durchblutungsstörungen mit blauschwarzer Verfärbung der Haut, welche in ausgeprägten

Fällen bis zur Gewebsnekrose führen kann. Besonders häufig sind Hautareale mit reichlich subkutanem Fettgewebe, wie Mamma, Bauch, oder Oberschenkel, betroffen. Ursächlich ist die unterschiedliche Halbwertszeit der Gerinnungsfaktoren nach Einleitung einer oralen Antikoagulation. So kommt es zunächst zur Hyperkoagulabilität, woraus die Thrombenbildungen in Venolen und Kapillaren resultieren. Um das Risiko einer Gewebsnekrose zu minimieren, sollte daher in der Initialphase simultan zu Vitamin-K Antagonisten Heparin verabreicht werden (30).

Selten kommt es nach drei- bis achtwöchiger Anwendung zu brennenden Schmerzen mit gleichzeitiger blaurot gesprenkelter Verfärbung der Zehen und Fußsohle. Diese Symptomatik entspricht dem sogenannten Purple-Toes-Syndrom. Als mögliche Ätiologie werden Mikroembolien aus Cholesterol und freigesetztem artherosklerotischem Plaque diskutiert (30).

Neben den eben genannten Nebenwirkungen werden in der Literatur noch reversibler Haarausfall, Urtikaria, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Störungen des Knochenaufbaus nach Frakturen, sowie ein möglicher Transaminaseanstieg erwähnt (35).

Um unerwünschten Ereignissen bzw. Komplikationen vorzubeugen, sollten einige Vorsichtsmaßnahmen beachtet werden (29):

- keine intramuskuläre Injektionen
- keine Lumbalpunktionen
- sorgfältiges Abwägen bei invasiven diagnostischen Maßnahmen
- sichere Kontrazeption

### **3.3.2.1. Interaktionen**

Die Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten erfordert eine regelmäßige Kontrolle des Wirkstoffspiegels, und damit einhergehend, ihre entsprechende Dosisanpassung. Diese Medikamentengruppe stellt ein eindrucksvolles Beispiel für die Empfindlichkeit einer Substanz gegenüber Arzneimittelinterferenzen, Ernährungsgewohnheiten, Alkoholkonsum, akuten Erkrankungen, Leberbeeinträchtigungen oder anderen unbekanntem Faktoren dar (99). Zahlreiche Medikamente treten über verschiedene Mechanismen mit ihnen in Wechselwirkung.

Grundsätzlich kann man drei Arten der Interaktion unterscheiden, pharmakokinetische, pharmakodynamische, sowie die idiopathische Interaktion, deren Pathogenese noch ungeklärt

ist.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen umfassen die Beeinflussung von Resorption, Plasmaproteinbindung (Verdrängung durch kompetitive Agonisten), Biotransformation, sowie die Elimination eines Medikamentes. Verändern sich diese Konstanten, schlägt es sich sekundär in einer Änderung der Halbwertszeit, der Clearance oder des Verteilungsvolumens nieder.

Letztgenanntes ist abhängig von der Albuminkonzentration des Körpers, womit ein direkter Zusammenhang zur Proteinbindung besteht. Eine vermehrte bzw. verminderte Synthese von Gerinnungsfaktoren, eine Reduktion der Vitamin-K-Verfügbarkeit, sowie eine Steigerung des Metabolismus durch Interaktionen auf Rezeptorebene, insbesondere durch Induktion des Cytochrom-P<sub>450</sub>-Systems, verändern die Pharmakodynamik der indirekten Antikoagulantien (7).

Der genaue Mechanismus der idiopatischen Interaktionen ist wie bereits erwähnt, noch unbekannt, jedoch ein weiterer Anhaltspunkt für die Wissenschaft, das „Rätsel“ Antikoagulation vollständig zu lösen (35).

Holbrook A. et al. befassten sich in ihrer Arbeit „Systemic Overview of Warfarin and Its Drug and Food Interactions“ genau mit dieser Relevanz. Um im umfangreichen Pool an Interaktionspotential möglichst viel Übersicht zu erlangen, bildeten sie vier Kategorien. Beginnend mit jenen Medikamenten, die die höchste Wahrscheinlichkeit für Wechselwirkungen mit Warfarin aufweisen, bis hin zu jenen, die nur mit geringer Wahrscheinlichkeit mit Vitamin-K-Antagonisten interferieren. Desweiteren differenzierten sie die Substanzen nach der Art der Interaktion, sprich Wirkungspotenzierung, Wirkungsinhibierung oder kein eindeutig zuordenbarer Effekt. Für all jene Medikamente, die eine Wirkungsmodifikation (Induktion, Inhibition) nach sich zogen, erfolgte eine weitere Unterteilung in die Klassen ausgeprägt, moderat, mäßig, und schließlich noch eine Klasse für keine klinische Relevanz (99).

Im Anschluss sollen die Ergebnisse tabellarisch vorgestellt werden. Um den Lesefluss nicht zu sehr zu beeinträchtigen, werden innerhalb der Arbeit nur drei Tabellen präsentiert. Einerseits eine allgemeine Auflistung von Medikamenten mit Interaktionspotential, und zum anderen eine Aufzählung entsprechend der Angriffspunkte.

Sollte der Leser Interesse an einer Reihung der Arzneimittel nach unterschiedlichen Gesichtspunkte haben, sind derartige Aufzählungen im Anhang zu finden (siehe Tab. 33 – 35).

Kategorie	Induktion	Inhibition	Kein Effekt
<b>I</b> sehr wahrscheinlich	<b>Paracetamol</b> Alkohol (bei gleichzeitiger Lebererkrank.) Amiodaron Anabolika <b>Bockshornklee</b> Cimetidin Ciprofloxacin <i>Citalopram</i> Clofibrat Cotrimoxazol Diltiazem <i>Entacapone</i> Erythromycin <b>Fenofibrat</b> <b>Fischöl</b> Fluconazol Isoniazid <b>Mango</b> Metronidazol Miconazol (orales Gel) <b>Miconazol</b> (Vaginalsuppositorium) Omeprazol Phenylbutazon Piroxicam Propafenone Propranolol <i>Sertralin</i> Sulfinpyrazon <i>Voriconazol</i> <i>Zileuton</i>	Barbiturate Carbamazepin Chlordiazepoxid Cholestyramin Etodolac Griseofulvin <b>Mercaptopurine</b> <b>Mesalazin</b> Nafcillin <b>Ribavirin</b> Rifampicin Sucralfat <b>Trazodon</b> Lebensmittel mit hohen Vit.K Dosen Große Mengen Avocado	Alkohol Anastrozol Antazida Argotroban Atenolol Bumetandin Cilostazol Clopidogrel Diflunisal Donepezil HCT Enoxacin Eprosartan Famotidin Felodipin Fluoxetin Fondaparinux Gemifloxacin Ketorolac Levetiracetam Losartan Meloxicam Metoprolol Metrifonat Miglitol Modafinil Moexipril Montelukast Moricizin Naproxen Nateglinid Nefazodon Nizatidin Olestra Pantoprazol Psyllium Ranitidin Sevelamer HCT Vitamin E
<b>II</b> Wahrscheinlich	Acetylsalicylsäure <b>Amoxicillin/Clavulansäure</b> <b>Azithromycin</b> <b>Celecoxib</b> Choral Hydrat <b>Clarithromycin</b> Dextropropoxyphen Disulfiram <b>Fluorouracil</b> <b>Fluvastatin</b> <b>Fluvoxamin</b> <b>Gemcitabin</b> <b>Grapefruchtsaft</b> <b>Interferon</b> Itraconazol <b>Levamisol/Fluorouracil</b> <b>Levofloxacin</b> <b>Lycium barbarum</b> (gemeiner Bocksdorn) <b>PC-SPES</b>	<b>Azathioprin</b> <b>Bosentan</b> Candesartan <b>Chelat-Therapie</b> <b>Dicloxacillin</b> <b>Ginseng</b> <i>Influenza-Impf.</i> Multivitaminpräparate mit Vitamin K <i>Raloxifen HCT</i> <b>Ritonavir</b> <i>Sojamilch</i>	Atorvastatin Cilomilast Coenzym Q <sub>10</sub> Colesevelam HCT Ibuprofen Influenza-Impfung Ketoconazol Ketoprofen Levosimendan

	<b>Paclitaxel</b> <b>Paracetamol</b> Phenytoin Quinidin <b>Ritonavir</b> <b>Ropinirol</b> <i>Simvastatin</i> Tamoxifen Tetrazyklin <b>Tolterodin</b> <b>Tramadol</b> <b>Troglitazon</b>		
<b>III</b> Möglich	<b>Acarbose</b> <b>Amoxicillin</b> <i>Amoxicillin/Tranexamspülung</i> <b>CMF</b> (Cyclophosphamid/Methotrexat/ Fluorouracil) Chloramphenicol Preiselbeersaft <b>Danazol</b> Disopyramid <b>Felbamat</b> <b>Gatifloxacin</b> <b>Gemfibrozil</b> <b>Indomethacin</b> Ifosfamid Lovastatin Leflunomid Metolazon <b>Miconazol</b> (topisches Gel) Nalidixinsäure Norfloxacin <b>Ofloxacin</b> <b>Orlistat</b> Propoxyphen <b>Rofecoxib</b> Topische Salicylate <b>Saquinavir</b> Sulindac <b>Terbinafin</b> Ticlopidin Tolmetin <b>Trastuzumab</b>	Cyclosporin Etretinat <b>Sulfasalazin</b> Telmisartan <b>Terbinafin</b> <b>Ubidicarenone</b>	
<b>IV</b> eher unwahrscheinl.	<b>Bezafibrat</b> Cefamandol Cefazolin <b>Etoposid/Carboplatin</b> <b>Fluoxetine/Diazepam</b> Heparin <b>Levamisol</b> <b>Methylprednisolon</b> Nabumeton <b>Quetiapin</b> Sulfisoxazol	<b>Cloxacillin</b> <b>Furosemid</b> <b>Grüner Tee</b> Nafcillin/Dicloxacillin <b>Propofol</b> <b>Teicoplanin</b>	Tabak Vanomycin

Graduierung der Interaktionen:

ausgeprägte I.: Fett + Kursiv

moderate I.: Fett

mäßige I.: Kursiv  
keine klinische I: Normal

Tabelle 12: Medikamente und Nahrungsmittel entsprechend ihres Interaktionspotentials zu Warfarin modifiziert nach Holbrook et al. (99)

<b>Steigerung der Cumarinwirkung</b>	<b>Verminderung der Cumarinwirkung</b>
<i>Beeinflussung des Metabolismus</i>	
Alkohol (große Mengen) Allopurinol Chloramphenicol Cimetidin Disulfiram Fenyamidol Methyphenidat Paracetamol	Barbiturate Carbamazepin Chloralhydrat Glutethimid Haloperidol Meprobamat Phenytoin
<i>Beeinflussung der Plasmaeiweißbindung</i>	
Lipidsenker (Bezafibrat, Clofibrat, Etofibrat, Fenofibrat) Chlorpropamid Diazoxid Oxyphenbutazon Phenothiazine Phenylbutazon Phenytoin Salicylate Sulfonamide Sulfonylharnstoffe Thiobarbiturate	
<i>Beeinflussung der Pharmakodynamik</i>	
Anabole Steroide Breitbandantibiotika Chinin Chinidin Dextrane Dextrothyroxin Dipyridamol Hydrochloroquin Ibuprofen Indometacin Methylthiouracil Salicylate	Vitamin K
<i>Unklarer Wirkmechanismus</i>	
Amiodaron Glukagon Nalidixinsäure Nikotinsäure-Derivate Mutterkornalkaloide Reserpin	Amitriptylin Ascorbinsäure (Vitamin C) Glukokortikoide Digitalis-Präparate Metronidazol Thiouracile

Tabelle 13: Auflistung der Arzneimittelinteraktion nach dem Angriffsort modifiziert nach Hertfelder et al. (35)

Neben Medikamenten können auch pathologische Prozesse des Körpers die Toleranz gegenüber Antikoagulantien verändern. Die anschließende Tabelle soll die wichtigsten Determinanten darstellen.

<b>Toleranzminderung (Blutungsgefahr)</b>	<b>Toleranzerhöhung (ungenügender Thromboseschutz)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leberschäden</li> <li>- Kardiale Dekompensation</li> <li>- Alkoholismus</li> <li>- Malabsorption</li> <li>- Unterernährung</li> <li>- Fieber</li> <li>- Hyperthyreose</li> <li>- Röntgentherapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Postoperativer Zustand</li> <li>- Kardiale Rekompensation</li> <li>- Diurese</li> <li>- Diarrhö</li> <li>- Adipositas</li> <li>- Hypothyreose</li> <li>- Schockzustände</li> </ul>

Tabelle 14: Pathologische Zustände mit Einfluss auf Antikoagulantien (3)

## 4. INDIKATIONEN FÜR VITAMIN-K-ANTAGONISTEN

Zu Beginn dieses Kapitels soll eine allgemeine Aufzählung über mögliche Einsatzgebiete der Cumarine angeführt werden. Vereinzelnte Indikationen werden im Anschluss näher betrachtet.

Indikation	Zeitlich unbegrenzt	INR-Wert	Quick-Wert (TPZ %)
Technische Herzklappenprothesen:			
1. Generation (Starr-Edwards®, Björg-Shiley®)		3,0 – 4,5	25 – 15
2. Generation (SJM®, Medtronic-Hall®)			
- in Aortenposition		2,0 – 3,0	30 – 25
- in Mitralposition		2,5 – 3,5	30 – 20
Biologische Herzklappen mit			
- rezidivierendem o. chron. Vorhofflimmern			
- Linksatrialem Thrombus o. spontanem Echokontrast		2,0 – 3,0	35 – 25
- Systemischer Embolie			
- Vorhofvergrößerung links (> 50 mm)			
- Herzinsuffizienz / deutlicher Kardiomegalie			
Mitralklappenstenose mit Vorhofflimmern		2,0 – 3,0	35 – 25
Mitralklappenstenose mit Sinusrhythmus			
- und linksatrialem Thrombus o. spontanem Echokontrast			
- nach systemischer Embolie		2,0 – 3,0	35 - 25
- und Vorhofvergrößerung links (> 50 mm)			
- und Herzinsuffizienz			
- und schwerer Mitralklappenstenose			
Mitralklappeninsuffizienz mit Sinusrhythmus und			
- Vorhofvergrößerung links (> 50 mm)		2,0 – 3,0	35 – 25
- Herzinsuffizienz / deutlicher Kardiomegalie			
Mitralklappenprolaps mit Mitralklappeninsuffizienz und Herzinsuffizienz / Kardiomegalie		2,0 – 3,0	35 – 25
Aortenvitien mit		2,0 – 3,0	35 – 25



Wie die oben angeführte Auflistung zeigt, gibt es geringgradige Abweichungen bei den empfohlenen INR-Werten entsprechend ihrem Anwendungsgebiet. Dies ist darin begründet, dass gewisse Pathologien (z.B. mechanischer Herzklappenersatz) und Begleiterkrankungen (z.B. Thromboseprävention bei Antiphospholipid-Antikörpersyndrom) einen höheren INR-Zielwert rechtfertigen können. Im Gegensatz dazu, ist der Nutzen einer „Low-Dose OAK“ (z.B. INR 1,5 – 2,0) umstritten. Dennoch konnte generell festgestellt werden, dass ein therapeutischer Bereich zwischen 2,0 und 3,0 den größten Nutzen und das geringste Risiko in sich birgt (100).

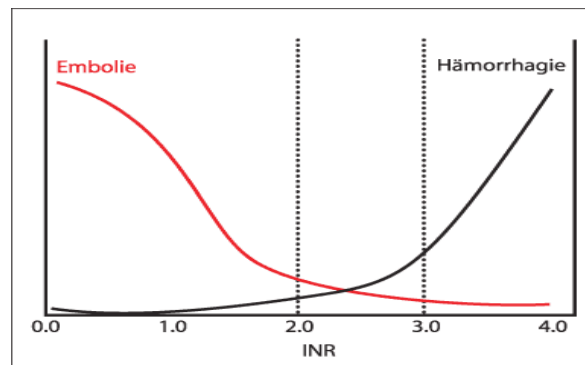


Abbildung 15: Risiko-Nutzen-Schema der oralen Antikoagulation (101)

Wie diese Grafik verdeutlicht, ist bei einem INR-Wert < 2,0 kein ausreichender Schutz vor thromboembolischen Ereignissen gewährleistet. Ein Wert über 4,5 bedeutet hingegen ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko (100).

## 4.1. VORHOFFLIMMERN

Da diese Rhythmusstörung eine der häufigsten Gründe einer Cumarinbehandlung verkörpert, handelt es sich um eine jener Indikationen, welche etwas detaillierter beschrieben werden.

Definition: *„Vorhofflimmern zählt zu den supraventrikulären Rhythmusstörungen, die durch hochfrequente (350 – 600/min) unkoordinierte Vorhofdepolarisationen mit unregelmäßiger Überleitung auf die Herzkammern charakterisiert ist.“* (13)

Bevor näher auf die Pathologie - Vorhofflimmerarrhythmie - eingegangen wird, soll deren Relevanz in der Bevölkerung verdeutlicht werden. In einer Studie um Go A. et al. 2001 konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz der Erkrankung bei ungefähr 1 % (in der Gesamtbevölkerung) liegt, wobei ein Ansteigen dieser, im höheren Alter, klar ersichtlich ist (102).

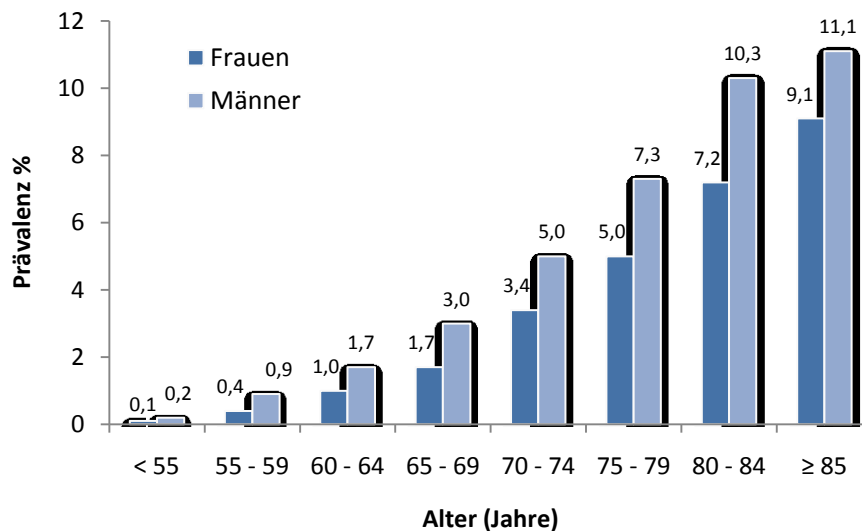


Abbildung 16: Prävalenz der VHFA abhängig von Alter und Geschlecht modifiziert nach Go et al. (102)

Um eine optimale Therapie der Vorhofflimmerarrhythmie zu ermöglichen, ist eine genauere Klassifizierung nötig (siehe Abb. 17). Deshalb wurden von den amerikanischen kardiologischen Gesellschaften (ACC u. AHA), in Zusammenarbeit mit der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC), fünf Kategorien definiert, welche auf Dauer, und Konversionserfolg in den Sinusrhythmus, basieren (100).

- Erstmals diagnostiziertes Vorhofflimmern

Zu dieser Klasse zählen all jene Patienten, die erstmals mit der Diagnose Vorhofflimmern konfrontiert werden. In diesem Fall sind die Dauer der Rhythmusstörung, als auch das Verhalten (symptomatisch, konvertibel) irrelevant.

- Paroxysmales Vorhofflimmern

Terminiert immer wieder spontan, meist innerhalb von 48 Stunden.

Doch auch bei einer Dauer von bis zu sieben Tagen spricht man von Paroxysmalem Flimmern. Die genannten 48 Stunden stellen allerdings klinische Relevanz dar, da mit Überschreiten dieses Zeitpunktes, die Wahrscheinlichkeit der Selbstlimitierung sinkt, und damit eine orale Antikoagulation angedacht werden muss.

- Persistierendes Vorhofflimmern  
Davon spricht man, wenn eine Flimmerepisode länger als sieben Tage andauert, jedoch ein Sinusrhythmus durch elektrische oder chemische Konversion erreicht werden kann.
- Lang-andauerndes persistierendes Vorhofflimmern  
Diese Gruppe inkludiert all jene Patienten, deren Rhythmusstörung bereits länger als ein Jahr besteht.
- Permanentes Vorhofflimmern  
Definiert den Zustand des anhaltenden Vorhofflimmerns, der sowohl von Seiten des Patienten, als auch des Arztes akzeptiert wird.  
Im genannten Fall war die Rhythmusstörung einer Kardioversion nicht zugänglich, bzw. konnte dergleichen aufgrund anderer Determinanten nicht durchgeführt werden (100).

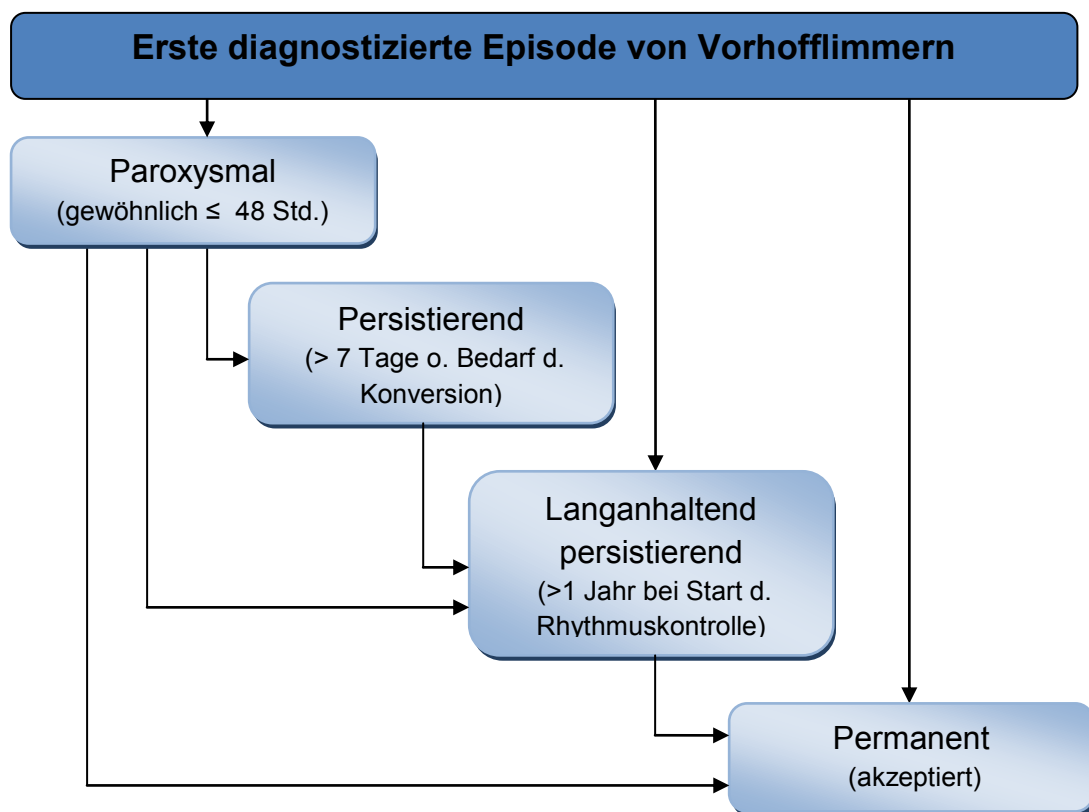


Abbildung 17: Klassifizierung der Vorhofflimmerarrhythmie modifiziert nach Camm et al. (100)

Desweiteren ist eine Einteilung anhand der klinischen Symptomatik möglich (103):

- Stadium I Keine Symptomatik
- Stadium II Milde Symptomatik; Alltagsaktivität nicht beeinträchtigt
- Stadium III Ausgeprägte Symptomatik; Alltagsaktivität beeinträchtigt
- Stadium IV Schwere Symptomatik; unfähig zu normaler Alltagsaktivität

### Klinische Auswirkungen

Die hohe Frequenz, die daraus resultierende unkoordinierte Vorhofkontraktion und verkürzte Diastolendauer, schlagen sich auf die ventrikuläre Füllung des Herzmuskels nieder. Leistet der Vorhof bei einem gesunden Herzen einen Beitrag von 25 % zum Preload, so kann dessen Funktionsverlust bei einem eingeschränkten Ventrikel rasch zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz beitragen. Doch die gefürchtetste Komplikation der Vorhofflimmerarrhythmie stellt die arterielle Thromboembolie, vor allem deren zerebrale Embolisation, dar. Ursächlich hierfür zeichnet eine Blutprästagnation in den Arterien, welche sich in der bereits erwähnten mangelnden Vorhofkontraktilität begründet. Das Risiko einer Thrombenbildung ist in den ersten 48 Stunden von untergeordneter Relevanz, steigt jedoch bei Persistenz deutlich an, weswegen eine antithrombotische Therapie angedacht werden muss. In diesem Zusammenhang darf die kritische Phase eines sogenannten atrialen stunnings nicht unterschätzt werden. Dies bedeutet, dass auch nach einer erfolgreichen Kardioversion (Wiedererlangen des Sinusrhythmus) eine neuerliche Thrombenbildung durch Regeneration der Vorhofkontraktion möglich ist. Aus diesem Grund ist das Fortführen der antikoagulatorischen Therapie für mehrere Wochen, nach Konversion unbedingt erforderlich (13).

### Therapie

Um die eventuell vorhandene Klinik, als auch die mögliche Komplikationsrate zu verbessern, basiert die optimale Therapie der Vorhofflimmerarrhythmie auf drei Säulen (104):

- Frequenzkontrolle
- Rhythmuskontrolle
- Embolieprophylaxe

Da das Thema meiner Arbeit die orale Antikoagulation umfasst, wird in diesem Rahmen ausschließlich das Behandlungsregime der Embolieprophylaxe behandelt.

Die Diagnose Flimmerarrhythmie ist keinesfalls mit einer sofortigen, unumgänglichen Antikoagulationstherapie gleichzusetzen. Den besonders beim umfangreichsten Patientenkollektiv, Menschen im fortgeschrittenen Alter, bestehen häufig Komorbiditäten und Begleittherapien, weswegen der Nutzen und das Risiko einer gerinnungshemmenden Therapie sorgfältig gegeneinander abgewogen werden müssen.

Damit ist es von entscheidender Bedeutung für jeden Patienten eine individuelle Risikostratifizierung zu erheben (16).

Mit Hilfe klinischer Studien (STAF I-III) konnten unabhängige Risikofaktoren für eine zerebrale Thromboembolie in Verbindung mit einem nichtvalvulären Vorhofflimmern definiert werden. Diese setzen sich aus früheren transienten ischämischen Attacken (TIA) sowie Schlaganfällen, Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, zunehmendes Alter und Diabetes mellitus zusammen (105). Zwei Überblicksarbeiten, sogenannte systematic reviews, deren Aufgabe eine kritische Interpretation und Zusammenfassung möglichst aller zu diesem Thema vorhandener Daten ist, stimmten mit den genannten Faktoren überein (106, 107).

Um das Wissen der Risikofaktoren für jeden Patienten effizient nutzen zu können, ist es gelungen ein Scoring-System, genannt CHADS<sub>2</sub>-Score, zu erstellen, welches erlaubt die jährliche Schlaganfallrate abzuschätzen (108). Dabei handelt es sich um ein einfach anwendbares Schema, welches auf einem Punktesystem (maximal 6) basiert.

In den neuen Richtlinien der kardiologischen Gesellschaften wurde dieses vielfach verwendete System auf maximal 9 Punkte erweitert. Die Anwendung der erweiterten Fassung wird vor allem bei Patienten mit einem CHAD<sub>2</sub>-Score zwischen 0 und 1 empfohlen. Damit kann auch in Niedrigrisikogruppen eine differenzierte Entscheidung getroffen werden.

Anhand der Punkteanzahl kann das jährliche Insultrisiko kalkuliert werden. So würde dieses bei maximaler Punktezahl um den Faktor zehn ansteigen, oder anders ausgedrückt, von 1,3 % ohne Risikofaktoren, auf 15,2 % beim Vorliegen aller genannten Faktoren (entspricht CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score) (100).

Desweiteren sollte vor der Einleitung einer oralen Antikoagulation das individuelle Blutungsrisiko jedes Patienten, vor allem jener mit niedrigem CHADS<sub>2</sub>-Score, bedacht werden. Um diese Entscheidung zu erleichtern, ist es der Arbeitsgruppe um Pisters R. et al. gelungen, einen dafür geeigneten Score zu entwickeln. Jener beinhaltet die Faktoren Hypertonie, abnormale Nieren- und/oder Leberfunktion, Schlaganfall, Blutung, labiler INR-Wert, Alter  $\geq$  75 Jahre, sowie Medikamente oder Alkohol. Mittels der genannten

Entscheidungshilfen kann die Blutungsgefahr unter oraler Antikoagulation, dem Schlaganfallrisiko gegenüber gestellt werden (109).

<b>CHADS<sub>2</sub>-Risikokriterien</b>		<b>Punkte</b>
C	Herzinsuffizienz	1
H	Arterielle Hypertonie	1
A	Alter > 75 Jahre	1
D	Diabetes mellitus	1
S	Früherer Schlaganfall oder TIA	2

Tabelle 16: CHADS<sub>2</sub>-Score (108)

<b>Risikofaktoren</b>		<b>Punkte</b>
C	Herzinsuffizienz, LV-Dysfunktion (Coronary Heart Disease)	1
H	Hypertonie	1
A <sub>2</sub>	Alter ≥ 75 Jahre	2
D	Diabetes mellitus	1
S <sub>2</sub>	Schlaganfall / TIA / Thromboembolie	2
V	Vaskuläre Erkrankung	1
A	Alter 65 – 74 Jahre	1
Sc	Weibliches Geschlecht	1

Tabelle 17: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score (100)

<b>Klinische Charakteristika</b>		<b>Punkte</b>
H	Arterielle Hypertonie	1
A	Abnorme Nieren- u./o. Leberfunktionsparameter	1 oder 2
S	Schlaganfall	1
B	Blutung	1
L	Labile INR-Werte	1
E	Alter > 75 Jahre	1
D	Medikamente o. Alkohol z.B. NSAR, Thrombozytenhemmer	1

Tabelle 18: HAS-BLED-Score (109)

Wie wichtig es ist Vorhofflimmern, insbesondere deren antithrombotische Komplikationen zu therapieren, wurde bereits durch zahlreiche Studien untermauert.

So sei zu Beginn eine Analyse bezüglich der Mortalität vorgestellt. Daten aus der Framingham-Studie zeigten, dass die Sterberate bei Patienten mit Vorhofflimmern, im

Vergleich zu einem Kollektiv ohne diesen Risikofaktor, um das 1,5fache (Männer) bzw. 1,9-fache (Frauen) erhöht ist (110).

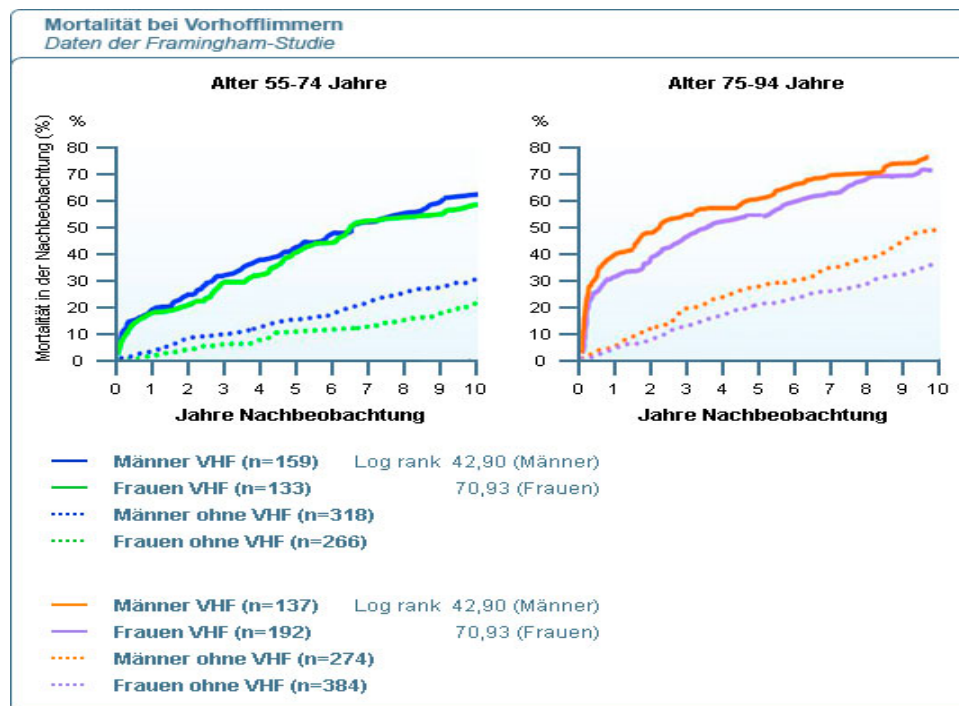


Abbildung 18: Mortalität bei Vorhofflimmern (110)

Viele Untersuchungen verfolgten das Ziel, den Nutzen der antithrombotischen Therapie zu beweisen. Allen voran sei die Arbeit von Hart R. et al. erwähnt, in der er anhand einer Metaanalyse die Ergebnisse aus 16 randomisierten Studien, deren Fragestellungen sich der Effektivität und Sicherheit von Vitamin-K-Antagonisten und Thrombozytenaggregationshemmern widmeten, darstellt.

Darin konnte belegt werden, dass sich das relative Risiko von Schlaganfällen, unter einer Therapie mit Cumarinderivaten im Vergleich zu einer Placeboanwendung, um insgesamt 62 % reduziert, wobei der Effekt in der Sekundärprävention mit 68 % ausgeprägter war, als in der Primärprävention mit 59 %. Hinsichtlich des absoluten Risikos liegt eine Reduktion von 2,7 % im Jahr (Primärprävention) vor, wofür eine Number needed to treat von 37 Patienten benötigt wird. In der Sekundärprävention zeigt sich eine Senkung des absoluten Risikos um 8,4 % im Jahr, bei einer Number needed to treat von 12 Patienten.

Jener Studienteil, welcher den Einsatz von Acetylsalicylsäure im Vergleich zu Placebo untersuchte, kam zu dem Ergebnis, dass ASS die Inzidenz eines Insultes um insgesamt 22 % vermindert. Die absolute Risikoreduktion beträgt in der Primärprävention 1,5 % im Jahr, in der Sekundärprävention 2,5 % im Jahr.

Die letzte Fragestellung dieser Metaanalyse beschäftigte sich mit dem Effekt von Warfarin, verglichen mit jenem von Aspirin. Die Resultate der Studien zeigten keine eindeutige Homogenität, dennoch kann festgehalten werden, dass das Schlaganfallrisiko unter Vitamin-K-Behandlung um 36 % geringer ist, als unter Acetylsalicylsäure (2).

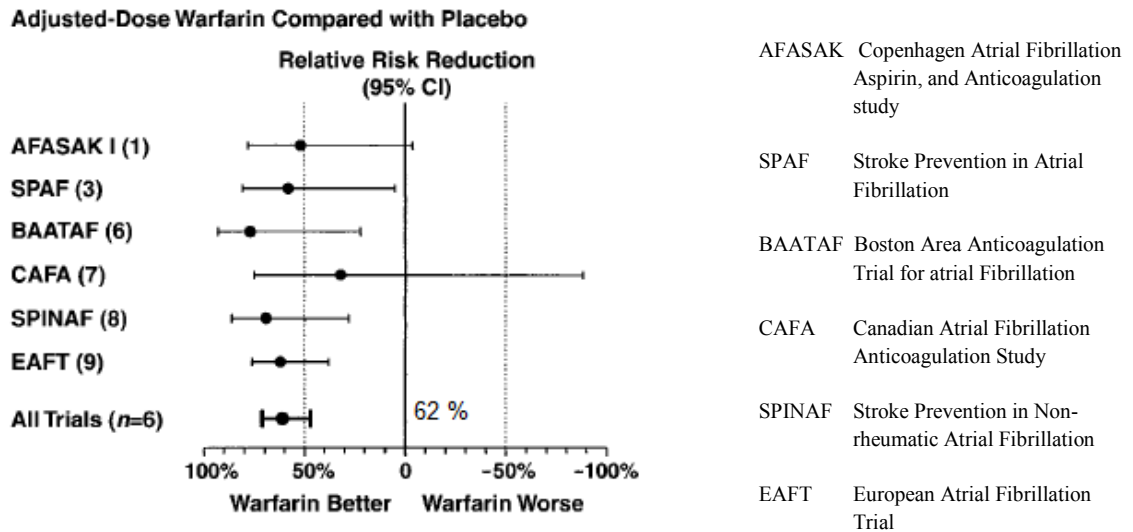


Abbildung 19: Cumarinderivat im Vergleich zu Placebo modifiziert nach Hart et al. (2)

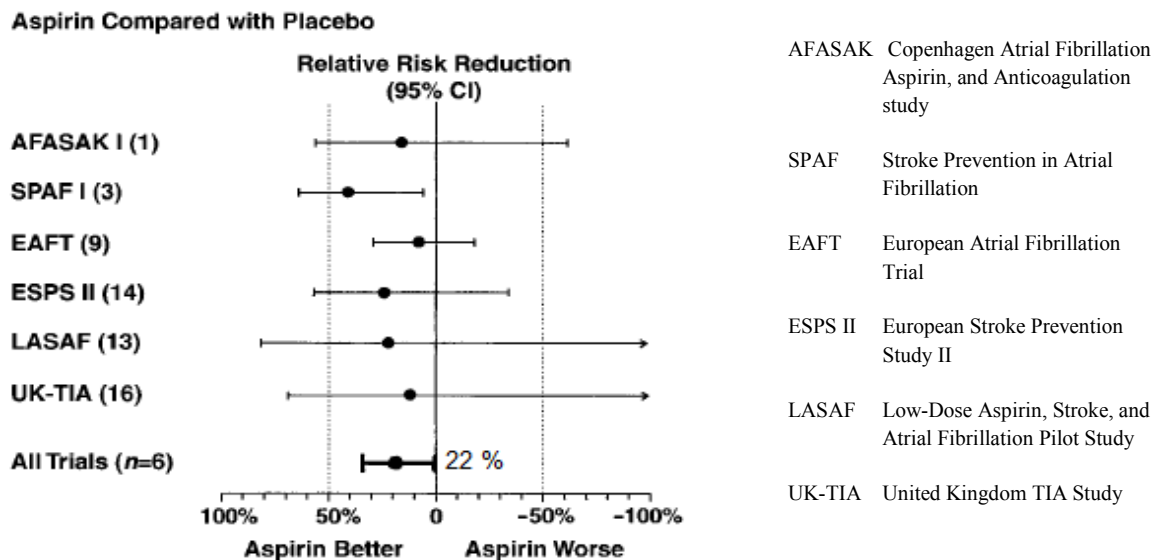


Abbildung 20: Acetylsalicylsäure im Vergleich zu Placebo modifiziert nach Hart et al. (2)

### Warfarin Compared with Aspirin

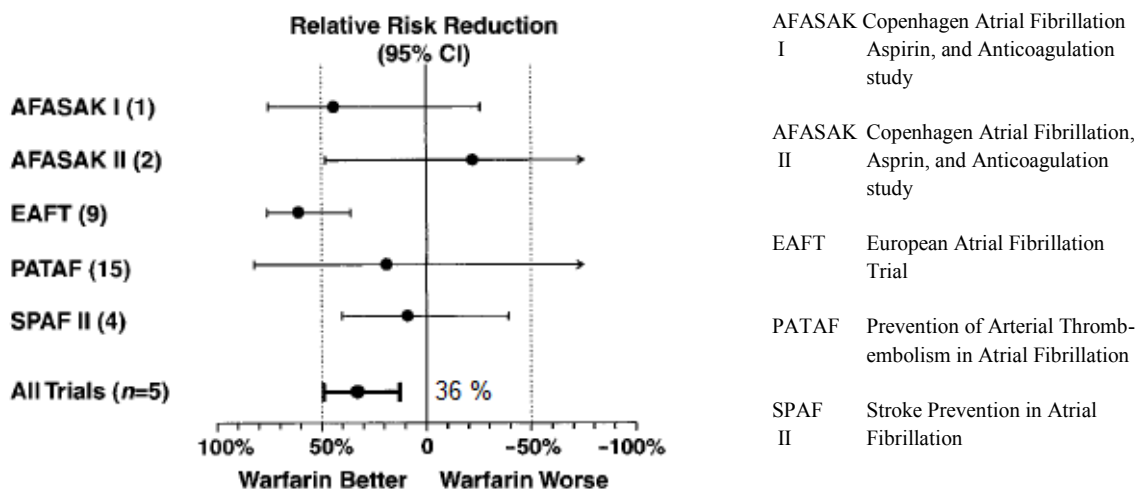


Abbildung 21: Cumarinderivat verglichen mit Acetylsalicylsäure modifiziert nach Hart et al. (2)

Desweiteren stellte sich heraus, dass auch die Kombination von Cumarinderivaten mit Acetylsalicylsäure, gegenüber der alleinigen Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten keinen Vorteil in sich birgt, allerdings das Blutungsrisiko deutlich erhöht (111).

Ebenso ist die Anwendung von ASS und einer fixen Dosis Vitamin-K-Antagonisten, der INR-regulierten Antikoagulation mit Cumarinderivaten unterlegen (112).

### Praktische Umsetzung der antithrombotischen Therapie

Die nachfolgende Grafik soll den Therapiealgorithmus entsprechend der akuten Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie darstellen. Im Anschluss wird auf das genaue Vorgehen noch etwas näher eingegangen.

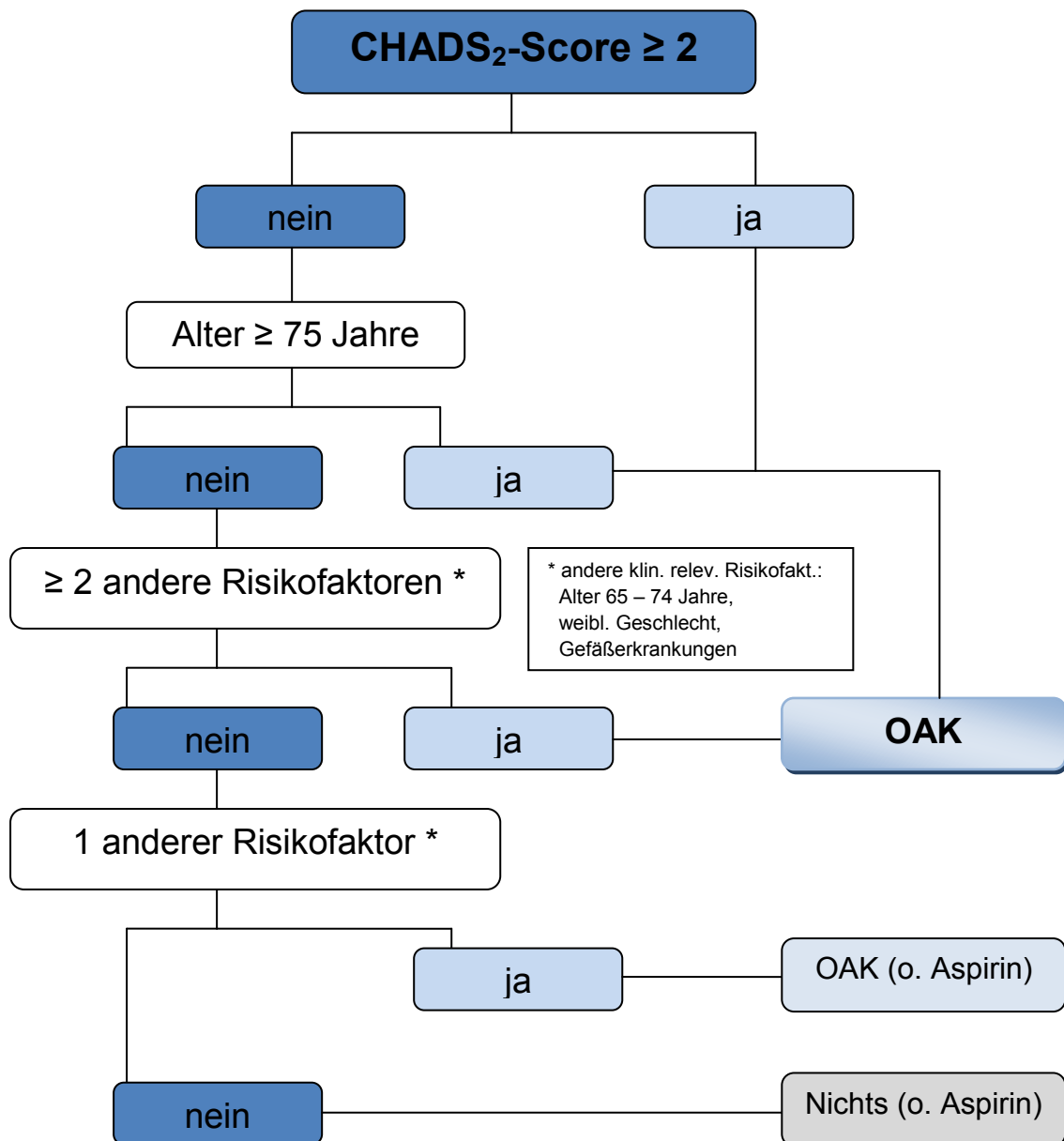


Abbildung 22: Therapiealgorithmus bei Vorhofflimmern modifiziert nach Camm et al. (100)

Die Empfehlungen zur antithrombotischen Therapie sollten sich an eventuell vorhandenen Risikofaktoren orientieren. All jene Patienten, welche einen CHAD<sub>2</sub>-Score  $\geq 2$  aufweisen, stellen Hochrisikopatienten dar. Als solche gelten Patienten, in deren Anamnese ein vorangegangener Schlaganfall, eine TIA oder eine systemische Embolie dokumentiert wurde. Neben den genannten kommt auch das Alter  $\geq 75$  Jahre einer Determinante gleich, welche ein erhöhtes Risikopotential birgt.

Dieses Patientenkollektiv sollte unbedingt mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden, wobei ein therapeutischer Bereich mit einem Ziel-INR zwischen 2 – 3 anzustreben ist.

Handelt es sich um ein moderates Risikoprofil, erzielen Patienten einen CHAD<sub>2</sub>-Score von etwa 1. In diesem Fall können eine oder mehrere der nachgereichten Erkrankungen bzw. Faktoren diagnostiziert werden: Herzinsuffizienz, eingeschränkte linksventrikuläre Funktion (EF < 40 %), Hypertonie, Diabetes mellitus, weibliches Geschlecht, Alter zwischen 65 – 74 Jahren, oder vaskuläre Erkrankungen. Auch hier sprechen sich die Leitlinien für die Anwendung von Vitamin-K-Antagonisten aus. Nur in besonderen Situationen, vor allem bei Vorliegen eines erhöhten Blutungsrisikos, sollte alternativ mit Acetylsalicylsäure 75 – 325 mg täglich behandelt werden. Liegen keine oder nur sogenannte schwache Risikofaktoren (beispielsweise Koronare Herzkrankheit, Hyperthyreose etc.) vor, so ist der Verzicht einer antithrombotischen Therapie möglich. Besteht dennoch der Wunsch einer Prophylaxe, ist diese mit Acetylsalicylsäure 75 – 325 mg täglich zu erzielen (100).

Ein besonderes Augenmerk ist auf geriatrische Patienten zu legen. Um diesem gerecht zu werden, wird in einem der folgenden Kapitel näher auf deren spezielle Situation eingegangen.

## 4.2. KÜNSTLICHE HERZKLAPPENPROTHESEN

In einer Studie um Nkomo V. et al. konnte gezeigt werden, dass ein Anstieg der Lebenserwartung, mit einer Zunahme der Herzklappenerkrankungen korreliert (113). Die operative Sanierung dieses Defektes stellt somit ein weiteres Einsatzgebiet der oralen Antikoagulation dar, wobei vor allem die Aortenklappe durch zunehmende fibrotische und kalzifizierende Veränderungen betroffen ist (114).

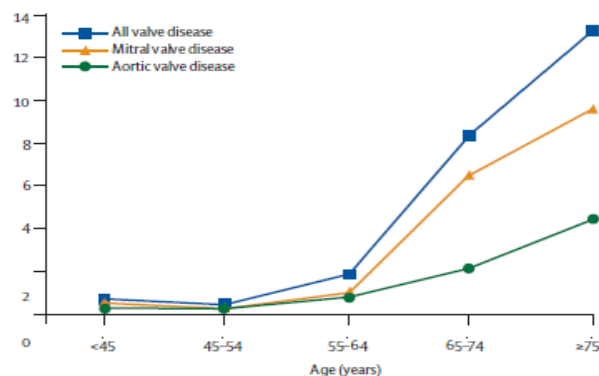


Abbildung 23: Prävalenz von Herzklappenerkrankungen modifiziert nach Nkomo et al. (113)

Generell kann man zwischen mechanischen und biologischen Klappenprothesen unterscheiden. Bereits zu diesem Zeitpunkt kann festgehalten werden, dass mechanische Prothesen eine höhere Embolierate aufweisen, und damit einer lebenslangen Antikoagulation bedürfen (115).

Neben diesen grundsätzlichen Materialunterschieden können anhand der Funktionsweise weitere Differenzierungen vorgenommen werden (115):

- Mechanische Herzklappenprothesen
  - 1. Generation
    - Kugelprothesen (z.B. Starr-Edwards)
    - Scheibenprothesen (z.B. Björk-Shiley-Standard)
  - 2. Generation
    - Doppelflügelklappe (z.B. St. Jude-Medical)
  - 3. Generation
    - Doppelflügelklappe (z.B. Sorin-Bicarbon)
- Biologische Herzklappenprothese
  - Tierisches Gewebe
    - Bovines Perikard (stented oder stentless)
    - Porcine Klappe (stented oder stentless)
  - Menschliches Gewebe
    - Homograft (z.B. Leichenklappe)
    - Autograft (z.B. eigene Pulmonalklappe)

Aufgrund des physiologischeren Strömungsprofils und der geringeren Thrombogenität werden nur noch mechanische Klappen der neueren Generation (2. und 3. Generation) implantiert (116, 117). Dies konnte bereits vor mehreren Jahren durch eine klinische Studie mit mehr als 1600 Teilnehmern bestätigt werden. In der genannten Untersuchung lag die jährliche Inzidenz von thromboembolischen Ereignissen bei Prothesen der neueren Generation zwischen 0,5 % und 0,7 %. Hingegen wiesen Prothesen der ersten Generation eine Rate von 2,5 % auf (118).

Daneben betonen Experten bei der Wahl des Prothesentyps die individuelle Patientenpräferenz, behalten jedoch die typischen Altersgrenzen bei (< 60 – 65 Jahre: mechanischer Klappenersatz, > 65 – 70 Jahre: biologischer Klappenersatz). Die Festlegung von Altersgrenzen ist in der kürzeren Lebensdauer (Degeneration) der Bioprothesen

begründet. Somit soll durch die Anwendung von mechanischen Herzklappenprothesen bei jüngern Patienten eine Reoperation vermieden werden (119).

Weiters ist die Position der Klappenprothese von großer Bedeutung. So demonstrieren Prothesen in Mitralklappenposition generell eine höhere Thromboembolierate, als in Aortenposition (120).

### Orale Antikoagulation

Wie bereits erwähnt, sollten Patienten mit mechanischen Herzklappen lebenslang einer gerinnungshemmenden Behandlung zugeführt werden. Da vor allem in der älteren Literatur verschiedene Empfehlungen zur Intensität zu finden sind, möchte ich nach Rücksprache mit Frau Prof. Brodmann (Universitätsklinik Graz, Abteilung Angiologie) ausschließlich auf die Guidelines des American College of Chest Physicians 2008 verweisen. Darin sind folgende Empfehlungen zu finden (121):

- Bei Patienten mit mechanischer Flügelklappe in Aortenposition und vorhandenem Sinusrhythmus, jedoch ohne Vergrößerung des linken Vorhofes sollte ein Ziel-INR von 2,5 bzw. ein Bereich zwischen 2 – 3 angestrebt werden.
- Aufgrund des erhöhten thrombogenen Risikos wird bei Patienten mit mechanischer Flügelklappe in Mitralklappenposition ein Ziel-INR von 3 bzw. ein Bereich zwischen 2,5 – 3,5 empfohlen.
- Dasselbe gilt für Patienten mit Herzklappen der älteren Generation.
- Auch bei Patienten mit mechanischen Klappen in Aorten-, sowie Mitralklappenposition, bzw. mit einer Klappe und einem weiteren Risikofaktor für Thromboembolien wie Vorhofflimmern, geringe Ejektionsfraktion etc. sollte ein INR-Zielwert von 3 bzw. eine Spannweite zwischen 2,5 – 3,5 verfolgt werden.
- Desweiteren wird bei einem zusätzlichen Risikoprofil bzw. einer artherosklerotischen Erkrankung in der Anamnese die begleitende Gabe einer niedrigen Dosis Acetylsalicylsäure (50 – 100 mg/d) befürwortet. Dies sollte bei jenem Kollektiv unterlassen werden, welches ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweist, sowie bei Patienten über dem 80. Lebensjahr.
- All jene Patienten, welche trotz therapeutischer Antikoagulation eine systemische Embolie erleiden, sollten entweder ergänzend mit ASS bzw. mit einem höheren Ziel-

INR behandelt werden.

Einen wesentlichen Unterschied zwischen biologischen und mechanischen Herzklappen stellt nicht nur die Beständigkeit dar, sondern auch die zeitlich begrenzte Antikoagulation bei Bioprothesen. Unter der Voraussetzung eines Sinusrhythmus, ist diese für die ersten drei Monate nach der Operation erforderlich (121). Ursächlich hierfür ist eine erhöhte Frequenz von Thrombembolien, vor allem in Mitralposition, innerhalb des angesprochenen Zeitraumes (122).

Nach diesem dreimonatigen Intervall wird jenen Patienten, mit Bioprothese in Aortenposition, Sinusrhythmus und keiner weiteren Indikation für Cumarinderivate, die Einnahme von 50 – 100 mg Acetylsalicylsäure pro Tag geraten. Ist bereits ein thromboembolisches Ereignis in der Vergangenheit aufgetreten, wird die Fortführung der antikoagulativen Therapie für weitere drei Monate empfohlen. Erst nach dieser Zeitspanne und klinischer Neubewertung sollte das weitere Vorgehen entschieden werden. All jene Patienten, welche zusätzliche Risikofaktoren aufweisen, werden bezüglich der Antikoagulation, jenen mit mechanischen Klappenprothesen gleichgestellt (121).

Somit kann festgehalten werden, dass prinzipiell ein Ziel-INR von 2 – 3 anzustreben ist. Je nach Position und Klappentyp sollte der Patient eher im oberen bzw. unteren Niveau dieses Intervalles eingestellt werden.

### **4.3. TIEFE BEINVENENTHROMBOSE**

Definition: Thrombose bezeichnet den „*vollständigen oder teilweisen Verschluss von Arterien und Venen sowie der Herzhöhlen durch intravasale Blutgerinnung mit Bildung von Blutkoageln aus Thrombozytenaggregaten und Fibrin*“. (123)

Dass es sich hierbei um ein Krankheitsbild handelt, welches ebenfalls eine relevante Indikation zur oralen Antikoagulation darstellt, ist an den nachfolgenden Inzidenzdaten ersichtlich. Diese variieren je nach Literatur zwischen 23 – 56 Fällen / 100.000 Einwohner / Jahr (124 - 126).

## Äthiologie

Die zugrundeliegende Äthiopathogenese wird durch die sogenannte Virchow'sche Trias charakterisiert (127, 128):

- Gestörte Blutströmung  
Ursächlich hierfür können folgende Faktoren sein:
  - Immobilität
  - Herzinsuffizienz
  - postthrombotisches Syndrom der Beinvenen
  - schwere sekundäre Leitveneninsuffizienz infolge von Stammvarikosen
- Gefäßwandschädigung  
Auslösende Ursachen können sein:
  - Traumen, Operationen
  - zentralvenöse Verweilkatheter
  - ungewohnte körperliche Belastung
- Hyperkoagulabilität  
Diese kann verursacht werden durch:
  - erhöhte Blutviskosität bei Polyglobulie und Exsikose
  - Zellvermehrung, z.B. bei Polycythaemia vera
  - hormonelle Dysbalance in der Gravidität, bei hormoneller Antikonzeption etc.
  - Störungen der Blutgerinnung und der Fibrinolyse
  - Paraneoplasien bei Malignomen

## Risikofaktoren

Zur Behandlung der Thrombose ist es von enormer Bedeutung, über Umstände und Risikofaktoren, welche die Gerinnungsbildung prädisponieren Kenntnis zu haben. Um das Risiko thromboembolischer Ereignisse effektiver zu beurteilen, wurde aus diesem Grund eine Kategorisierung in drei Gruppen (niedriges, mittleres und hohes Risiko) vorgenommen.

Risikokategorie	Operative Medizin	Nichtoperative Medizin
Niedriges VTE-Risiko	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kleine operative Eingriffe</li> <li>- Verletzungen ohne o. mit geringem Weichteilschaden</li> <li>- Kein zusätzliches bzw. nur geringes dispositionelles Risiko (sonst Einstufung in höhere Kategorie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infektionen o. akut-entzündliche Erkrankungen ohne Bettlägrigkeit</li> <li>- Zentralvenöse Katheter / Portkatheter</li> <li>- Kein zusätzliches bzw. nur geringes dispositionelles Risiko (sonst Einstufung in höhere Kategorie)</li> </ul>
Mittleres VTE-Risiko	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Länger dauernde Operationen</li> <li>- Gelenksübergreifende Immobilisation der unteren Extremität im Hartverband</li> <li>- Arthroskopisch assistierte Gelenkchirurgie an der unteren Extremität</li> <li>- Kein zusätzliches bzw. nur geringes dispositionelles Risiko (sonst Einstufung in höhere Kategorie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Akute Herzinsuffizienz (NYHA III/IV)</li> <li>- Akute dekompensierte, schwere COPD ohne Beatmung</li> <li>- Infektion o. akut-entzündliche Erkrankung mit strikter Bettlägrigkeit</li> <li>- Stationär behandlungsbedürftige maligne Erkrankung</li> <li>- Kein zusätzliches bzw. nur geringes dispositionelles Risiko (sonst Einstufung in höhere Kategorie)</li> </ul>
Hohes VTE-Risiko	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Größere Eingriffe in der Bauch- und Beckenregion bei malignen Tumoren oder entzündlichen Erkrankungen</li> <li>- Polytrauma, schwere Verletzungen der Wirbelsäule, des Beckens, u./o. der Extremitäten</li> <li>- Größere Eingriffe an Wirbelsäule, Becken, Hüft- o. Kniegelenk</li> <li>- Größere operative Eingriffe in Körperhöhlen der Brust-, Bauch- u./o. Beckenregion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Schlaganfall mit Beinparese</li> <li>- Akut dekompensierte schwere COPD mit Beatmung</li> <li>- Sepsis</li> <li>- Schwer erkrankte Patienten mit intensivmedizinischer Behandlung</li> </ul>

Tabelle 19: Risikokategorien für das Entstehen einer venösen Thromboembolie (129)

Neben den in der Tabelle aufgelisteten Punkten gehen vorbestehende Varikosis, vorangegangene venöse Thromboembolien, Adipositas, Gravidität und hormonale Kontrazeptiva mit einem erhöhten Risiko einher (130).

## Therapie

Die Behandlung der tiefen Beinvenenthrombose orientiert sich an drei Zielsetzungen (13):

1. Verbesserung der lokalen Beschwerdesymptomatik
2. Vermeidung vitaler Bedrohung des Patienten durch eine nachfolgende Lungenembolie
3. Wiederherstellung der regelrechten Venenfunktion, um damit der Entwicklung eines postthrombotischen Syndroms entgegen zu wirken.

Um dies zu erreichen kann auf eine frühzeitige Therapie und anschließende Rezidivprophylaxe nicht verzichtet werden.

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (amwf) postuliert in ihren Leitlinien der Thromboembolieprophylaxe zwischen niedrigen Risikogruppen und den anderen beiden Rubriken zu unterscheiden. So wird für die Kategorie mit geringem Risiko vor allem die Durchführung von Basismaßnahmen, welche unter anderem Frühmobilisation und Bewegungsübungen inkludieren, empfohlen (129). Daneben ist das Tragen von Kompressionsstrümpfen möglich, deren Effektivität in erster Linie in der beschleunigten Abschwellung des Beines liegt (131). Weiters wurde eine geringe analgetische Wirkung dokumentiert.

Eine generelle medikamentöse Prophylaxe ist in diesem Zusammenhang entsprechend der Leitlinien, nicht indiziert. Hingegen sollte für Patienten, welche zu einem der anderen Kollektive zählen, zusätzlich zu Basismaßnahmen, eine medikamentöse Therapie angedacht werden (129, 13).

In der Frühphase der Therapie ist die Anwendung von unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin Mittel der ersten Wahl. Mehrere Studien konnten bestätigen, dass zwischen den genannten Substanzen bezüglich der Endpunkte thromboembolischer Komplikationen, sowie Blutungskomplikationen keine signifikanten Unterschiede vorliegen (132, 133). Allerdings bietet die Behandlung mit LMWH einen entscheidenden Vorteil. Durch die bessere Steuerbarkeit ist kein Labormonitoring von Nöten, mit Ausnahme von jenen Patienten, deren Nierenfunktion Einschränkungen aufweist (134).

Im Anschluss an die Akutbehandlung sollte eine Rezidivprophylaxe mit Cumarinderivaten erfolgen. Diese können bereits, sofern keine Kontraindikationen bestehen, am Tag der Erstdiagnose eingeleitet werden. Daraus resultiert, bis zum Erreichen des therapeutischen

INR-Wertes zwischen 2 – 3, eine Parallelbehandlung mit Heparin und Vitamin-K-Antagonisten. Die Dauer der antithrombotischen Therapie richtet sich nach dem zu erwartenden Rezidivrisiko (siehe Tab. 20). Dies wiederum wird durch die Genese der Thrombose, durch die Anzahl vorangegangener Thrombosen, sowie etwaiger Risikofaktoren bestimmt.

Somit können Patienten mit venösen Thrombembolien in fünf Subgruppen gegliedert werden (134).

Genese der Thrombose	Zeitraum
Erste Thromboembolie	
- mit transientem Risikofaktor	3 Monate
- Idiopathische Genese (distale TVT)	3 Monate
- Idiopathische Genese (proximale TVT)	3 Monate, dann Evaluation des Blutungsrisikos und Langzeitantikoagulation, wenn vertretbar
Aktive Krebserkrankung	NMH für 3 – 6 Monate, dann zeitlich unbegrenzt o. bis Tumorremission mit NMH bzw. Vitamin-K-Antagonisten
Rezidivierende Thromboembolie	Zeitlich unbegrenzt

Tabelle 20: Dauer der Sekundärprophylaxe modifiziert nach Büller et al., Kearon et al. (135, 134)

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der „*Verlauf wesentlich von der Therapie abhängt*“ (127).

## 5. KONTRAINDIKATIONEN

Nachdem sich die Arbeit relativ ausführlich mit Indikationen der Vitamin-K-Antagonisten beschäftigt hat, sollen nun kurz jene Situationen genannt werden, in welchen auf den Einsatz von Cumarinderivaten verzichtet werden muss.

In diesem Zusammenhang ist eine Differenzierung zwischen absoluten und relativen Gegenanzeigen zu beachten.

Absolute Kontraindikationen (29, 35):

- Blutungsneigung jeder Art  
(z.B. Hämophilie, schwere Leberparenchymerkrankungen, manifeste Niereninsuffizienz, schwere Thrombozytopenie etc.)
- Frische Blutungen  
Auch wenn lediglich der Verdacht besteht (z.B. gastrointestinale Blutungen); Menstruationsblutungen stellen keine Anwendungseinschränkung dar.
- Frischer zerebrovaskulärer Insult  
v.a. hämorrhagische oder unklare Situationen
- Unbefriedigend eingestellter Hypertonus  
(RR systolisch > 180 mmHg, diastolisch > 100 mmHg)
- Intrazerebrale Metastasen → Gefahr der Tumorblutung
- Trauma oder Eingriff am ZNS  
Sofern diese nicht länger als zwei Wochen zurück liegen.
- Nach urologischen Operationen, solange Makrohämaturie besteht
- Fortgeschrittene Zerebralsklerose
- Retinopathie mit Fundusblutungen
- Floride bakterielle Endokarditis
- Bekanntes Hirnarterienaneurysma
- Gravidität → Gefahr eines fetalen Warfarin-Syndroms

Relative Kontraindikationen (29):

- Nephrolithiasis
- Stillzeit  
Für diesen Zeitraum muss eine besonders strenge Indikationsstellung erfolgen.

Außerdem sollte bei gestillten Kindern marcoumarisierter Mütter eine Vitamin-K-Substitution erfolgen.

- Chronischer Alkoholabusus
- Epilepsie
- Mangelnde Patientencompliance bei der Medikamenteneinnahme

## 6. MONITORING DER CUMARINDERIVATE

Wie bereits mehrfach erwähnt, unterliegt der Cumarinstoffwechsel zahlreichen Einflussfaktoren. Um dennoch eine sichere Anwendung zu gewährleisten, sind regelmäßige Laborkontrollen, vorallem in der Dosisfindungsphase unerlässlich. Folglich sollten besonders in den ersten fünf Tagen der Behandlung, laborchemische Untersuchungen im Abstand von 1 – 2 Tagen angeordnet werden. Zeigen die Patienten schließlich eine stabile Einstellung, ist eine Ausdehnung dieses Monitorings auf Intervalle von zwei bis vier Wochen möglich. Desweiteren ist zu beachten, dass beispielsweise zusätzliche Medikamente, Diäten (z.B. aufgrund von Magen-Darm-Erkrankungen), oder neu aufgetretene Erkrankungen, Abweichungen des Cumarinspiegels begründen können, womit kürzere Kontrollintervalle indiziert sind (3).

Bei den genannten Laborkontrollen handelt es sich um Testverfahren, welche das Verhältnis der Gerinnungszeiten von Blut mit und ohne Gerinnungshemmer erfassen. In diesem Zusammenhang seien zwei Methoden erwähnt: Thromboplastinzeit, oder auch „Quick“ genannt, und INR-Wert (International Normalized Ratio). Da die verschiedenen Verfahren zur Bestimmung des Thromboplastinwertes unterschiedliche Sensitivität aufweisen, und damit differente Ergebnisse möglich sind, ist der Gebrauch des Quick-Wertes zur Überwachung der oralen Antikoagulation, im klinischen Alltag nicht mehr *lege artis* (3, 16). Der Nachvollziehbarkeit wegen, wird er in der vorliegenden Arbeit dennoch kurz erläutert.

### 6.1. THROMBOPLASTINZEIT

Dieses Testverfahren blickt bereits auf eine lange Anwendung zurück, da es erstmals im Jahre 1935 durch den Arzt und Biochemiker Armand Quick beschrieben wurde. Hierbei handelt es sich um einen Globaltest, der Störungen im extrinsischen System der Blutgerinnung erfasst (136).

Damit die Thromboplastinzeit bestimmt werden kann, muss die Blutabnahme mittels citrathältiger Blutröhrchen erfolgen. Neben dieser Prämisse wird auch eine korrelierende Relation zwischen Citrat und Blutplasma vorausgesetzt, da nur so eine Bindung der Calcium-Ionen, und damit die Blockierung der Gerinnungskaskade möglich ist (20). Durch Zugabe von Thromboplastin, Phospholipiden und Calcium-Ionen wird die Hemmung der Kaskade deaktiviert, und die Zeitspanne bis zum Auftreten erster Gerinnsel evaluiert (136). Die

Ergebnisse werden international üblicherweise in Sekunden angegeben, und als Prothrombinzeit benannt. Diese errechnet sich wie folgt:

$$\text{Prothrombin-Ratio (PR)} = \frac{\text{TPZ-Patientenplasma (sec)}}{\text{TPZ-Normalplasmapool (sec)}}$$

Im europäischen Raum hingegen, wird die Deklaration in % der Norm bevorzugt. Um diese Bezeichnung zu ermöglichen, wird Normalplasma sukzessive verdünnt, und die Zeitspanne bis zur Fibrinbildung vermessen. Somit entspricht ein Wert von 100 % der Gerinnungszeit des Normalplasmapools (137).

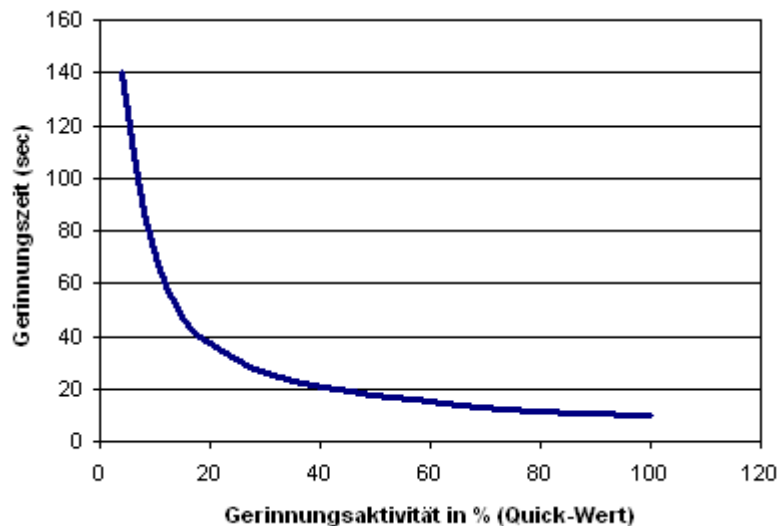


Abbildung 24: Referenzkurve des prozentualen Quick-Wertes (138)

Der Referenzbereich für das Normalkollektiv „variiert [...] reagenzabhängig in einem Bereich von 70 – 130 % und einer Prothrombinratio zwischen 0,85 – 1,15“ (136).

Damit wird eine verlängerte Thromboplastinzeit einem niedrigen Quickwert zugeordnet, und umgekehrt liegt bei einer verkürzten Thromboplastinzeit ein hoher Quickwert vor (138).

Die bereits angesprochenen Abweichungen des Quick-Prozentwertes innerhalb der verschiedenen Laboratorien, sind in den unterschiedlichen Quellen des Gerinnungsaktivators begründet. Dieser kann aus Gewebeextrakten von Rind, Kaninchen, humaner Plazenta, oder aber gentechnologisch gewonnen werden, und zeichnet damit keine idente Empfindlichkeit auf die Reduktion einzelner Gerinnungsfaktoren (136).

Neben der genannten Ursache existieren noch weitere Störfaktoren, welche sich auf den Quickwert auswirken.

Störfaktor	Quickwert
<b>Präanalytik</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lange venöse Stauung</li> <li>- starke Aspiration bei Blutentnahme</li> <li>- falsche Citrat-Plasma-Relation (Röhrchen nicht vollständig gefüllt)</li> <li>- zu geringe Zentrifugation</li> </ul>	Lokale Fibrinolyseaktivierung → Quick ↓ Gerinnungsaktivierung → Quick ↓  Citratüberschuss → Quick ↓  Plättchenreiches Plasma → Quick ↑
<b>Störfaktoren in der Matrix</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hämolyse</li> <li>- lipämische Blutproben</li> </ul>	Freisetzung gerinnungsaktivierender Substanzen → Quick ↓ Quick ↓
<b>Medikamente</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antikonvulsiva</li> <li>- Acetylsalicylsäure</li> <li>- Barbiturate</li> <li>- Cephalosporine</li> <li>- Penicillin</li> <li>- Sulfonamide</li> <li>- Heparintherapie</li> </ul>	Quick ↑ Quick ↓ Quick ↓ Quick ↑ Quick ↑ Quick ↑ Niedrigere Aktivität des Prothrombinkomplexes (ab ca. 0,2 – 3 U/ml Plasma) → Quick ↓

Tabelle 21: Einflussgrößen auf die Thromboplastinzeit (138)

Aufgrund dieser Faktoren und der damit verbundenen Diskrepanzen, wurde 1983 die International Normalized Ratio, oder auch INR genannt, als Standardisierungsinstrument durch die WHO eingeführt. Damit wurde ein objektiver Parameter erzielt, welcher internationale Vergleichbarkeit gewährleistet (136).

## 6.2. INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO

Dieser ermöglicht die Werte der Gerinnungshemmung, trotz unterschiedlicher Thromboplastine und verschiedener Laboratorien, einander gegenüberzustellen. Ursächlich hierfür ist die Tatsache, dass die hohe Varianz der im Handel erhältlichen Thromboplastine, im Hinblick auf ihre Sensitivität gegenüber einzelnen Gerinnungsfaktoren berücksichtigt wird.

Genau genommen handelt es sich um einen Rechenwert, der sich folgendermaßen bestimmen

lässt:

$$\text{INR} = \left[ \frac{\text{TPZ-Patientenplasma (sec)}}{\text{TPZ-Normalplasmapool (sec)}} \right]^{\text{ISI}}$$

Anders ausgedrückt, wird die „Prothrombinzeit [...] durch die mittlere normale Gerinnungszeit [...] dividiert und um den Sensitivitätsindex des eingesetzten Thromboplastins (ISI) potenziert“ (136).

Der ISI stellt einen Wert dar, welcher die Abweichung jeder Thromboplastincharge vom WHO-Standard (International reference preparation, IRP) klassifiziert. Diesem Referenzthromboplastin ist ein ISI von 1,0 gleichgesetzt, weswegen Laboratorien die Verwendung von Gerinnungsaktivatoren anstreben, die einen Index Nahe 1 aufweisen. Dadurch ist es dem Labor möglich, den entsprechenden INR-Wert zu errechnen (20). Da in vielen Kliniken nach wie vor die Thromboplastinzeit zur Bewältigung der täglichen Routine herangezogen wird, ist das Verhalten dieser beiden Parameter zueinander von Relevanz, wobei ein niedriger Quick-Wert einem hohen INR-Wert gleichkommt (137, 29).

Die zuvor angeführten Informationen belegen, dass der INR-Wert keiner methodenabhängigen Schwankung unterliegt, wodurch er zur Einstellung einer Cumarintherapie favorisiert wird (138).

Dennoch gibt es zahlreiche patienten- und medikamentenabhängige Faktoren, welche die Notwendigkeit einer Dosisanpassung mit sich bringen. Allerdings existieren keine Algorithmen zur kurzfristigen Dosisadapatation, weswegen man hierzu nur auf Schätzungen zurückgreifen kann. Aus diesem Grund versuchte die Gruppe um Berthold W. ein Schema zu entwickeln, mit welchem die INR-Werte beständiger den therapeutischen Bereich erreichen, als dies anhand einer Schätzung möglich ist. Grundlage des Algorithmus ist folgende Formel:

$$\text{Dosis} = \text{Dosis}_{\text{vorher}} \times (\text{INR}_{\text{Ziel}} - 1) / (\text{INR} - 1)$$

Dieser Ausdruck inkludiert die Bedingung, dass die Dosis gleichbleibt, solange der vorangegangene INR-Wert mit dem Sollwert übereinstimmt. Desweiteren wird darin die Tatsache fixiert, wonach der INR-Wert ohne Einnahme von gerinnungshemmenden Substanzen bei 1 liegt.

Um das Potential des Schemas zu verdeutlichen, stellte die Gruppe die retrospektiv erhobenen INR-Werte von vier Patienten, den durch den Algorithmus ermittelten Werten gegenüber. Das Ergebnis zeigte deutlich, dass unter Anwendung dieser

Methode ein höherer Anteil von INR-Werten im therapeutischen Bereich zu finden ist. Allerdings müssen einige Einschränkungen berücksichtigt werden. Zum einen darf dieses Vorgehen nur in der stabilen Phase der Erhaltungstherapie angewandt werden, und zum anderen dient der Algorithmus in erster Linie nur zur Ermittlung der optimalen Wochendosis (139).

In wie weit die genannte Methode in der österreichischen Praxis Anwendung findet, konnte nicht eruiert werden, allerdings ist belegt, dass ein dänischer Landkreis Versuche anbietet (139).

Trotz des umfangreichen Monitorings ist eine Entgleisung der oralen Antikoagulation möglich. Von einer Überdosierung wird gesprochen, sobald der INR-Wert über 5 ansteigt. Welche Konsequenzen dies nach sich zieht, hängt in erster Linie von den Begleitumständen, insbesondere der Blutungsgefahr ab. Wesentlich ist, dass bei fehlenden Blutungszeichen eine Unterbrechung der Cumaringabe für 24 – 72 Stunden ausreicht (140).

Die nachfolgende Tabelle soll eine Übersicht über das weitere Vorgehen in spezifischen Situationen bieten.

<b>INR-Wert und Begleitumstände</b>	<b>Massnahme</b>
INR < 5 Keine Blutung	Nächste Cumarin-Dosis weglassen, anschließend mit reduzierter Dosierung weiterfahren.
INR 5 – 9 Keine Blutung	Cumarin stoppen INR täglich messen Cumarin wieder beginnen, sobald der INR im therapeutischen Bereich ist. Falls INR > 6 evt. 1 – 2 mg Vitamin K p.o. (v.a. bei Phenprocoumon)
INR > 9 Keine oder geringfügige Blutung	2 – 5 mg Vitamin K p.o. Nächste Cumarindosis weglassen Anschließend mit reduzierter Dosierung weiterfahren.
INR > 9 und Schwere Blutung	Hospitalisation Vitamin K 10 mg i.v. und zusätzlich Fresh Frozen Plasma oder Faktorenkonzentrat (z.B. Prothrombinkomplex)

Tabelle 22: Mögliches Vorgehen bei einer Überdosierung der oralen Antikoagulation (13)

Das in den Maßnahmen angeführte Vitamin K<sub>1</sub> (Konaktion<sup>®</sup>) fungiert als Antidot der Cumarinderivat, und ermöglicht somit die Wiederherstellung einer regelrechten Synthese der

Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X. Es wird größtenteils peroral verabreicht, da bei intravenöser Applikation Schockgefahr besteht (3). Chemisch können drei Formen des Vitamin-K unterschieden werden, wobei ihnen als Grundgerüst 2-Methyl-1,4-naphthochinon gemeinsam ist. Phytomenadion, oder auch Vitamin K<sub>1</sub> genannt, enthält an Position 3 des Naphthochinonringes eine Phytylgruppe. Es wird von Pflanzen synthetisiert und im Jejunum mithilfe von Gallensäure, in Verbindung mit Fetten, resorbiert. Als physiologisches Vitamin-K wird Menachinon (Vitamin K<sub>2</sub>) angesehen, welches im Colon, durch dortig angesiedelte Escherichia coli Bakterien, produziert wird. Es stellt in Bezug auf ihre Seitenketten keine einheitliche Substanz dar, und ist auch nicht in der Lage den täglich benötigten Vitamin-K-Bedarf zu decken. Als dritte Variante existiert das synthetisch hergestellte Vitamin K<sub>3</sub>, oder Menadion, welches keine Seitenketten enthält. Allerdings wurde es, aufgrund seines toxischen Potenzials, vorallem bei Neugeborenen, vom Markt genommen (22, 141). Mithilfe dieser Substitutionsmaßnahme, und einer Latenz von 6 – 10 Stunden, besteht die Möglichkeit, den Zustand einer normal funktionierenden Gerinnung zu erzeugen. Ohne Verabreichung des Antidots würde der beschriebene Vorgang eine Zeitdauer von 10 – 14 Tage beanspruchen (13). Eine sofortige Normalisierung des Gerinnungssystems, wie es in Notfallsituationen erforderlich wäre, kann nur durch die Substitution von PPSB-Konzentraten erreicht werden. Jedoch geht die Verwendung dieser Gerinnungsfaktorenkonzentrate mit einem erhöhten Risiko für Thromboembolien einher (3).

### **6.3. SELBSTMONITORING**

Neben der konventionellen Therapieüberwachung der oralen Antikoagulation gewinnt das Patientenselbstmonitoring immer mehr an Bedeutung. Während bei der traditionellen Methode die Cumarintherapie ausschließlich durch den Arzt gesteuert wird (Blutabnahme – INR-Bestimmung – Dosisfestlegung), bezieht das zweitgenannte Therapiekonzept Patienten aktiv in ihre Behandlung mit ein (142).

Allerdings sind hierfür zwei Vorgehensweisen möglich (143):

- Patientenselbsttestung

Bei diesem Verfahren bestimmt der Patient mithilfe eines Gerinnungsmonitors seinen INR-Wert selbst. Die Blutprobe wird dabei aus der Kapillare gewonnen. Allerdings erfolgt die Dosisanpassung weiterhin durch den betreuenden Arzt.

- Patientenselbstmanagement

Hier ermittelt der Patient nicht nur die Intensität der Antikoagulation, sondern passt auch die weitere Dosierung dem eruierten Ergebnis an.

Prinzipiell kann das Patientenselbstmonitoring bei allen dauerhaft antikoagulierten Patienten angewandt werden, wobei es vor allem für jene mit künstlichen Herzklappen, Vorhofflimmern, Thrombophilie und thrombogenen Risikofaktoren von besonderer Bedeutung ist. Desweiteren stellt es eine gute Alternative bei schwierigen Venenverhältnissen, ausgeprägter INR-Variabilität sowie bei hoher Antikoagulationsintensität dar (143). Dennoch setzt dieses Verfahren bestimmte Fähigkeiten voraus, die zu entsprechenden Einschränkungen führen können. Allen voran sei hier die fehlende Motivation zur Selbstverantwortung genannt, doch auch ausreichende manuelle Geschicklichkeit und Sehkraft sind unverzichtbar (144). Hingegen konnte gezeigt werden, dass das Alter von Patienten nicht als Kontraindikation anzusehen ist (145). Sollte dem Patientengut die eigenständige Durchführung nicht mehr möglich sein, kann dies auch von Angehörigen oder Pflegepersonen übernommen werden (146).

Unabdingbar ist allerdings eine standardisierte und patientengerechte Schulung, in welcher theoretische als auch praktische Aspekte der oralen Antikoagulation vermittelt werden (142).

Neben der Bereitschaft der Betroffenen werden zur Umsetzung des Verfahrens geeignete Gerinnungsmonitore benötigt. Dabei handelt es sich um Geräte, welche innerhalb kurzer Zeit die Thromboplastinzeit aus frischem, nicht antikoaguliertem Vollblut bestimmen können (147).

Derzeit sind die folgenden Monitore wissenschaftlich evaluiert: CoaguChek<sup>®</sup>XS, CoaguChek<sup>®</sup>S, INRatio<sup>®</sup>2 sowie ProTime<sup>®</sup>. In Österreich zählt jedoch das erstgenannte zu den gebräuchlichsten (143, 148). Sollte der Leser Interesse zu bestimmten Eigenschaften der unterschiedlichen Geräte aufweisen, so ist eine entsprechende Information im Anhang zu finden (siehe Tab. 36).

In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche Studien und Übersichtsarbeiten veröffentlicht, welche die Qualität der traditionellen Therapieführung (Haus- oder Facharzt), mit jener des Selbstmonitorings verglichen (147). In diesem Zusammenhang sei die Metaanalyse von Heneghan C. et al. erwähnt. Sie inkludierte 14 Studien mit insgesamt 2570 Patienten. Die Daten zeigen eine signifikante Reduktion (55 %) von thromboembolischen Ereignissen. Daneben wurde die geringere Mortalität, sowie eine reduzierte Zahl schwerwiegender

Blutungen bestätigt (149). Weitere randomisierte Untersuchungen, sowie die Metaanalyse von Christensen T. et al. erhielten ähnliche Ergebnisse (150 - 152).

Somit lässt sich festhalten, dass das INR-Selbstmonitoring nicht nur die Lebensqualität verbessert, sondern auch die Prognose von langzeitantikoagulierten Patienten positiv beeinflusst (143).

## 7. BRIDGING ANTIKOAGULATION

Wie in einem der vorangegangenen Kapitel angeführt, gibt es zahlreiche Indikationen, welche einer langandauernden oralen Antikoagulation bedürfen. Doch auch während dieses Zeitraumes können Situationen auftreten, die zur Unterbrechung, Reduktion oder Modifikation der gerinnungshemmenden Therapie führen (153). Überlegungen hierzu beinhalten unweigerlich die Bedenken bezüglich thromboembolischer Ereignisse durch das Absetzen der Medikation einerseits, bzw. das perioperative Blutungsrisiko bei Fortführung der Therapie andererseits (154). Dabei handelt es sich um Komplikationen, deren Auswirkungen von entscheidender Relevanz sind. So verläuft eine Thromboembolie im arteriellen Bereich zu 20 % tödlich, und korreliert in 40 % mit dauerhaften Spätfolgen. Eine venöse Thromboembolie weist ihrerseits eine Mortalität von 6 % auf. Kommt es hingegen zu großen perioperativen Blutungen, ist in 50 % der Fälle eine Reoperation angezeigt. Die Mortalität aufgrund dessen liegt bei etwa 3 % (155).

Angesichts ihrer Effektivität in der Thromboembolieprophylaxe sind Vitamin-K-Antagonisten derzeit, insbesondere in der Langzeitantikoagulation, Mittel der Wahl. Allerdings weisen diese infolge ihrer langandauernden Halbwertszeit (v.a. Phenprocoumon) eine schlechte Steuerbarkeit auf. So führt eine vollständige Therapieunterbrechung, aber auch die Reduktion der Intensität, zu einer antikoagulatorischen Lücke welche ebenso mit einem erhöhten thromboembolischen Risiko verbunden ist. Dieses kann durch eine mögliche Rebound-Hyperkoagulabilität, sowie das intra- und unmittelbar postoperativ vorliegende prothrombotische Milieu noch verstärkt werden (153).

Ist bei einem oral antikoagulierten Patienten ein invasiver Eingriff unumgänglich, stellen sich drei Fragen:

- Muss die orale Antikoagulation pausiert werden?
- Ist ein Briding nötig?
- Wenn ja, wie sollte es organisiert werden?

Ungeachtet dieser Punkte muss festgehalten werden, dass die Umsetzung des „*Bridings* [...] *stets eine Einzelentscheidung unter Abwägung des individuellen Patientennutzens und –risikos*“ ist (153).

Zur Beantwortung der aufgeworfenen Fragen ist es notwendig, das Risiko einer Blutung dem thromboembolischen Risiko der Grunderkrankung gegenüberzustellen. Um dies zu

verdeutlichen, soll die Effektivität der oralen Antikoagulation und die damit verbundene Risikoreduktion von Thromboembolien tabellarisch dargestellt werden. Die dazu benötigten Daten stammen aus der Arbeit um Douketis et al.

Indikationen	TE-Rate ohne Therapie	Risikoreduktion durch OAK
Akute venöse TE		
- 1. Monat	40 % / Monat	80 %
- 2. und 3. Monat	10 % / Monat	
Rezidivierende venöse TE	15 % / Jahr	80 %
Vorhofflimmern (VHF)	4,5 % / Jahr	66 %
VHF mit früherer TE	12 % / Jahr	66 %
Mechanische Herzklappe	8 % / Jahr	75 %
Mitralklappenersatz	22 % / Jahr	85 %
Akute arterielle TE, 1. Monat	15 % / Monat	66 %

TE: Thromboembolie

OAK: orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten

Tabelle 23: Risikoreduktion unter OAK (156)

Die genaue Risikostratifizierung ist somit Voraussetzung um die Art und Dosierung des Bridings festzulegen. Hierbei wird das Blutungsrisiko in erster Linie durch die Invasivität des Eingriffes bestimmt. Daneben spielen jedoch auch individuelle, patientenbezogene Determinanten, wie Komedikation, Begleiterkrankungen, oder angeborene bzw. erworbene Gerinnungsstörungen, als auch interventionsspezifische Faktoren wie Übersichtlichkeit des Operationsgebietes, Erfahrung des Chirurgen, oder die Dringlichkeit der Operation eine Rolle. Um eine grundlegende Orientierung über das Blutungsrisiko zu erhalten, ist eine Klassifizierung der Eingriffe entsprechend ihrer Blutungstendenz in „hoch“ oder „nicht hoch“ von großem Vorteil (siehe Tab. 24) (153).

Kategorie	Eingriff
Hohes Risiko	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Interventionelle kardiologische Therapie und Herzchirurgie (z.B. Herzklappenersatz, Bypass)</li> <li>- Gefäßchirurgie (Operation eines Aortenaneurysmas)</li> <li>- Tumorchirurgie</li> <li>- Neurochirurgie (intrakranielle, spinale Operationen)</li> <li>- Urologische Eingriffe (z.B. radikale Prostatektomie)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chirurgie der Hals- und Kopftumore</li> <li>- Große Knochenchirurgie (z.B. beidseitiger Kniegelenkersatz, Hüftendoprothese)</li> <li>- Eingriffe an parenchymatösen Organen (z.B. Nierenbiopsie, Lungenresektion)</li> <li>- Komplizierte Polypektomie, Sphinkterektomie</li> <li>- Augenchirurgische Eingriffe mit Retrobulbäranästhesie, Orbita- oder Retinaoperationen etc.</li> </ul>
Kein hohes Risiko (chirurgische Intervention)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Augenchirurgische Eingriffe ohne Retrobulbäranästhesie (z.B. Kataraktoperation)</li> <li>- Darmresektion</li> <li>- Minimale invasive Chirurgie (z.B. Cholezystektomie)</li> <li>- Abdominelle Hysterektomie, Dilatation und Kürettage</li> <li>- Abdominelle Hernienoperation</li> <li>- Hand- und Fußchirurgie (z.B. Karpaltunnelsyndrom)</li> <li>- Schulterchirurgie</li> <li>- Implantation eines Herzschrittmachers</li> <li>- Dissektion axillärer Lymphknoten</li> <li>- Dermatologische Chirurgie</li> <li>- die meisten zahnärztlichen Eingriffe (z.B. Zahnextraktion)</li> <li>- Endarteriektomie</li> </ul>
Kein hohes Risiko (nicht chirurgische Intervention)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Koronarangiographie mit oder ohne perkutaner Intervention</li> <li>- Gastroskopie mit oder ohne Biopsie</li> <li>- Bronchoskopie mit oder ohne Biopsie</li> <li>- Arthroskopie</li> <li>- Anlage eines Zentralvenenkatheters</li> <li>- Biopsie (Blase, Schilddrüse, Mamma)</li> </ul>

Tabelle 24: Klassifizierung des Blutungsrisikos modifiziert nach Douketis et al.  
Spannagl M, Spannagl U. (156, 153)

Generell kann festgehalten werden, dass Eingriffe mit kleinen Wundflächen mit einem geringen Blutungsrisiko assoziiert sind. Diese Interventionen erlauben somit eine Fortführung der Cumarintherapie (157).

Neben dem Blutungsrisiko ist auch die Unterteilung von Krankheitsbildern entsprechend ihrer Tendenz zu Thromboembolien möglich. Diagnosen welche zur Hochrisikokategorie zählen, weisen ohne orale Antikoagulation ein jährliches Risiko von über 10 % auf. Bei Zugehörigkeit zur mittleren Kategorie liegt die jährliche Wahrscheinlichkeit zwischen 4 – 10 %, wohingegen es bei Erkrankungen mit niedrigem Risiko in weniger als 4 % pro Jahr zu Thrombosen oder Embolien kommt. (154, 153).

Die wichtigsten Indikationen sind in Tabelle 25 zusammengefasst.

Kategorie	Krankheitsbild
Hohes Risiko (> 10 % jährlich ohne OAK)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolie im zurückliegenden Monat</li> <li>- Künstliche Herzklappen</li> <li>- Arterielle Embolie im letzten Monat</li> <li>- Vorhofflimmern mit Zustand nach ischämischen Ereignis, schwerer Herzinsuffizienz, Thrombus im linken Vorhof oder dichten Spontanechos</li> </ul>
Mittleres Risiko (4 -10 % jährlich ohne OAK)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Idiopathische tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolie innerhalb des letzten Jahres</li> <li>- Vorhofflimmern mit Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie oder höhers Lebensalter</li> <li>- Bioprothese (in den ersten 3 Monaten)</li> </ul>
Niedriges Risiko (< 4 % jährlich ohne OAK)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sekundäre tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolie innerhalb des letzten Jahres</li> <li>- Idiopathisches Vorhofflimmern</li> <li>- Bioprothesen (nach den ersten 3 Monaten)</li> </ul>

Tabelle 25: Risikoabschätzung thromboembolischer Ereignisse (154, 153)

Die vorangehende Tabelle deutet bereits darauf hin, dass nicht nur unterschiedliche Erkrankungen mit einem differenten Risiko assoziiert sind, sondern dass bereits innerhalb einer Diagnosegruppe (z.B. Vorhofflimmern) derartige Abweichungen zum Tragen kommen. In den Guidelines 2008 des American College of Chest Physicans wurde unter Beachtung dessen, eine Empfehlung zum Prozedere bei elektiven Interventionen abgegeben (158).

Diese sollen durch eine weitere Tabelle dargestellt werden.

Thromboembolie Risiko	Vorhofflimmern	Venöse Thromboembolie (VTE)	Mechanische Herzklappe	Empfehlung
Hohes Risiko	CHADS <sub>2</sub> -Score 5/6 Insult/TIA < 3 Mo Rheumat. Vitium	VTE < 3 Monate Protein-C/S-Mangel Antiphospholipid-AK Antithrombin-Mangel	Mitralklappen-Prothese Kippscheiben-Pr. in Aortenklappen-Position Insult/TIA < 6 Mo.	Briding-Antikoag. empfohlen
Mittleres Risiko	CHADS <sub>2</sub> -Score 3/4	VTE 3-12 Monate Heterozygote FV-Mutation o. FII-Mutation Aktives Karzinom Rezidivierende VTes	Doppelflügel-Prothese in AK-Position und: Vorhofflimmern Z.n. TIA/Insult Hypertonie, Diabetes,	Briding-Antikoag. vorgeschlagen

			Herzinsuffizienz, Alter > 75 Jahre	
Geringes Risiko	CHADS <sub>2</sub> -Score 0/1/2	VTE > 12 Monate	Doppelflügelprothese in AK-Position ohne Risikofaktoren	Keine Bridging- Antikoag. vorgeschlagen

Tabelle 26: Risikostratifizierung und Empfehlung zur Bridging-Antikoagulation modifiziert nach Douketis et al. (158)

Nachdem nun eine ausführliche Schilderung der Risikostratifizierung erfolgte, werden sich die nächsten Seiten dieser Arbeit mit der Art des Bridgings auseinandersetzen. Bevor die möglichen Vorgehensweisen kurz erläutert werden, versucht die nachfolgende Grafik einen ersten Eindruck der Grundprinzipien zu vermitteln.

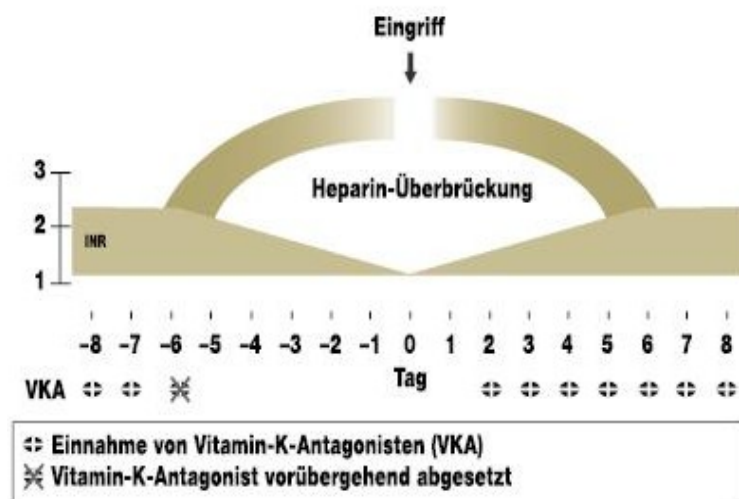


Abbildung 25: Schematische Darstellung des Bridgings (154)

- Hohes Blutungs- und/oder Thromboembolierisiko  
In diesem Fall sollte die orale Antikoagulation etwa eine Woche vor dem geplanten Eingriff unterbrochen werden. Sobald der INR unter den Sollwert sinkt, muss zur Vermeidung thromboembolischer Komplikationen eine alternative Antikoagulation eingeleitet werden.  
Als Ersatzmedikation wird eine Substanz benötigt, welche aufgrund ihrer kürzeren Halbwertszeit eine einfachere Handhabung erlaubt. Dabei handelt es sich in erster Linie um niedermolekulares Heparin, wohingegen unfraktioniertes Heparin nur noch in spezifischen Situationen verabreicht wird.
- Niedriges Thromboembolierisiko  
Diese Interventionen sind mit einer Verringerung der Intensität bzw. mit einem

kurzfristigen Pausieren der Cumarinderivate vereinbar. Auch hier sollte vor der Operation ein festgelegter Schwellenwert unterschritten werden (153).

Tabelle 27 zeigt die angestrebten Intensitätsziele auf, und setzt sie mit der zu erwartenden Zeitdauer in Relation.

Eingriffe	Vorbereitung	Angestrebt	
		INR	TPZ
Zahnextraktion	Keine Therapiepause ggf. lokale Blutstillung mit Tranexamsäure (Cyklokapron®)	2,0–2,5	0,35–0,30
Kleine Operationen, Arteriographie	3–6 Tage Therapiepause	< 2,0	> 0,35
Größere Operationen, translumbale Aortographie	3–8 Tage Therapiepause	< 1,5	> 0,50
Endoskopie und Biopsie	3–8 Tage Therapiepause	< 1,5	> 0,50
Sofort notwendige Operation	1000–2000 E PPSB– Konzentrat evtl. 5–10 mg Konaktion®	je nach Maßnahme (angestrebte INR < 1,5)	

Tabelle 27: Vorbereitungen auf invasive Interventionen (3)

Wie bereits angesprochen weicht die klinische Routine immer weiter vom traditionellen Konzept des Bridgings mittels unfraktioniertem Heparin ab. Ursächlich hierfür ist einerseits die Tatsache, dass tägliche Laborkontrollen nötig sind, damit ein Sinken des INR-Wertes unter den therapeutischen Bereich frühzeitig erkannt wird. Andererseits liegt unfraktioniertes Heparin nur als intravenöse Darreichungsform vor, wodurch sich der stationäre Aufenthalt der Patienten deutlich verlängert. Diese Verzögerung liegt meist weder im Interesse des Patienten, noch in dem der Krankenhausträger (154). Als Alternative bietet sich niedermolekulares Heparin an. Es kann aufgrund seiner höheren Bioverfügbarkeit subkutan verabreicht werden, und setzt keine täglichen Laborkontrollen voraus. Damit ist eine Anwendung im ambulanten Bereich tragbar. Ein weiterer Benefit liegt im verminderten Risiko eine HIT II zu erleiden. Allerdings muss eine annähernd normale Nierenfunktion, sowie Körpergewicht von mindestens 50 kg gegeben sein. Dennoch ist keines der im Handel erhältlichen

niedermolekularen Heparine als Bridging-Substanz zugelassen, woraus eine OFF-Label Anwendung resultiert (157, 153).

### Praktisches Vorgehen

Den ersten Schritt stellt die Risikostratifizierung des Patienten dar. Anhand dieser wird über das weitere Vorgehen entschieden.

Der Zeitpunkt, an dem die orale Antikoagulation pausiert wird, ist an folgende Faktoren gebunden (157):

- Gegenwärtig vorliegender INR-Wert (sollte sich im therapeutischen Bereich befinden)
- Jener INR-Wert, welcher für die Intervention angestrebt wird
- Syntheseleistung der Leber
- Ernährungsgewohnheiten

Nachdem die Cumarinderivate abgesetzt wurden und sich der INR-Wert außerhalb des therapeutischen Fensters befindet, wird mit der Applikation des Ersatzmedikamentes begonnen. Die letzte Dosis des niedermolekularen Heparins sollte am Vorabend der Operation, zumindest mit einem zwölfstündigen Abstand zur Intervention, verabreicht werden. Dies bedeutet, dass am Eingriffstag kein Antikoagulant zum Einsatz kommt. Die postoperative Wiedereinleitung der gerinnungshemmenden Therapie wird durch das Blutungsrisiko und die Hämostasesituation reglementiert. Über genauere zeitliche Empfehlungen besteht in der Literatur keine Einigkeit (159, 157). So stellt auch die exakte zeitliche Wiederaufnahme der Vitamin-K-Behandlung eine individuell, am Patienten orientierte Entscheidung dar. Beeinflusst wird diese durch die Art und Schwere des Eingriffs, den postoperativen Verlauf, als auch durch ein mögliches Reoperationsrisiko. Häufig wird der Beginn der Cumarintherapie mit der ersten oralen Nahrungsaufnahme gleichgesetzt (159).

### Klinische Daten

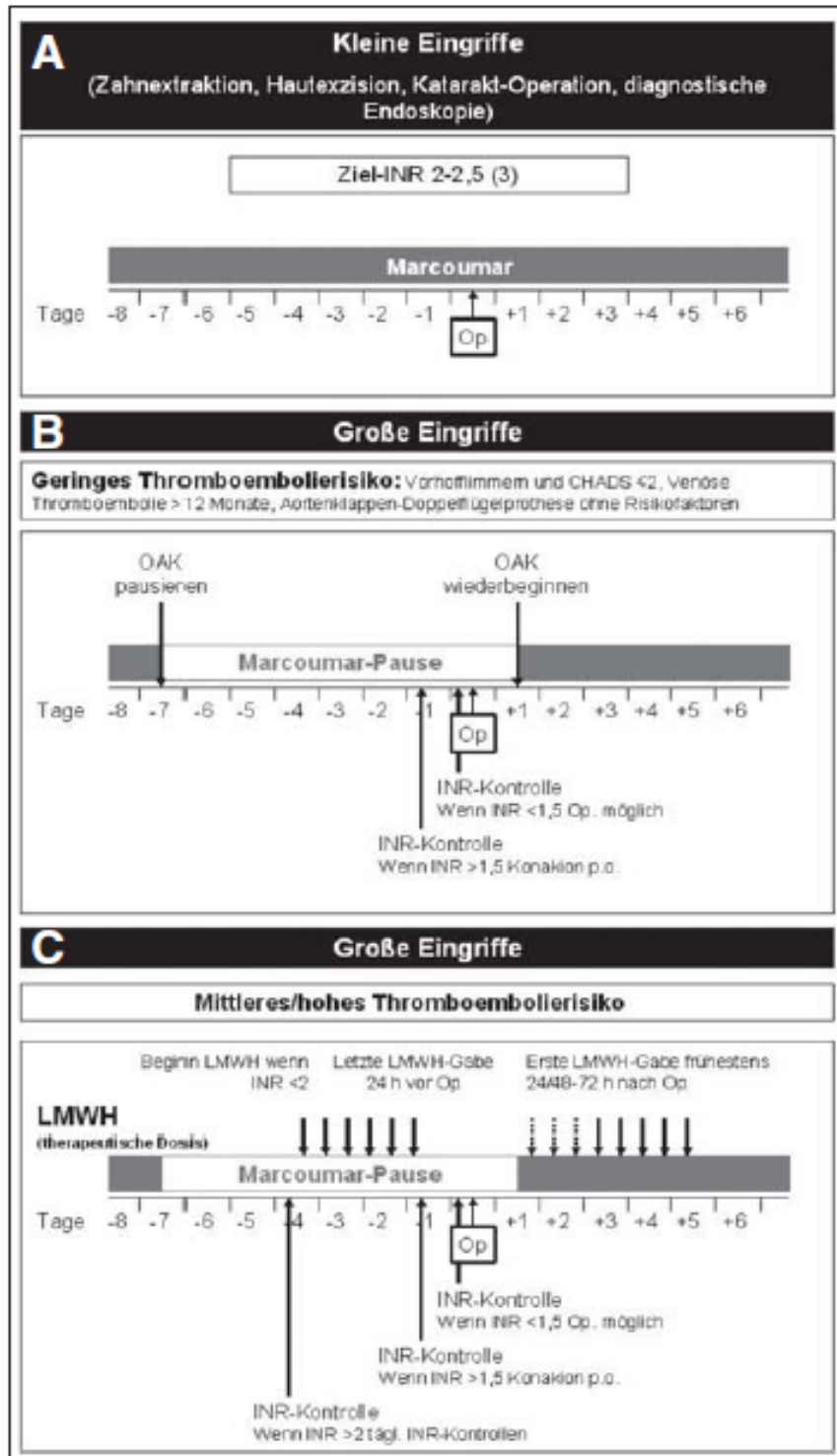
Für die Anwendung des traditionellen Bridgingkonzeptes, sprich mit unfraktioniertem Heparin als Antikoagulant, liegen kaum Studienergebnisse vor. Die erste Arbeit wurde von der Gruppe um Katholi R. et al. im Jahre 1978 publiziert. Die Ergebnisse zeigen eine

Thromboembolierate von < 1 %, bei einer Blutungsinzidenz von ungefähr 1,7 % (160). Allerdings wurde diese Untersuchung vor Einführung der Good Clinical Practice-Standards durchgeführt, so dass dies bei der Beurteilung der Resultate zu bedenken ist. Hingegen existieren zahlreiche Studien, von denen hier nur einige angeführt seien, welche die Wirksamkeit von niedermolekularem Heparin in Überbrückungssituationen befürworten (161, 156, 162, 163). In den bis Ende 2005 vorliegenden prospektiven Kohortenstudien (insgesamt 10) konnte eine Inzidenz von thromboembolischen Komplikationen nachgewiesen werden, welche sich im Bereich zwischen 0 % – 4 % bewegt. Alle Blutungen, die innerhalb dieser Studien dokumentiert wurden, traten in einer Wahrscheinlichkeit zwischen 0,2 % – 6,7 % auf (154). Desweiteren konnten klinische Vergleichsstudien dokumentieren, dass bezüglich der Komplikationsrate (Blutungen und Thromboembolien) keine signifikante Differenz zwischen unfraktioniertem und niedermolekularem Heparin besteht (164, 165).

Zusammenfassend sollen hier nochmals die Empfehlungen des American College of Chest Physicians aufgelistet werden (158):

- Niedermolekulares Heparin als Bridgingsubstanz anzuwenden, zeigt größere Effektivität als die intravenöse Gabe von unfraktioniertem Heparin.
- Entsprechend sollte niedermolekulares Heparin bei Situationen mit hohem thromboembolischen Risiko in sogenannter Volldosierung eingesetzt werden. Diese kommt der Behandlungsdosis einer Thromboembolie gleich.
- Bei Eingriffen mit mittlerem thromboembolischen Risiko ist eine prophylaktische Dosierung (halbe Dosis) anhand des individuellen Risikoprofils zu erwägen.
- Liegt ein niedriges thromboembolisches Risiko vor, so kann auf ein Bridging verzichtet werden.

Die nachfolgende Darstellung bezieht das mögliche Risiko genauer mit ein, wodurch es als roter Faden für den klinischen Alltag fungieren könnte.



Analog zu Marcoumar<sup>®</sup> sollte Sintrom<sup>®</sup> etwa drei Tage vor einer großen Intervention pausiert werden.  
Abbildung 26: Schema zum perioperativen Management der oralen Antikoagulation

(166)

## 8. SPEZIELLE SITUATION – GERIATRISCHE PATIENTEN

Bei diesem Patientenkollektiv kann bereits aufgrund des fortgeschrittenen Alters von einem erhöhten Insultrisiko gesprochen werden. Häufig liegen weitere Komorbiditäten vor (CHADS<sub>2</sub> ≥ 2), wodurch der Einsatz von Vitamin-K-Antagonisten dringend indiziert wäre. Dennoch wird in der benannten Population, trotz gegebener Indikation, mehrfach nicht adäquat antikoaguliert. Dieses restriktive Verhalten begründet sich vielfach durch die Angst vor Blutungskomplikationen, vor allem bei Patienten im höheren Alter (167). Die Sorge ist zunächst auch durchaus nachvollziehbar, da einige körperliche Differenzen zu Menschen im jüngeren Alter vorliegen. Allen voran muss die häufig bestehende Nierenfunktionsstörung, welche eine Kumulation der Cumarinderivate bewirken kann, genannt werden. Damit ist auch bei gerinnungshemmenden Substanzen eine Dosisanpassung erforderlich (168).

Eine entsprechende Auflistung stellt die folgende Tabelle dar.

Antikoagulanz	Kreatinin-Clearance		
	> 60 ml/min	30 – 60 ml/min	< 30 ml/min
Heparin	100 %	Etwa 70 %, aPTT-Kontrolle	Etwa 50 %, aPTT-Kontrolle
NMH	100 %	Etwa 70 %	Etwa 50 %
Fondaparinux	100 %	20 – 50 ml/min etwa 50 %	< 20 ml/min kontraindiziert
Danaparoid	100 %	Etwa 66 %	Etwa 50 % aXa-adjustiert
Hirudin	100 %, aPTT-adjustiert	Etwa 70 %, aPTT-adjustiert	1 – 10 %, aPTT-adjustiert
Argatroban	100 %, aPTT-adjustiert	100 %, aPTT-adjustiert	70 %, aPTT-adjustiert
Vitamin-K-Antagonisten	100 %, INR-adjustiert	100 %, INR-adjustiert	100 %, INR-adjustiert
Dabigatran	100 %	Etwa 30 %	Kontraindiziert
Rivaroxaban	100 %	100 %	< 20 ml/min kontraindiziert

Tabelle 28: Dosierungen von Antikoagulantien in Abhängigkeit zur Kreatinin Clearance (169)

Daneben sind Veränderungen im Gastrointestinaltrakt und der Leber dokumentiert. Außerdem können generelle alters- und krankheitsbedingte Modifikationen der Organe die Wirksamkeit von Medikamenten beeinflussen (169). Um die Befürchtung genauer zu

quantifizieren, führte man in einer niederländischen Antikoagulationsklinik eine Beobachtungsstudie durch, deren Ergebnisse 2005 publiziert wurden. Darin ist ersichtlich, dass Patienten mit Vorhofflimmern einen altersabhängigen Anstieg bedeutsamer Blutungen von 0,5 % im Jahr bei den unter 60jährigen, von 1,9 % im Jahr bei den 60 – 70jährigen bzw. von 3 % im Jahr bei den 70 – 80jährigen und schließlich von 4,5 % im Jahr bei den über 80jährigen aufweisen. Allerdings ist in diesem Zusammenhang anzumerken, dass der Ziel-INR mit 3 – 3,5 definiert wurde (170).

Auch die vor wenigen Jahren veröffentlichte BAFTA-Studie untersuchte die Effektivität und Sicherheit der oralen Antikoagulation, wobei ihr Augenmerk geriatrischen Patienten galt. Aus diesem Grund wurde ein Studienkollektiv mit einem Durchschnittsalter von 81,5 Jahren rekrutiert. Die Hälfte der Population erhielt Warfarin mit einem Ziel INR von 2 – 3, dem anderen Teil wurde Aspirin 75 mg verabreicht. Die Auswertung der Daten ergab eine signifikant niedriger Rate an Schlaganfällen unter Antikoagulation im Vergleich zur Acetylsalicylsäure (1,8 % vs. 3,8 %). Bei den intrakraniellen Blutungen wie auch den Blutungskomplikationen insgesamt bestand dagegen kein signifikanter Unterschied (171).

Darauf Bezug nehmend, soll zudem die Arbeit von Fang et al. angesprochen werden. Auch diese Gruppe beschreibt eine Korrelation zwischen Alter, Intensität der Antikoagulation und intrakraniellen Blutungen unter Cumarintherapie. Auf Grund dessen, werden zwei Punkte dieser umfangreichen Untersuchung hervorgehoben. Zum einen konnte die Studie einen deutlichen Anstieg intrakranieller Blutungen bei Patienten über dem 85. Lebensjahr bestätigen, zum anderen zeigte sie noch einprägsamer in welchem Zusammenhang eine hohe Antikoagulationsintensität mit der Blutungszunahme steht. So kann festgehalten werden, dass, ausgegangen von einem Ziel-INR zwischen 2 – 3, bei Anstieg des INR-Wertes auf 3,5 – 3,9, die Inzidenz intrakranieller Blutungen um den Faktor 4,6 zunimmt. Bei einer verstärkten Antikoagulation mit einem  $\text{INR} \geq 4$ , steigt das Blutungsrisiko sogar um den Faktor 8,8. Hingegen konnte keine Abnahme der Blutungsinzidenz bei einem  $\text{INR} \leq 2$  beobachtet werden. Damit lässt sich festhalten, dass die größtmögliche Effektivität der oralen Antikoagulation mit einem INR zwischen 2 – 3 zu erreichen ist. Wird ein geringerer INR-Wert angestrebt, erhöht sich lediglich das Thromboembolierisiko, wohingegen bei einem höheren Zielwert eine Zunahme intrakranieller Blutungen zu verzeichnen ist (172).

Wie aus diesen Beispielen ersichtlich, besteht in der Literatur nicht absolute Einigkeit darüber, wie die orale Antikoagulation, vorallem bei geriatrischen Patienten, gehandhabt werden soll. Aus diesem Grund ist die Stellungnahme des American College of Chest

Physicians durch ihre Guidelines 2008 von besonderer Bedeutung. Darin wird empfohlen bei Patienten mit Vorhofflimmern, betreffend der Indikationsstellung, sowie der Intensität der Antikoagulation, in der Behandlung zwischen geriatrischen Patienten und der Durchschnittsbevölkerung nicht zu unterscheiden (173).

Um den Umfang dieser Arbeit annähernd zu wahren, soll Vorhofflimmern die einzige Indikation sein, die für das geriatrische Patientengut gesondert besprochen wird. Dennoch hoffe ich, dass es trotz Einschränkungen gelungen ist, ein Bild der Problematik zu skizzieren.

# **TEIL 2**

## Retrospektive Studie

## 9. ZIELSETZUNG UND STUDIENHYPOTHESE

Die vorliegende retrospektive Studie verfolgt das Ziel, die Häufigkeit „unerwünschter Ereignisse“ und „Komplikationen“ unter oraler Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon<sup>®</sup> und Acenocoumarol<sup>®</sup>) zu erfassen und zu interpretieren.

Um dies zu ermöglichen wurden in Zusammenarbeit mit dem niedergelassenen Internisten, Dr. Harald Schmidt, die Daten aller seiner Patienten ausgewertet, welche sich im Zeitraum zwischen 01. Jänner 1998 und 31. Dezember 2007 einer Behandlung mit Cumarinderivaten unterzogen.

Zur effektiven Bearbeitung der umfangreichen Informationen wurden folgende Hypothesen formuliert:

1. Durch die Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten kann das Auftreten von „unerwünschten Ereignissen“ verhindert werden.
2. Die Komplikationsrate unter Phenprocoumon<sup>®</sup> bzw. Acenocoumarol<sup>®</sup> in einer Facharztpraxis, gleicht jener aus randomisierten Studien.

## 10. METHODIK

Die Studie inkludiert alle Patienten, welche sich in der Zeit zwischen 01. Jänner 1998 und 31. Dezember 2007 zu regelmäßigen Kontrollen der gerinnungshemmenden Therapie in der Ordination des Internisten Dr. Schmidt einfanden.

Die Untersuchung wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz mit einem positive Ethikvotum genehmigt. Neben dieser Voraussetzung wurden noch weitere Einschlusskriterien definiert:

- Die Altersgrenze der Studienpatienten liegt über dem vollendeten 17. und unter dem vollendeten 96. Lebensjahr.
- Die antikoagulative Therapie wurde mindestens vier Wochen vor Aufnahme in das Studienkollektiv eingeleitet.
- Der Abstand der Kontrolltermine bei Dr. Schmidt überschreitet die Zeitspanne von neun Wochen nicht.

Ein Ausschlusskriterium stellte die Unvollständigkeit von Daten dar. Als Beispiel sei die fehlende Indikation der antikoagulativen Therapie genannt.

Unter Berücksichtigung dieser Kriterien umfasst die Studienpopulation 640 Patienten.

Um eines der primären Studienziele, nämlich die Häufigkeit der „Komplikationen“ zu eruieren, müssen diese zunächst exakt definiert werden. Grundsätzlich kann festgehalten werden, dass der Begriff Komplikation nur im Zusammenhang mit Blutungen zur Anwendung kommt. Desweiteren erfolgt eine Zuteilung der Ereignisse entsprechend ihres Schweregrades in eine der vier Kategorien:

1. Leicht Nasenbluten, Makrohämaturie, Hämatom
2. Mittelschwer Gastrointestinale Blutungen,  
Hämaturie, welche eine Cystoskopie oder Urographie erforderlich macht,  
Hämoptyse
3. Lebensbedrohlich Gehirnblutung,  
Blutungen, die zur kardiopulmonalen Reanimation führen,  
Blutungen, welche eine chirurgische oder angiographische Intervention nach sich ziehen  
Hämathothroax  
Blutungen, welche einen Hämatokritabfall > 20 % verursachen  
Blutungen, die einen Abfall des systolischen Blutdrucks < 90 mmHg auslösen  
Blutungen, die zur Verabreichung von mehr als drei Blutkonserven führen
4. Tödlich

Der Begriff „unerwünschtes Ereignis“ umfasst prinzipiell alle thromboembolischen Zustände. Die Klassifizierung anhand des Schweregrades ergibt nachstehende Unterteilung:

1. Leicht Oberflächliche Thrombophlebitis
2. Mittelschwer Transitorische ischämische Attacke (TIA),  
Prolongiertes reversibles ischämisch neurologisches Defizit (PRIND),  
Kleiner Insult,

- Tiefe Venenthrombose
- Pulmonalarterielle Embolie ohne respiratorische oder hämodynamische Konsequenz
- 3. Lebensbedrohlich    Insult mit Defizit
- Massive Pulmonalarterienembolie
- Systemische Embolie
- 4. Tödlich

Nachdem vorallem die Dauer der antikoagulativen Therapie entsprechend der Indikation variiert, beinhaltet das zugrundeliegende Erkrankungsbild wesentliche Information. Aufgrund dessen wurden die Patienten unter Cumarintherapie einer der nachfolgenden Gruppen zugeordnet:

- Vorhofflimmerarrhythmie
- Zustand nach Herzklappenersatz
- Postoperativ (z.B. nach Hüftgelenksersatz)
- Status post venöse Thrombembolie
- Andere
  - Vorderwandaneurysma
  - Thrombogener Ventrikel
  - Weitere

(für den unwahrscheinlichen Fall, dass die vorliegende Erkrankung in keine der genannten Kategorien eingereiht werden kann)

Da weitere Analysen des Datenmaterials geplant sind, wurden Alter, Geschlecht, Anzahl und Art der Medikamente bei Beginn der Therapie, Body-Mass-Index, Nikotinabusus, Vorliegen von Diabetes mellitus und/ oder Hypertonie, Karotisstenosen, maligne Erkrankungen, sowie Insult in der Anamnese als mögliche Einflussfaktoren erfasst.

Besondere Bedeutung hatte die Dokumentation des INR-Wertes, sowie dessen Abnahmedatum, da die Intensität außerhalb des therapeutischen Bereiches mit dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen und Komplikationen im Zusammenhang stehen kann (100). Daneben wurde auch Beginn und Ende der Therapie, sowie Tod und Todesursache dokumentiert.

Zumal einem Therapieabbruch unterschiedliche Ursachen zugrunde liegen können, erfolgt auch in diesem Fall eine differenzierte Betrachtung anhand nachgereihter Klassifikationen:

- Geplanter Behandlungsabbruch (Studien- oder Therapieende)
- Abbruch aufgrund von Komplikationen oder unerwünschten Ereignissen
- Abbruch aufgrund schlechter Compliance (sobald mehr als zwei Kontrolltermine nicht eingehalten werden, oder häufiger als zweimal im Jahr das Intervall zwischen den Kontrollen mehr als zwei Monate beträgt, bzw. auch dann, wenn über mehr als vier Monate kein INR-Wert bestimmt wird)
- Abbruch da die Kontrolle bei einem anderen Arzt durchgeführt wird (z.B. Hausarzt)
- Abbruch wegen Todes, welcher auf andere (nicht OAK bedingte) Ursachen zurückzuführen ist
- Abbruch unklarer Ursache (als Option für all jene Patienten, deren genaues Fernbleiben nicht eruiert werden konnte)

Sollten Komplikationen oder unerwünschte Ereignisse innerhalb des Studien- bzw. Therapiezeitraumes oder bis acht Wochen danach aufgetreten sein, wurden diese anhand der in der Ordination vorliegenden Dokumente erfasst. Eine weitere Nachforschungsmöglichkeit stellten die behandelten Allgemeinmediziner, sowie umliegende Krankenhäuser dar.

## 11. RESULTATE

Zu Beginn sei festgehalten, dass es sich hier ausschließlich um erste Ergebnisse handelt. Die Publikation von umfangreicheren Analysen unter Einbeziehung weiterer Fragestellungen wird derzeit angestrebt.

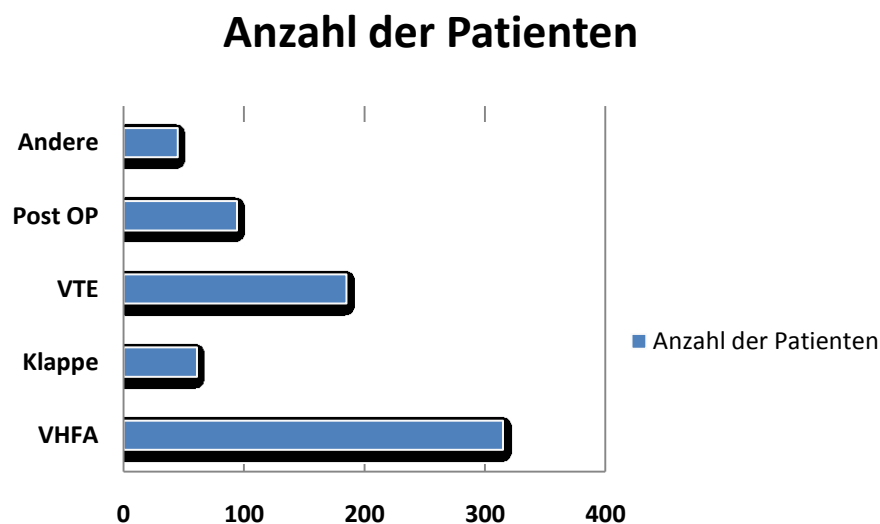
Zunächst soll eine quantitative Darstellung der Studienpopulation und der damit verbundenen Ergebnisse in tabellarischer Form erfolgen. Neben der Patientenzahl und dem Risiko nach Patientenzahlen, wurden die Variablen Alter und BMI, sowie der prozentuelle Anteil weiblicher Patientinnen, Diabetiker und Hypertoniker, als auch der Prozentsatz an stattgehabten Insulten inkludiert. Daneben wurde eine Stratifizierung anhand der initialen Diagnose und dem zu diesem Zeitpunkt verordneten Vitamin-K-Antagonisten vorgenommen. Da es während des Behandlungszeitraumes zu Veränderungen in der Indikation kommen konnte, ist die addierte Anzahl der Patienten entsprechend der Subgruppen größer, als die vorhandene Gesamtpatientenzahl. Als Beispiel sei hier genannt, dass ein Patient sowohl zur Vorhofflimmerarrhythmie als auch zur Herzklappe klassifiziert werden kann. Desweiteren konnte nicht für jeden Patienten das verabreichte Cumarinderivat eruiert werden. Aus diesem Grund ist die Summe der Patienten, welcher einer Medikation zugeordnet sind geringer als die der Gesamtstudienpopulation.

	Diagnosis						Medication	
	Overall	VHFA	Klappe	VTE	PostOP	Other	Med1	Med2
Number of patients	640	315	61	185	94	45	445	174
Years at risk	1,966	1,080	291	574	71	223	1,494	423
Age, mean (SD)	69.2 (12.2)	73.2 (8.5)	66.8 (12.1)	64.1 (16.1)	66.3 (10.3)	66.4 (12.8)	69.8 (12.5)	67.7 (11.6)
BMI, mean (SD)	28.0 (4.8)	28.1 (4.5)	26.1 (4.4)	27.6 (5.6)	29.1 (4.4)	26.0 (5.1)	27.9 (4.8)	28.2 (4.9)
Women, %	57.0	54.3	49.2	58.4	66.0	48.9	54.8	64.4
Diabetes, %	19.7	20.6	32.8	18.9	10.6	35.6	21.1	17.2
Hypertension, %	64.5	77.1	67.2	49.2	50.0	66.7	66.7	63.2
Insult, %	13.8	17.5	18.0	9.2	4.3	31.1	15.1	10.3

Tabelle 29: Deskription des Studienkollektives

Die wichtigsten Ergebnisse der Studie sind in Tabelle 29 zusammengefasst. Aus diesen Aufzeichnungen ist erkennbar, dass der mit Abstand häufigste Grund einer Antikoagulation im Studienkollektiv in der Vorhofflimmerarrhythmie zu finden ist. Es ist ersichtlich, dass diese Indikation einerseits einen langandauernden Behandlungszeitraum (1,080 years at risk) umschließt, andererseits aber auch ein deutlich älteres Durchschnittskollektiv betrifft (73,2). Werden die Ergebnisse mit der nächsthäufigen Indikationsgruppe, der venösen Thrombembolie mit insgesamt 185 Patienten des Studienkollektives verglichen, so lässt sich der Therapiezeitraum unter Vitamin-K-Antagonisten beinahe halbieren (1,080 vs. 574 Patientenjahre) und auch in Bezug auf den Altersdurchschnitt sind die Patienten mit letztgenannter Diagnose mit 64,1 Jahren um etwa zehn Jahre jünger gewesen. Legt man sein Augenmerk auf die Anzahl der anamnestisch erlittenen Insulte, so gehen die Krankheitsbilder Vorhofflimmerarrhythmie und Veränderung der Herzklappen, meist künstlicher Herzklappenersatz, mit einer etwas höheren Inzidenz einher (17,5 % bei VHFA, 18 % bei Herzklappenerkrankungen).

Die nachfolgende Grafik ist bemüht, eine einprägsamere Darstellung einzelner Resultate zu bieten.



“Andere”: Thrombogener Ventrikel, Vorderwandaneurysma, weitere

Abbildung 27: Aufschlüsselung anhand der Indikationen

Desweiteren geht aus der oben dargestellten Tabelle eindeutig hervor, dass Marcoumar<sup>®</sup> als gerinnungshemmende Substanz im vorhandenen Patientenkollektiv bevorzugt wurde (445 vs.

174 Patienten). Allerdings muss an diesem Punkt folgende Einschränkung berücksichtigt werden. Die Einleitung der antikoagulativen Therapie erfolgte vorwiegend im stationären Setting. Damit wurde die Entscheidung für eines der beiden Medikamente, Phenprocoumon oder Acenocoumarol, meist von behandelten Ärzten der umliegenden Krankenhäuser getroffen. Das bedeutet, dass der Einfluss des betreuenden Internisten Dr. Schmidt auf die Wahl des Vitamin-K-Antagonisten eher gering war.

## Medikamentenverteilung

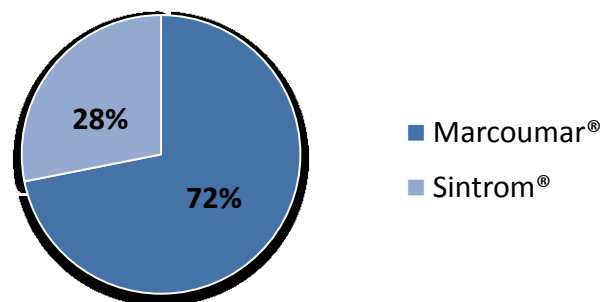


Abbildung 28: Prozentuelle Verteilung der Substanzgruppen

Außerdem erfolgte eine Auswertung der INR-Werte über den gesamten Zeitraum. Hierzu wurden drei Intensitätsklassen definiert, INR < 2, INR zwischen 2 – 4, INR > 4, welche anhand der nachfolgenden Tabelle präsentiert werden.

	Overall	Diagnosis					Medication	
		VHFA	Klappe	VTE	PostOP	Other	Med1	Med2
INR smaller than 2	19.3	19.9	13.1	20.5	29.7	15.7	19.2	19.6
INR larger than 4	5.5	5.0	8.3	5.0	7.1	5.0	4.4	8.7
INR between 2 and 4	75.2	75.1	78.6	74.4	63.3	79.3	76.4	71.6

Tabelle 30: Intensität der antikoagulativen Therapie

Die Tabelle beinhaltet einerseits die Verteilung des gesamten Studienkollektives in eine dieser drei Intensitätsklassen. Andererseits wird innerhalb der genannten Kategorien weiter anhand der Diagnose und Medikation differenziert.

Die Resultate zeigen, dass im gesamten Studienkollektiv 75,2 % der Patienten während ihrer Behandlung bzw. während der Studiendauer im therapeutischen Bereich antikoaguliert wurden. Etwas geringer war die Erfolgsquote mit 63,3 % bei postoperativer Anwendung. In der genannten Indikationsgruppe sollte gleichzeitig jener Anteil an Patienten beachtet werden, welcher sich unterhalb des therapeutischen Bereiches, also unter einem INR von 2, befand (29,7 %). In Zusammenschau dieser Ergebnisse liegt die Vermutung nahe, dass das postoperativ erhöhte Blutungsrisiko in die Einstellungs-, aber auch Erhaltungsphase mit eingeflossen ist. Inkludiert man in diese Überlegung die Tatsache, dass die Ergebnisse der INR-Werte > 4 mit 7,1 % ebenfalls etwas über dem Durchschnitt von 5,5 % liegen, scheint es sich hier um ein heterogenes Kollektiv zu handeln, dessen Behandlung einige Schwierigkeiten aufwirft. Ansonsten zeigt sich im INR-Bereich < 2 nur noch im Patientengut mit Herzklappenerkrankung eine geringgradige Abweichung von den durchschnittlichen Studienergebnissen. So scheint das Bemühen vorhanden zu sein, genannte Patienten eher im oberen Niveau des therapeutischen Bereichs zu antikoagulieren, da nur ein Prozentsatz von 13,1 auf die < 2 Kategorie entfällt. Dieser Gedankengang wird durch den prozentuellen Anteil jener Herzklappenpatienten, welche einen INR-Wert > 4 aufweisen, untermauert (8,3 % vs. 5,5 %).

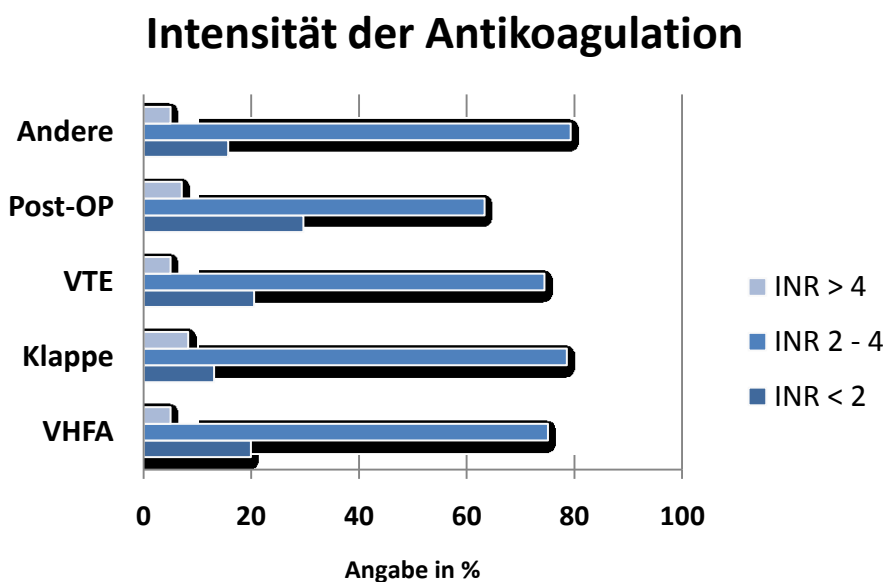


Abbildung 29: Grafische Darstellung der INR-Ergebnisse

Zudem lassen die Ergebnisse erkennen, dass unter einer Behandlung mit Sintrom® im Vergleich zu Marcoumar®, nahezu doppelt so häufig ein INR-Wert > 4 erreicht wird (8,7 vs. 4,4 %).

In der nächsten Tabelle werden die unerwünschten Ereignisse mittels years-at-risk in Prozenten wiedergegeben. Dafür wurde eine Zuordnung anhand der Erstdiagnose des Patienten und des erhaltenen Präparates vorgenommen. Die Aufstellung enthält neben der in der Methodik angeführten Klassifizierung weitere Auswertungen. Zum einen wurden leichte und mittelschwere Ereignisse unter “mild unexpected events” und lebensbedrohliche und tödliche Ereignisse unter “severe unexpected events” zusammengefasst. Zum anderen wurde die Häufigkeit von milden und schweren Vorkommnissen addiert und den weiteren Resultaten gegenübergestellt. “Other unexpected events” bezeichnet Vorfälle, die z.B. durch einen Sturz, eine maligne Erkrankung, Aneurysmen etc. aufgetreten sind und nur in fraglichem Zusammenhang mit der Antikoagulation stehen bzw. wahrscheinlich auch ohne eine solche aufgetreten wären. Eine zusätzliche Zeile summiert alle im Studienzeitraum aufgetretenen Vorfälle, wodurch ein genereller Überblick über das thromboembolische Risiko innerhalb einer Indikation erfasst werden konnte.

	Overall	Diagnosis					Medication	
		VHFA	Klappe	VTE	PostOP	Other	Med1	Med2
Mild unexpected event	2.1	2.1	3.1	2.1	1.4	1.3	1.9	3.1
Severe unexpected event	0.9	1.3	0.7	0.3	0.0	0.0	0.9	0.9
Mild or severe event	3.1	3.4	3.8	2.4	1.4	1.3	2.7	4.0
Other unexpected event	1.5	1.1	2.7	2.1	2.8	2.7	1.5	1.2
Any unexpected event	4.6	4.5	6.5	4.5	4.2	4.0	4.3	5.2

Tabelle 31: Unerwünschte Ereignisse

Aus der Auflistung geht hervor, dass in dieser Population die orale Antikoagulation anlässlich Erkrankungen der Herzklappe mit 6,5 % das höchste Risiko für unerwünschte Ereignisse in sich birgt. Desweiteren traten leichtere unerwünschte Ereignisse häufiger unter Sintrom® als unter Marcoumar® auf (1,9 % vs. 3,1 %). Dies wird auch in einem der folgenden Diagramme präsentiert.

## Marcoumar® vs. Sintrom®

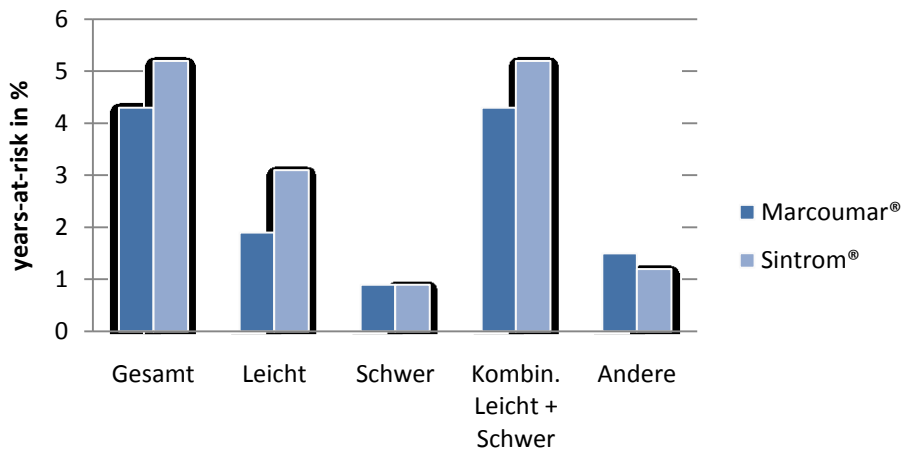


Abbildung 30: Unerwünschte Ereignisse mit der Medikation in Beziehung gesetzt

## Unerwünschte Ereignisse

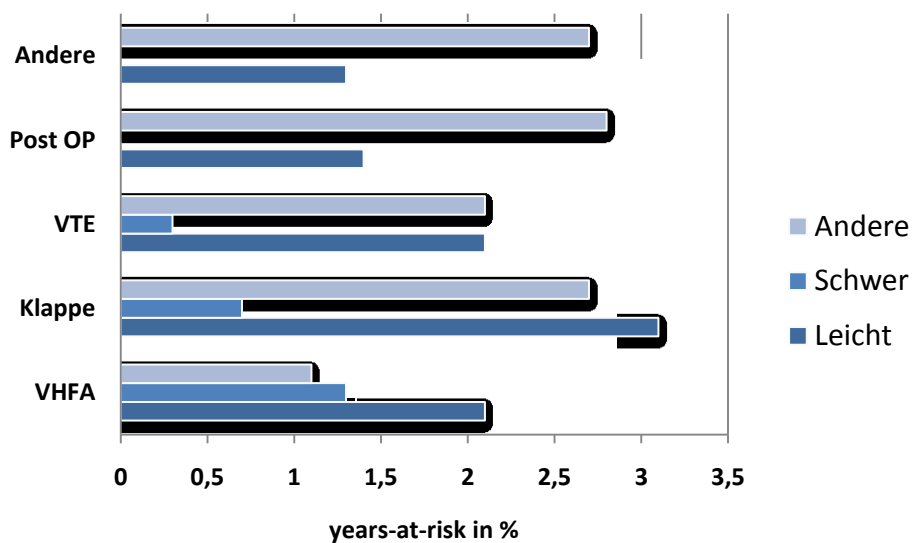


Abbildung 31: Häufigkeit unerwünschter Ereignisse

Bei der Durchsicht des Datensatzes konnten bestimmte Vorkommnisse noch weiter differenziert werden. So konnten Art und Anzahl, teilweise sogar zusätzliche Informationen zu unerwünschten Ereignissen erhoben werden.

- Insgesamt traten 38 Begebenheiten auf, welche die Kriterien von mittelschweren unerwünschten Ereignissen erfüllten:
  - TIA / PRIND (16)
  - Kleinhirnfarkt (9)
  - Multiinfarktgeschehen (2)
  - Thrombosen / Embolie (11)
  
- Insgesamt wurden 13 lebensbedrohliche unerwünschte Ereignisse gezählt:
  - Insult mit Hemiparese (12)
  - zentrale Pulmonalarterienembolie (1)
  
- Außerdem konnten 4 tödliche unerwünschte Ereignisse verzeichnet werden:
  - Klappenthrombus und suspekter NSTEMI
  - Insult (2)
  - Insult nach Absetzen der oralen Antikoagulation
  
- Zusätzlich konnten vier Ereignisse registriert werden, deren Zuordnung nicht eindeutig möglich war
  
- Ferner wurden 12 Myokardinfarkte diagnostiziert, von denen zwei tödlich verliefen.

Schließlich wurden die Daten auch unter dem Kriterium der „Komplikationen“ ausgewertet, wobei die Resultate als years-at-risk in Prozent vorliegen. Die Untergliederung der aufgetreten Vorfälle gleicht jener, der unerwünschten Ereignisse.

	Overall	Diagnosis					Medication	
		VHFA	Klappe	VTE	PostOP	Other	Med1	Med2
Mild complication	3.6	4.8	1.7	2.4	2.8	0.4	4.0	2.4
Severe complication	0.1	0.1	0.0	0.2	0.0	0.0	0.1	0.2
Mild or severe complication	3.7	4.9	1.7	2.6	2.8	0.4	4.1	2.6
Other complication	1.3	1.2	1.4	1.7	1.4	2.2	1.3	0.9
Any complication	5.0	6.1	3.1	4.4	4.2	2.7	5.4	3.5

Tabelle 32: Komplikationen

Besonders auffällig ist die hohe Zahl (4,8 %) der leichten Komplikationen unter einer Cumarintherapie bei Vorhofflimmern. Demgegenüber ist die Häufigkeit schwerer Zwischenfälle, mit einem Prozentsatz zwischen 0,1 % und 0,2 % nahezu irrelevant. In Bezug auf die Medikation zeigt sich hier ein genau gegensinniges Bild. Demnach treten Komplikationen, allen voran Leichte, beinahe doppelt so häufig unter Phenprocoumon auf (4,0 % vs. 2,4 %).

Wie gewohnt sollen diese Ergebnisse grafisch präsentiert werden.

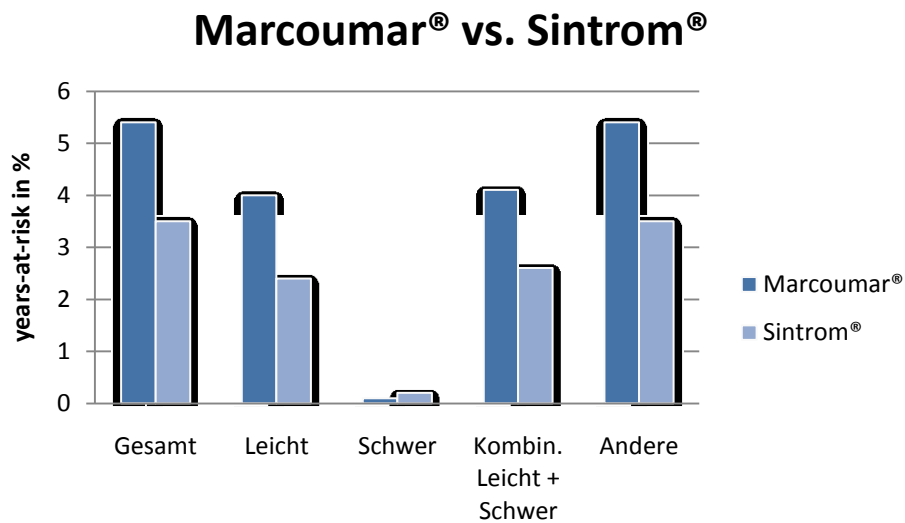


Abbildung 32: Komplikationen mit der Medikation in Beziehung gesetzt

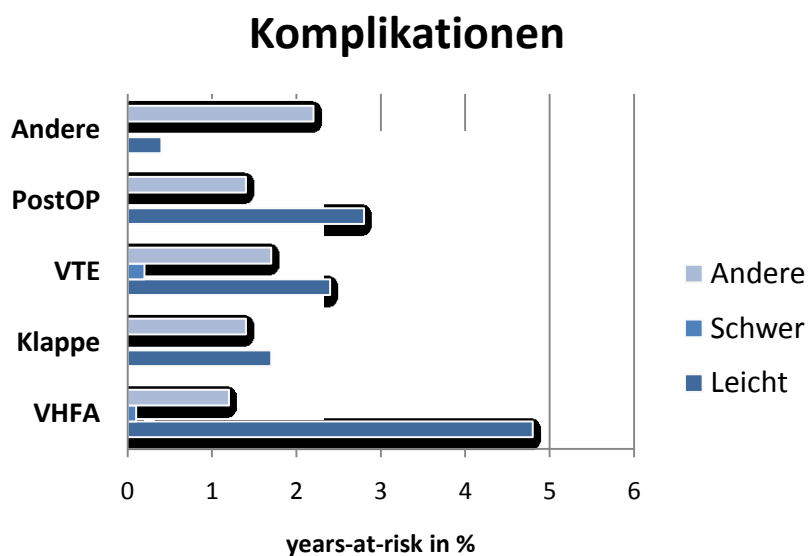


Abbildung 33: Häufigkeit von Komplikationen

Durch genaue Prüfung des Datensatzes ist es auch in diesem Fall gelungen weitere Details zum Auftreten der Komplikationen zu erschließen:

- Insgesamt wurde von 56 leichten Blutungen berichtet.
- Die Merkmale einer mittelschweren Blutung wurden 7 mal erfüllt.
- Zusätzlich mussten zwei lebensbedrohliche Komplikationen behandelt werden:
  - Stammganglienblutung
  - Intracerebrales Hämatom

Ferner bieten die erhaltenen Resultate die Möglichkeit, die Häufigkeit von Komplikationen bzw. unerwünschten Ereignissen innerhalb des Studienkollektives direkt zu vergleichen. Daraus resultieren Divergenzen, welche vor allem bei den Indikationen Vorhofflimmern und Herzklappenerkrankungen erkenntlich sind.

Der nachfolgenden Grafik können genaue Zahlen entnommen werden.

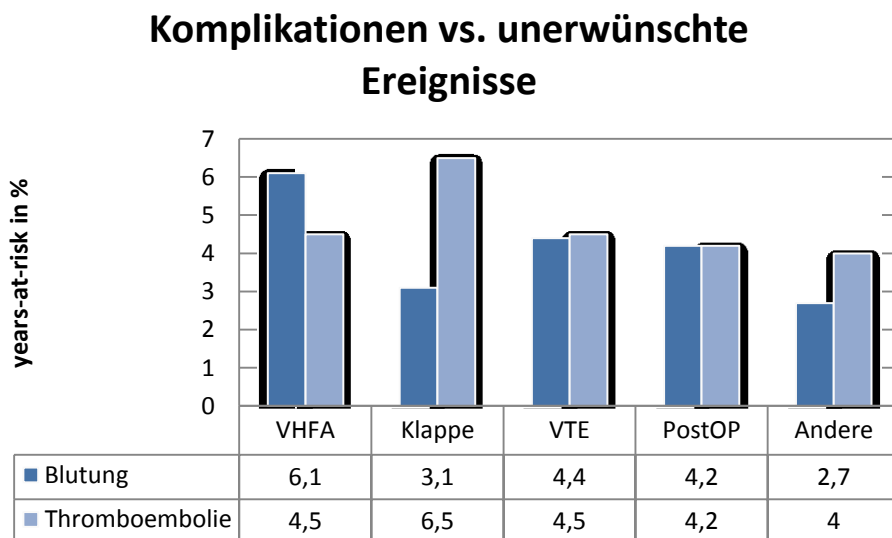


Abbildung 34: Auftreten von Blutungen bzw. Thromboembolien im Vergleich

Außerdem wurde die Datensammlung für unklare Abbrüche selektiert, wobei versucht wurde sie weiter zu verfolgen:

- 22 Patienten sind verstorben, allerdings wurde keine Obduktion vorgenommen. In erster Linie begründet sich der Tod in cardialer Dekompensation oder einer anderen schweren Grunderkrankung.
- Bei vier Patienten ist das Therapieende völlig unklar
- 10 Patienten ließen ihre Kontrolluntersuchungen vermutlich beim Hausarzt durchführen, da nach Studienende Befunddaten ohne besondere Vorkommnisse, jedoch keine genaue Evaluation des Abbruchzeitraumes, erhoben werden konnten.

## 12. DISKUSSION

Aufgrund der geringen Ausschluss- und großzügigen Einschlusskriterien kommt dieses Studienkollektiv dem tatsächlichen, sehr heterogenen, Patientengut eines niedergelassenen Internisten oder Praktikers beträchtlich nahe. Damit können die Ergebnisse ebenfalls auf Patienten höheren Alters oder solche mit zahlreich vorhandenen Komorbiditäten bezogen werden.

Generell kann postuliert werden, dass auch in dieser Untersuchung Vorhofflimmern zu den wichtigsten Indikationen einer Cumarintherapie zählte, womit ein Konsens mit den Ergebnissen vieler anderer Studien besteht (102, 2). Positiv wirkt sich zu dem die Tatsache aus, dass ein hoher Prozentsatz des Studienkollektives über die Dauer seiner Therapie antikoagulatorische Parameter aufweist, welche sich innerhalb des angestrebten therapeutischen Bereiches befinden. Dies ist bei fast allen Indikationsgruppen zu bestätigen, mit Ausnahme des postoperativen Bereiches. Hier konnten geringe Abstufungen dokumentiert werden.

Besonderes Interesse wird der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und Komplikationen innerhalb der Studie entgegengebracht. Zunächst ist festzuhalten, dass sich innerhalb der Studienpopulation die Gesamtzahl von Blutungen und Thromboembolien, kaum unterscheidet (4,6 % vs. 5,0 %). Da es sich hierbei um relativ geringe Frequenzen handelt, kann die Annahme, dass Vitamin-K-Antagonisten das Auftreten von unerwünschten Ereignissen verhindert, bestätigt werden.

Die vorliegende Studie weist weiters auf das gegensinnige Verhalten von Phenprocoumon und Acenocoumarol bezüglich der zu erwartenden Vorkommnisse hin. So treten unter Marcoumar<sup>®</sup> deutlich häufiger leichte und mittelschwere Blutungen auf, als dies bei Sintrom<sup>®</sup> der Fall ist. Die Ursache hierfür könnte in der deutlich längeren Halbwertszeit begründet sein. Im Gegensatz dazu, konnte unter Sintrom<sup>®</sup> eine höhere Anzahl leichter und mittelschwerer thromboembolischer Ereignisse nachgewiesen werden.

Wie einige Zeilen zuvor angedeutet, basieren die meisten in der Literatur vorhandenen Studien, welche sich mit der Häufigkeit von Komplikationsraten unter oraler Antikoagulation beschäftigen, auf Daten eines ausgewählten Studienkollektives. Damit ist es schwierig bis unmöglich, Ergebnisse randomisierter Studien dem klinischen Alltag gleichzusetzen. Um diese Aussagen zu untermauern, sollen die Guidelines des American College of Chest Physicians 2008 angeführt werden. Darin wird ein Risiko für schwere Blutungen unter laufender Cumarintherapie von 0,3 % – 0,5 % pro Jahr beschrieben (174). Um keine

Unklarheiten zuzulassen, wurde „Schwere Blutung“ wie folgt definiert:

- intrakranielle oder retroperitoneale Blutung
- Blutungen, welche unmittelbar zum Tode führen
- Blutungen, woraus ein stationärer Aufenthalt resultiert
- Blutungen, welche einer Transfusion bedürfen.

Die vorab präsentierten Zahlen stellen Durchschnittswerte mehrerer durchgeführter Untersuchungen dar. So wurden beispielsweise die Arbeiten von Ost et al., mit einer Anzahl schwerer Blutungen von 0,6 % ohne vs. 1,1 % unter Cumarinderivaten, sowie die Studie um Go et al, mit einer Häufigkeit für intrakranielle Blutungen von 0,23 % ohne vs. 0,46 % mit Vitamin-K-Antagonisten, inkludiert (175, 176).

Hingegen konnten bereits mehrere Wissenschaftler die Divergenz in den Resultaten einer ausgesuchten Studienpopulation, mit jenen eines heterogenen, unselektierten Patientengutes belegen. Als Beispiel können die Arbeiten um Palareti G. et al., Jackson SL und Abdelhafiz AH. genannt werden. Sie berichten über eine Rate an schweren Blutungskomplikationen zwischen 1,1 % und 3 %, wohingegen die Inzidenz leichter Blutungen mit Ergebnissen zwischen 6,2 % und 16,6 % etwas höher ist (177 - 179). Somit ist ersichtlich, dass unter Berücksichtigung dieser Tatsache, die Häufigkeit der Blutungskomplikationen unseres Kollektives mit internationalen Ergebnissen übereinstimmt. Im Bereich der milden Komplikationen konnten wir sogar geringere Inzidenzen (4 % unter Phenprocoumon bzw. 2,4 % unter Acenocoumarol) aufweisen, wodurch wiederum eine gute Betreuung der Patienten unter Cumarintherapie bestätigt wird. Auch das Blutungsrisiko für lebensbedrohliche und tödliche (= severe) Ereignisse liegt mit 0,1 % unter Marcoumar<sup>®</sup> bzw. 0,2 % unter Sintrom<sup>®</sup> deutlich unter den Durchschnittswerten! Dies bestätigt erneut die Sicherheit von Vitamin-K-Antagonisten.

Ein weiteres Faktum, welches die Vergleichbarkeit etwas limitiert, liegt in der Verwendung unterschiedlicher Cumarinderivate. Da in den USA vorallem Warfarin angewandt wird, liegen hierzu auch die meisten Studienergebnisse vor.

Abschließend lässt sich sagen, dass die primären Hypothesen (Vitamin-K-Antagonisten verhindern das Auftreten unerwünschter Ereignisse bzw. die Rate an Komplikationen in einer Facharztpraxis gleicht jenen in randomisierten Studien) Bestätigung fanden. Voraussetzung hierfür ist, dass zum Vergleich Studienpopulationen ausgewählt werden, welche keiner strikten Selektion (keine Komorbiditäten, kein erhöhtes Alter, keine Risikofaktoren etc.) unterzogen wurden.

## 13. ANHANG

Kategorie	Antiinfektiva	Kardiovaskuläre Medikamente	Analgetika/ NSAR/ Immunologika	Zentral wirksame M.
<b>Induktion</b>				
I Sehr wahrscheinlich	Ciprofloxacin Cotrimoxazol Erythromycin Fluconazol Isoniazid (600 mg/d) Metronidazol Miconazol (orales Gel) Miconazol (Vaginalsuppositorium) Voriconazol	Amiodaron Clofibrat Diltiazem Fenofibrat Propafenon Propranolol Sulfinpyrazon	Phenylbutazon Piroxicam	Alkohol (bei gleichz. Lebererkr.) Citalopram Entacapon Sertralin
II Wahrscheinlich	Amoxicillin/Clavulans. Azithromycin Clarithromycin Itraconazol Levofloxacin Ritonavir Tetracyclin	ASS Fluvastatin Quinidin Ropinirol Simvastatin	Acetaminophen ASS Celecoxib Dextropropoxyphen Interferon Tramadol	Disulfiram Chlorhydrat Fluvoxamin Phenytoin
III Möglich	Amoxicillin Amoxicillin/Tranexams. Chloramphenicol Gatifloxacin Miconazol (topisches Gel) Norfloxacin Ofloxacin Saquinavir Terbinafin	Amiodaron Disopyramid Gemfibrozil Metolazon	Celecoxib Indomethacin Leflunomid Propoxyphen Rofecoxib Sulindac Tolmetin Topische Salicylate	Felbamat
IV Eher unwahrscheinl.	Cefamandol Cefazolin Sulfisoxazol	Bezafibrat Heparin	Levamisol Methylprednisolon Nabumeton	Fluoxetin/ Diazepam Quetiapin
<b>Inhibition</b>				
I Sehr Wahrscheinlich	Griseofulvin Nafecillin Ribavirin Rifampicin	Cholestyramin	Mesalazin	Barbiturate Carbamazepin
II Wahrscheinlich	Dicloxacillin Ritonavir	Bosentan	Aathioprin	Chlordiazepoxid
III Möglich	Terbinafin	Telmisartan	Sulfasalazin	
IV Eher unwahrscheinl.	Cloxacillin Nafecillin/Dicloxacillin Teicoplanin	Furosemid		Propofol

Tabelle 33: Klinisch signifikante Interaktion mit Warfarin nach Medikamentengruppen geordnet (99)

<b>Cumarin-haltige Heil- und Würzpflanzen mit potentiellen antikoagulanten Effekten</b>	
Alfalfa (Blaue Luzerne) Angelica (Brustwurz) Asa Foetida (Teufelsdreck) Bockskornklee (griechisch Heu, Fenugreek) Boldo-Blätter Brennnessel Buchu Capsicum (roter bzw. spanischer Pfeffer) Cassia (Hülsenfrucht) Chamomilla (Kamille) Löwenzahn Mädesüß (Meadowsweet, weiße Spiere) Meerrettich	Menianthes trifoliata (bogbean, Fieberklee) Passiflora Petersilie Quassia (Surinambitterholz) Rosskastanie Roter Klee Sellerie Steinklee Süßholz (Lakritze) Szechuanpfeffer (Prickly Ash) Tonkabohne Waldmeister Wilder Lattich (Giftlattich) Wilde Möhre
<b>Verschiedene Heil- und Würzpflanzen mit antikoagulanten Eigenschaften</b>	
Blasentang (Fucus, Black Wrack, enth. Polysaccharide, Jod)	Pau d' Arco (Lapado-Rinde)
<b>Salicylathaltige Heil- und Würzpflanzen mit Antiaggreganzien-Eigenschaften</b>	
Aloe-Extrakt Bachblüten (Agrimony) Berberitze Espe (Zitterpappel) Gelbe Ampferwurz (German Sarsaparilla) Ginkgo biloba Ginseng (Panax) Ingwer Knoblauch Löwenzahn Menianthes trifoliata (Fieberklee, bogbean) Mutterkraut (Feverfew) Pappel (Blätter, Rinde)	Policosanol (Alkohole aus Zuckerrohr, Lipidsenker) Schwarzdorn (amerikanischer Schneeball, Black Hawk) Senega (Klapperschlangenzwurz, amer.) Silberklee (Black Cohosh) Süßholz (Lakritze) Süßklee Tamarinde (Samen) Weide Amer. Wintergrün (amer. Immergrün, Moosbeere) Zwiebel
<b>Heil- und Würzpflanzen mit fibrinolytischen Eigenschaften</b>	
Bromelaine Capsicum (roter bzw. spanischer Pfeffer) Ginseng (Panax)	Inositol-Nicotinat Knoblauch Zwiebel
<b>Heil- und Würzpflanzen mit gerinnungsfördernden Eigenschaften</b>	
Bachblüten (Agrimony) Kanad. Gelbwurz (Goldenseal)	Mistel Schafgarbe (Yarrow)

Tabelle 34: Interferenzen von Cumarinderivaten mit Wirkstoffen aus Heilpflanzen und Phytopharmaka (35)

<b>Fisch</b>	Dorschleber 100, Makrele 5, Austern 0,1
<b>Fleisch Geflügel</b>	Hühnerherz 720, Huhn oder Brathuhn 300, Geflügelleber 80, Kalbsleber 80, Rindfleisch Muskelfleisch (ohne Fett) 13, Rinderleber 75, Schweinefleisch Muskelfleisch (ohne Fett) 18, Schweineleber 56
<b>Getreide</b>	Haferflocken 63, Hafer 50, Mais (Korn) 40, Weizen (Korn) 0-20, Weizenmehl Typ 1700 30, Weizenkeime 131, Weizenkleie 82
<b>Fette und Öle</b>	Butter 60, Butterschmalz 8, Distelöl 11, Erdnussöl 0,7, Kokosfett 10, Maiskeimöl 60, Olivenöl 50, Palmöl 8, Sesamöl 10, Sonnenblumenöl 8, Sojaöl 3, Walnussöl 15, Weizenkeimöl 24
<b>Obst</b>	Ananas 0, Apfel 2, Apfelsine 4, Avocado 20, Banane 1, Erdbeere 14, Hagebutten 92, Honigmelone 1, Kiwi 29, Pfirsich 3, Pflaume 12, Weitraube 3, Zitrone 0
<b>Milch</b>	Milch 3,5% Fett 4, Milch fettarm 2
<b>Milchprodukte</b>	Joghurt mager 1, Speisequark 40% Fett 50, Speisequark 20% Fett 23, Speisequark mager 1, Chester 50% Fett i.Tr. 3
<b>Eier</b>	Hühnerei 48, Eigelb 147
<b>Gemüse</b>	Aubergine 0,5, Bleichsellerie 19, Blumenkohl 167, Bohnen grün 43, Broccoli 174, Brunnenkresse 250, Erbsen grün 33, Fenchel 240, Grünkohl 817, Gurken 16, Kartoffeln 5, Kohlrabi 7, Kopfsalat 130, Lauch 14, Möhren 17, Paprika 15, Pastinake 1, Petersilie 620, Porree 14, Portulak 381, Rettich 0, Rhabarber 11, Rosenkohl 275, Rotkohl 25, Rübe weiß 1, Sauerkraut 62, Schnittlauch 380, Sellerie 42, Spargel 40, Spinat 335, Tomaten 8, Tomatensaft 4, Weißkohl 80, Zucchini 11, Zuckermais 3
<b>Hülsenfrüchte</b>	Erbsen (getr.) 81, Kichererbsen (getr.) 164, Limabohnen (getr.) 6, Mungbohnen 170, Linsen (getr.) 123, Sojabohnen (getr.) 39, Sojamehl vollfett 200; Anmerkung!: Getrocknete Hülsenfrüchte überschreiten verzehrfertig den Grenzbereich nicht
<b>Pilze</b>	Champignon 14
<b>Nüsse und Samen</b>	Cashewnuss 26, Haselnuss 9, Leinsamen 5, Pekannuss 10, Pistazienkerne 60, Sesamsamen 2, Walnuss 2
<b>Sonstiges</b>	Honig 25, Zucker in Spuren, Teeblätter 262, Kaffeebohne geröstet 10

Tabelle 35: Vitamin K in µg/100 g Nahrungsmittel (180)

	<b>CoaguChek®S</b>	<b>CoaguChek®XS</b>	<b>INRatio®2</b>	<b>ProTime®</b>
<i>Methode</i>	Bewegungsänderung von Eisenpartikeln im Magnetfeld	Elektrochemischer Nachweis der Thrombinaktivität	Änderung der Impedanz in der Probe	Veränderung der Flussgeschwindigkeit in einer Kapillare
<i>Thromboplastin</i>	Kaninchenhirn-Thromboplastin	Humanes rekombinantes Thromboplastin	Humanes rekombinantes Thromboplastin	Humanes rekombinantes Thromboplastin
<i>Probenart</i>	Kapillar-Vollblut oder nicht-antikoaguliertes Vollblut	Kapillar-Vollblut oder nicht-antikoaguliertes Vollblut	Kapillar-Vollblut oder nicht-antikoaguliertes Vollblut	Kapillar-Vollblut oder nicht-antikoaguliertes Vollblut
<i>Blutvolumen</i>	Ca. 10 µL	Ca. 10 µL	≥ 15 µL	50 µL
<i>Messbereich</i>	INR 0,8–8,0 70–5%	INR 0,8–8,0 120–5%	INR 0,7–7,5	INR 0,8–9,9
<i>Gespeicherte Ergebnisse</i>	60 Testergebnisse mit Datum und Zeit	100 Testergebnisse mit Datum und Zeit	120 Testergebnisse mit Datum und Zeit	30 Testergebnisse, graphische Anzeige der Vorwerte
<i>Kalibration</i>	Chargen-spezifischer Code Chip	Chargen-spezifischer Code Chip	Gespeicherte Chargen-spezifische Umrechnungsfunktion	Gespeicherte Chargen-spezifische Umrechnungsfunktion
<i>Präzision / Reproduzierbarkeit</i>	VK = 7,6% (INR = 5,0) CoaguChek® PT control	VK = 2,9% (INR = 1,03) VK = 4,0% (INR = 3,08) Kapillarblut	VK = 7,8% (INR = 1,1) VK = 5,4% (INR = 3,9) Kapillarblut	VK <5% (aus 3-fach-Messung) Kapillarblut
<i>Qualitätskontrolle</i>	CoaguChek® PT control	Teststreifen integrierte Kontrolle	Teststreifen integrierte Kontrolle	Test-Kassetten integrierte Kontrolle I
<i>Heparineinfluss</i>	+	-	+ (> 4 U/mL)	+
<i>Lagerungsbedingungen für die Teststreifen</i>	Bei 2–8°C bis zum Verfallsdatum oder bei Raumtemperatur 4 Wochen	2–30°C	2–30°C	Bei 2–8°C bis zum Verfallsdatum oder bei Raumtemperatur 4 Wochen
<i>Möglichkeit zur Datenübertragung</i>	+	+	+	+
<i>Abmessungen</i>	173 x 124 x 44 mm	138 x 78 x 28 mm	176 x 71 x 46 mm	63 x 11 x 230 mm
<i>Gewicht</i>	450 g inkl. Batterien	127 g ohne Batterien	180 g ohne Batterien	950 g
<i>Stromversorgung</i>	Batterien oder Netzadapter	Batterien	Batterien	Batterien oder Netzadapter
<i>Hersteller</i>	Roche Diagnostics	Roche Diagnostics	HemoSense / Inverness Medical Innovations	International Technidyne Corporation
<i>VK = Variationskoeffizient</i>				

Tabelle 36: Eigenschaften gebräuchlicher Geräte zum Selbstmonitoring modifiziert nach Braun et al. (143)

## 14. LITERATURVERZEICHNIS

1. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1269–76
2. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1999; 131:492-501
3. Schinzel H. Antithrombotika und Fibrinolysetherapie. In: Wolff H, Weihrauch T (Hrsg). *Internistische Therapie 2010/2011*. 18. Auflage, München: Urban & Fischer Verlag, 2010; p.223-525
4. Langer E, Ziemer S. Established anticoagulants in secondary haemostasis: Vitamin K antagonists, heparins. *Hämostaseologie* 2009 Mar; 241-246
5. Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol. *Clin Pharmakokinet.* 2005; 44(12):1227-46
6. Van Leeuwen Y, Rosendaal F, Van der Meer F. The relationship between maintenance dosages of three vitamin K antagonists: Acenocoumarol, warfarin and phenprocoumon. *Thromb Res* 2008; 123:225-230
7. Ebert U, Kirch W. Wechselwirkungen von Antikoagulantien mit kardiovaskulären Pharmaka. *Der Internist* 1998 Mai; 39:537-542
8. Evans A, Kalra L. Are the results of randomized controlled trials on anticoagulation in patients with atrial fibrillation generalizable to clinical practice? *Arch Intern Med.* 2001 Jun; 161(11):1443-7
9. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342:1255-1262
10. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; 323: 1505-1511
11. Wehinger C, Stöllberger C. Länger T, Schneider B, Finsterer J. Evaluation of risk factors for stroke / embolism and of complications due to anticoagulant therapy in atrial fibrillation. *Stroke* 2001; 32:2246-2252
12. Braun T, Röhler A, Weber F. *Kurzlehrbuch Physiologie*. München: Urban & Fischer Verlag, 2006

13. Auer J, Berent R, Lassnig E, Lamm G, Rammer M. Antithrombotische und gerinnungsaktive Therapie. Bremen: Uni-Med Verlag, 2008
14. Bruhn H, Schambeck C, Hach-Wunderle V. Hämostaseologie für die Praxis. Stuttgart: Schattauer-Verlag, 2007
15. Bauer C. Blut: Ein flüssiges Organsystem. In: Klinker R, Silbernagel S (Hrsg). Lehrbuch der Physiologie. 3. Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2001; p.190-216
16. Gulba D. Thrombolyse und antithrombotische Therapie in der Kardiologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1999
17. Eisele R, Kinzl L. Thromboseprophylaxe in Unfallchirurgie und Orthopädie. Darmstadt: Steinkopff Verlag, 2006
18. <http://www.uniterra.de/rutherford/ele020.htm> [updated 30.12.2010]
19. Herold G et al. Innere Medizin. Köln: ohne Verlag, 2010
20. Halwachs-Baumann G, Lang T, Ramschak H. Gerinnung. In: Halwachs-Baumann G (Hrsg). Labormedizin: Klinik – Praxis – Fallbeispiele. Wien: Springer-Verlag, 2006; p.171-198
21. Lechner K, Pabinger-Fasching I. Hämorrhagische Diathesen. In: Gerok W, Huber C, Meinertz T, Zeidler H (Hrsg). Die Innere Medizin: Referenzwerk für den Facharzt. 11. Auflage, Stuttgart: Schattauer-Verlag, 2007; p.79-100
22. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M. Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 8. Auflage, Stuttgart: Wiss.Verl. Ges., 2001; p.477-523
23. Egger G. Die akute Entzündung: Grundlagen, Pathophysiologie und klinische Erscheinungsbilder der unspezifischen Immunität. Wien: Springer-Verlag, 2005
24. Thews G, Vaupel P. Vegetative Physiologie. 5. Auflage, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2005
25. Lüllmann H, Mohr K, Hein L. Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen – Medikamente gezielt einsetzen. 16. Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2006
26. Hach-Wunderle V. Venöse Thromboembolien. In: Bruhn H, Schambeck C, Hach-Wunderle V (Hrsg). Hämostaseologie für die Praxis. Stuttgart: Schattauer-Verlag, 2007; p.383-471
27. [http://www.Laborlexikon.de/Lexikon/Abbildungen/11-Gerinnung\\_und\\_Fibrinolyse.gif](http://www.Laborlexikon.de/Lexikon/Abbildungen/11-Gerinnung_und_Fibrinolyse.gif) [updated 22.10.2010]

28. Burgis E. Intensivkurs allgemeine und spezielle Pharmakologie. 4. Auflage, München: Urban & Fischer Verlag, 2008
29. Berthold H. Klinikleitfaden Arzneimitteltherapie. 2. Auflage, München: Urban & Fischer Verlag, 2003
30. Glusa E, Pindur G, Wenzel E. Pharmakologie der Hämostase: Antithrombotische und blutstillende Therapie. In: Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann U, Starke K (Hrsg). Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 8. Auflage, München: Urban & Fischer Verlag, 2001; p.555-592
31. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994; 18:1287-1294
32. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348:1329-39
33. Bertrand ME, Rupprecht H, Urban P, Gershlick AH, CLASSICS Investigators. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting : the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation*. 2000 Aug; 102(6):624-9
34. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001 Jan; 119(1):64-94
35. Hertfelder HJ, Harbrecht U, Hanfland P. Praxisbuch Antikoagulation: Diagnostik – Prophylaxe – Therapie. München: Urban & Fischer Verlag, 2005
36. Alban S. Pharmakologie der Heparine und der direkten Antikoagulanzen. *Hämostaseologie* 2008; 28:400-420
37. Kontny F, Dale J, Abildgaard U, Pedersen TR. Randomized trial of low molecular weight heparin (dalteparin) in prevention of left ventricular thrombus formation and arterial embolism after acute anterior myocardial infarction: the Fragmin in Acute Myocardial Infarction (FRAMI) Study. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Oct; 30(4):962-9
38. The CREATE Trial Group Investigators. Effects of Reviparin, a Low-Molecular-Weight Heparin, on Mortality, Reinfarction, and Strokes in Patients with Acute Myocardial Infarction Presenting with ST-Segment Elevation. *JAMA* 2005; 293(4):427-435
39. Nowak G. Antikoagulanzen. In: Bruhn H, Schambeck C, Hach-Wunderle V (Hrsg). *Hämostaseologie für die Praxis*. Stuttgart: Schattauer-Verlag, 2007; p.179-195

40. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med*. 1995 May; 332(20):1330-5
41. Levine RL, McCollum D, Hursting MJ. How frequently is venous thromboembolism in heparin-treated patients associated with heparin-induced thrombocytopenia? *Chest* 2006 Sep; 130(3):681-7
42. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood* 2005 Oct; 106(8):2710-5
43. Bauersachs RM. Neue Antikoagulanzen. *Hämostaseologie* 2008; 28:21-26
44. Haas S, Schellong S. New anticoagulants: From bench to bedside. *Hämostaseologie* 2007; 27:41-47
45. Weitz JI, Buller HR. Direct Thrombin Inhibitors in Acute Coronary Syndromes: present and Future. *Circulation* 2002; 105:1004-1011
46. Stubbs M, Bode W. The clot Thickens: clues provided by thrombin structure. *Trends Biochem Sci*. 1995 Jan; 20(1):23-8
47. DiMaio J, Gibbs B, Munn D, Lefebvre J, Ni F, Konishi Y. Bifunctional Thrombin Inhibitors Based on the Sequence of Hirudin. *J Biol Chem*. 1990 Dec; 265(35):21698-703
48. Nowak G. New anticoagulants for secondary haemostasis: Anti IIa inhibitors. *Hämostaseologie* 2009; 29:256-9
49. Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, Feit F, Bittl JA, Jackman JD, Sarembock IJ, Cohen DJ, Spriggs D, Ebrahimi R, Keren G, Carr J, Cohen EA, Betriu A, Desmet W, Rutsch W, Wilcox R, De Feyter PJ, Vahanian A, Topol EJ, REPLACE-2 Investigators. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2004; 292:696-703
50. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward PE, Cequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht H, Hoekstra J, Mehran R, Ohman M, ACUITY Investigators. Bivalirudin for Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355:2203-16

51. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New anticoagulant drugs: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep; 126(3 Suppl):265-286
52. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 64(3):292-303
53. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, Stangier J, Roth W. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos*. 2008 Feb; 36(2):386-99
54. Eriksson BI, Dahl OE, Büller HR, Hettiarachchi R, Rosencher N, Bravo ML, Ahnfelt L, Piovella F, Stangier J, Kälebo P, Reilly P, for the BISTRO II Study group. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005; 3:103-11
55. Eikelboom J, Weitz JI. Dabigatran etexilate for prevention of venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2009 Jan; 101(1):2-4
56. Ufer M. Comparative efficacy and safety of the novel oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban and apixaban in preclinical and clinical development. *Thromb Haemost* 2010, 103:572-585
57. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, Van Dijk CN, Frostick SP, Kälebo P, Christiansen AV, Hantel S, Hettiarachchi R, Schnee J, Büller HR, for the RE-MODEL Study Group. Oral dabigatran etexilate vs. Subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5:2178-85
58. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Prins MH, Hettiarachchi R, Hantel S, Schnee J, Büller HR; RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007 Sep; 370(9591):949-56
59. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener H, Joyner CD, Wallentin L, RE-LY Steering Committee

- and Investigators. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-51
60. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, Pais P, Dans A, Eikelboom J, Oldgren J, Pogue J, Reilly PA, Yang S, Connolly SJ, RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010 Sep; 376(9745):975-83
  61. Völler H, Alban S, Westermann D. Neue orale Antikoagulanzen: Werden sie die Vitamin-K-Antagonisten verdrängen? *Der Internist* 2010; 1-10
  62. Schulman S, Kearon C, Kakkar A, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ, for the RE-COVER Study Group. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361:2342-52
  63. Walenga JM, Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. *Int J Clin Pract* 2010 Jun; 64(7):956-967
  64. <http://www.aerztemagazin.at> [updated 27.11.2010]
  65. Perzborn E. Factor Xa inhibitors: New anticoagulants for secondary haemostasis. *Hämostaseologie* 2009; 29:260-267
  66. Eriksson B, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Bandel TJ, Beckmann H, Muehlhofer E, Misselwitz F, Geerts W, for the RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358:2765-75
  67. Kakkar A, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, Soglian AG, Pap AF, Misselwitz F, Haas S, for the RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372:31-39
  68. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, Misselwitz F, Turpie A, for the RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after total knee Arthroplasty. *N Engl J Med* 2008, 358:2776-86
  69. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, Cushner FD, Lotke PA, Berkowitz SD, Bandel TJ, Benson A, Misselwitz F, Fisher WD, for

- the RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009; 373:1673-80
70. Gassanov N, Caglayan E, Erdmann E, Er F. Prophylaxe thromboembolischer Erkrankungen mit Rivaroxaban. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135:2189-2192
  71. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG, Pinto D, Chen S, Bonacorsi S, Wong PC, Zhang D. Apixaban Metabolism and Pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos.* 2009; 37(1):74-81
  72. Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, Gardien M, Klootwijk P, Lensing AW, Ruzyllo W, Umans VA, Vahanian A, Van de Werf F, Zeymer; PENTUA Investigators. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jun; 43(12):2183-90
  73. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzalar R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Basand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 364:1464-1476
  74. Höchtel T. Symposium „Antithrombins in Cardiac Disease“ im Rahmen des Meetings „Coronary Reperfusion and Secondary Prevention“, 1.–6. April 2006, Oberlech. *J Kardiol* 2006; 13:263-266
  75. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovela F, Prins MH, Raskob G, van den Berg-Segers AE, Cariou R, Leeuwenkamp O, Lensing AW; Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2003 Oct; 349(18):1695-702
  76. Horn F, Moc I, Schneider N, Grillhösl C, Berghold S, Lindenmeier G. *Biochemie des Menschen.* 3. Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2005
  77. Weber AA. *Pharmakologie der Hämostase.* In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K (Hrsg). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* 10. Auflage, München: Urban & Fischer Verlag, 2009; 525-546
  78. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G; American College of Chest Physicians. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008 Jun; 133(6 Suppl):160-198

79. Kemkes-Matthes B, Matzdorff A, Heidt M, Winkler L, Bernardo A. Initialphase der oralen Antikoagulantientherapie: Vergleich verschiedener Dosierungen von Warfarin und Phenprocoumon. *Hämostaseologie* 2002 Feb; 22:87-91
80. Hirsh J. Oral anticoagulant drugs. *N Engl J Med.* 1991 Jun; 324(26):1865-75
81. Wynne HA, Kamali F, Edwards C, Long A, Kelly P. Effect of Ageing upon Warfarin Dose Requirements: A Longitudinal Study. *Age and Ageing* 1996; 25:429-431
82. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999 Feb; 353:717-719
83. Wolf CR, Smith G, Smith RL. Science, medicine, and the future: Pharmacogenetics. *BMJ* 2000 Apr; 320(7240):987-90
84. Thijssen HH, Flinois J, Beaune PH. Cytochrome P4502C9 is the principal catalyst of racemic acenocoumarol hydroxylation reactions in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos.* 2000 Nov; 28(11):1284-90
85. Schwab M, Marx C, Zanger UM, Eichelbaum M. Pharmakogenetik der Zytochrom-P-450-Enzyme: Bedeutung für Wirkungen und Nebenwirkungen von Medikamenten. *Dtsch Arztebl* 2002; 99: A 497-504 [Heft 8]
86. Hess S. Genetische Marker bei hausärztlichen Patienten mit oraler Antikoagulation. Dissertation an der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität zu Göttingen, Göttingen, Deutschland 2004
87. Scordo MG, Aklillu E, Yasar U, Dahl M, Spina E, Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C9 in a Caucasian and a black African population. *Br J Clin Pharmacol.* 2001 Jun; 55:447-450
88. Becquemont L. Evidence for a pharmacogenetic adapted dose of oral anticoagulant in routine medical practice. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008; 64:953-960
89. Verstuyft C, Robert A, Morin S, Lorient MA, Flahault A, Beaune P, Funck-Brentano C, Jaillon P, Becquemont L. Genetic and environmental risk factors for oral anticoagulant overdose. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003; 58:739-745
90. Taube J, Halsall D, Baglin T. Influence of cytochrome P-450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment. *Blood* 2000 Sep; 96(5):1816-19
91. Higashi MK, Veenstra D, Kondo LM, Wittkowsky A, Srinouanprachanh S, Farin FM, Rettie AE. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002 Apr; 287(13):1690-98

92. Neumann HA. Das Gerinnungssystem: Physiologie und Pathophysiologie – eine Einführung. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag, 2008
93. Stehle S, Kirchheiner J, Lazar A, Fuhr U. Pharmacogenetics of oral anticoagulants: A Basis for Dose Individualization. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47(9):565-594
94. Oldenburg J, Seidel H, Pötzsch B, Watzka M. Neue Einsichten in die orale Antikoagulationstherapie mit Cumarinen. *Hämostaseologie* 2008; 28: 44-50
95. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, Conzelmann E, Hörtnagel K, Pelz HJ, Lappegard K, Seifried E, Scharrer I, Tuddenham E, Müller CR, Strom TM, Oldenburg J. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 2004 Feb; 427:537-541
96. Geisen C, Watzka M, Sittlinger K, Steffens M, Daugela L, Seifried E, Müller CR, Wienker TF, Oldenburg J. VKORC1 haplotypes and their impact on the inter-individual and inter-ethnic variability of oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 2005; 94:773-9
97. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, Blough DK, Thummel KE, Veenstra DL, Rettie AE. Effect of VKORC1 Haplotypes on Transcriptional Regulation and Warfarin Dose. *N Engl J Med.* 2005 Jun; 352(22):2285-93
98. Seidel H, Watzka M, Oldenburg J. Vitamin-K-Antagonisten und Vitamin K. In: Pötzsch B, Madlener K. u.a. (Hrsg). *Hämostaseologie: Grundlagen, Diagnostik, Therapie.* 2. Auflage, Heidelberg: Springer-Verlag, 2010; p.789-794
99. Holbrook A, Pereira J, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, Wells PS. Systematic Overview of Warfarin and Its Drug and Food Interactions. *Arch Intern Med.* 2005; 165:1095-1106
100. Camm AJ, Kirchhof P, Lip G, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey J, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2010; 31:2369–2429
101. <http://www.tellmed.ch> [updated 4.12.2010]
102. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm

- management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001 May; 285(18):2370-5
103. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener H, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip G, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *European Heart Journal* 2007; 28:2803-2817
104. Stark G. Klinische Anwendung der Antiarrhythmika und nicht-medikamentöse antiarrhythmische Therapie. In: Stark G, Dhein S, Ammon H, Werning C (Hrsg). *Antiarrhythmika und antiarrhythmische Therapie: Pathophysiologie, Klinik und Pharmakologie der Herzrhythmusstörungen*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2008; p.163-191
105. Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW, SPAF Investigators; Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: Analysis of 2012 Participants in the SPAF I-III Clinical Trials. *Stroke* 1999; 30:1223-1229
106. Hughes M, Lip G. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: A systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008; 99:295-304
107. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology*. 2007 Aug; 69(6):546-54
108. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of Clinical Classification Schemes for Predicting Stroke: Results from the national registry of atrial fibrillation. *JAMA* 2001 Jun; 285(22):2864-2870
109. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos C, Crinjs H, Lip G. A novel User-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138(5):1093-1100
110. <https://www.vhf-portal.de> [updated 4.12.2010]
111. Hart RG, Benavente O, Pearce LA. Increased risk of intracranial hemorrhage when aspirin is combined with warfarin: A meta-analysis and hypothesis. *Cerebrovasc Dis*. 1999; 9(4):215-7
112. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial

- fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. Lancet 1996; 348: 633–38
113. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. Lancet 2006; 368: 1005–11
  114. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Lung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2007; 28:230-268
  115. Goldsmith I, Turpie A, Lip G. ABC of antithrombotic therapy: Valvar heart disease and prosthetic heart valves. BMJ 2002; 325:1228-31
  116. Weis A, Gulba D. Herzklappenfehler. In: Gulba D (Hrsg). Thrombolyse und antithrombotische Therapie in der Kardiologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1999; p.110-135
  117. Flesch M. Erworbene Herzklappenfehler. In: Erdmann E. Klinische Kardiologie, 7. Auflage. Heidelberg: Springer-Medizin Verlag, 2009; p.397-423
  118. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, Van der Meer F, Vandenbrouke JP, Briet E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med 1995; 333:11-7
  119. Stierle U, Hartmann F. Klinikleitfaden Kardiologie. 4. Auflage, München: Urban & Fischer Verlag, 2008
  120. Stein PD, Alpert JS, Bussey HI, Dalen JE, Turpie AG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. Chest 2001; 119:220-227
  121. Salem DN, O’Gara PT, Madias C, Pauker SG. Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians Evidence based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition). Chest 2008; 133:593-629
  122. Heras M, Chesebro JH, Fuster V, Penny WJ, Grill DE, Bailey KR, Danielson GK, Orszulak TA, Pluth JR, Puga FJ, Schaff H, Larsonkeller JJ. High risk of thromboemboli early after bioprosthetic cardiac valve replacement. J Am Coll Cardiol. 1995; 25:1111-9
  123. Pschyrembel: Klinisches Wörterbuch, 259. Auflage, Berlin: Walter de Gruyter Verlag, 2002

124. Kroegel C, Reissig A. Principle Mechanisms Underlying Venous Thromboembolism: Epidemiology, Risk Factors, Pathophysiology and Pathogenesis. *Respiration* 2003; 70:7–30
125. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ. Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998; 158:585-593
126. Meissner MH, Wakefield TW, Ascher E, Caprini JA, Comerota AJ, Eklof B, Gillespie DL, Greenfield LJ, He AR, Henke PK, Hingorani A, Hull RD, Kessler CM, McBane RD, McLafferty R. Acute venous disease: venous thrombosis and venous trauma. *Vasc Surg.* 2007 Dec; 46(Suppl):25-53
127. Ostermann H. Thrombosen und Embolien des arteriellen und venösen Systems. In: Gerok W, Huber C, Meinertz T, Zeidler H (Hrsg). *Die Innere Medizin: Referenzwerk für den Facharzt.* 11. Auflage, Stuttgart: Schattauer-Verlag, 2007; p. 349-365
128. Renz-Polster H, Krautzig S. *Basislehrbuch Innere Medizin: kompakt – greifbar – verständlich.* 4. Auflage, München: Urban & Fischer Verlag, 2008
129. [http://www.amwf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/003-001\\_S3\\_AWMF-Leitlinie\\_Prophylaxe\\_dervenösen\\_Thrombembolie\\_VTE\\_Kurz\\_04\\_2009\\_12\\_2013.pdf](http://www.amwf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-001_S3_AWMF-Leitlinie_Prophylaxe_dervenösen_Thrombembolie_VTE_Kurz_04_2009_12_2013.pdf) (S3-Leitlinien) [updated 15.12.2010]
130. Huerta C, Johansson S, Wallander MA, García Rodríguez LA. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. *Arch Intern Med.* 2007 May; 167(9):935-43
131. Patsch H, Mosti G. Thigh compression. *Phlebology* 2008; 23(6):252-8
132. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. A Meta-analysis Comparing Low-Molecular-Weight Heparins With Unfractionated Heparin in the Treatment of Venous Thromboembolism: Examining Some Unanswered Questions Regarding Location of Treatment, Product Type, and Dosing Frequency. *Arch Intern Med.* 2000; 160:181-188
133. Leizorovicz A, Simonneau G, Decousus H, Boissel JP. Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: a meta-analysis. *BMJ.* 1994 Jul; 309(6950):299-304
134. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of

- Chest Physicans Evidence-based clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition). Chest 2008; 133;454-545
135. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004 Sep; 126(3 Suppl):401-428
  136. Henckel T. Thromboplastinzeit nach Quick. In: Bruhn H, Schambeck C, Hach-Wunderle V (Hrsg). Hämostaseologie für die Praxis. Stuttgart: Schattauer-Verlag, 2007; p.36-40
  137. Witt I, Dörner K, Madlener K, Pötzsch B. Hämostaseologie. In: Dörner K (Hrsg). Taschenlehrbuch Klinische Chemie und Hämatologie. 7. Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2009; p.280-332
  138. <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/q/Quick-Wert.htm> [updated 16.12.2010]
  139. Berthold W, Miller Th, Walther-Berthold St. Dosisanpassung bei Vitamin-K-Antagonisten: Offene Pilotstudie. Phlebologie 2005; 34:30-3
  140. Niederer A, Wuillemin WA, De Moerloose P. Orale Antikoagulation: Praktisches Vorgehen. Schweiz Med Forum 2001 Apr; 17:425-430
  141. Adam O, Elsenhans B. Vitamine und Spurenelemente: Therapie des Vitaminmangels: In: Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann U, Starke K (Hrsg). Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 8. Auflage, München: Urban & Fischer Verlag, 2001; p.751-782
  142. Taborski U. Selbstmanagement der Antikoagulation. In: Bruhn H, Schambeck C, Hach-Wunderle V (Hrsg). Hämostaseologie für die Praxis. Stuttgart: Schattauer-Verlag, 2007; p.143-146
  143. Braun S, Völler H, Soppa C, Taborski U. Aktualisierte Leitlinie „Gerinnungsselbstmanagement“: Update of guidelines for patient self-management of oral anitcoagulation. Dtsch Med Wochenschr 2009; 134:695-700
  144. Völler H, Braun S. Neue Aspekte des INR-Selbstmonitorings. Hämostaseologie 2008; 28:231-233
  145. Siebenhofer A, Rakovac I, Kleespies C, Piso B, Didjurgeit U. Self-management of oral anticoagulation in the elderly: Rationale, design, baselines and oral anticoagulation control after one year of follow-up: A randomized controlled trial. Thromb Haemost 2007; 97:408-416

146. Newall F, Monagle P, Johnston L. Home INR monitoring of oral anticoagulant therapy in children using the CoaguChek™ S point-of-care monitor and a robust education program. *Thrombosis Research* 2006; 118:587-593
147. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and Management of the Vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition). *Chest* 2008; 133:160-198
148. [http://www.inr-austria.at/index.php?article\\_id-4](http://www.inr-austria.at/index.php?article_id-4) [updated 17.12.2010]
149. Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino JM, Perera R, Meats E, Glasziou P. Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006; 367:404-11
150. Christensen TD, Johnsen SP, Hjortdal VE, Hasenkam JM. Self-management of oral anticoagulant therapy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Card.* 2007; 118:54-61
151. Menéndez-Jándula B, Souto JC, Oliver A, Montserrat I, Quintana M, Gich I, Bonfill X, Fontcuberta J. Comparing Self-Management of oral anticoagulant therapy with clinic management: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005; 142:1-10
152. Sidhu P, O’Kane HO. Self-Managed Anticoagulation: Results from a two-year prospective randomized trial with heart valve patients. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:1523-7
153. Spannagl M, Spannagel U. Bridging. Stuttgart: Ligatur Verlag für Klinik und Praxis, 2009
154. Bauersachs RM, Schellong S, Haas S, Gogarten W, Riess H, Omran H. Überbrückung der oralen Antikoagulation bei interventionellen Eingriffen. *Dtsch Arztebl* 2007; 104(18):1237-44
155. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 1997 May; 336(21):1506-1511
156. Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-Molecular-Weight Heparin as Bridging Anticoagulation During Interruption of Warfarin: Assessment of a Standardized Periprocedural Anticoagulation Regimen. *Arch Intern Med.* 2004; 164:1319-1326
157. Koscielny J, Ziemer S, Von Heymann C. Patients with oral anticoagulation: Bridging anticoagulation in the postoperative phase. *Hämostaseologie* 2009; 29:247-255
158. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, Ansell J. The perioperative Management of Antithrombotic Therapy: American College of

- Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition). *Chest* 2008; 133:299-339
159. Rosenfeldt MT, Haverkamp W, Trappe R, Kujath P, Riess H. Diagnostische und therapeutische Eingriffe bei Patienten mit antithrombotischer Medikation: Was ist zu beachten? Perioperative management of patients receiving antithrombotic drugs. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131:982-986
  160. Katholi RE, Nolan SP, McGuire LB. The management of anticoagulation during noncardiac operations in patients with prosthetic heart valves: A prospective study. *Am Heart J* 1978; 96:163-5
  161. Spandorfer JM, Lynch S, Weitz HH, Fertel S, Merli GJ. Use of enoxaparin for the chronically anticoagulated patient before and after procedures. *Am J Cardiol* 1999; 84:478-80
  162. Ferreira I, Dos L, Tornos P, Nicolau I, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Experience with enoxaparin in patients with mechanical heart valves who must withhold acenocumarol. *Heart* 2003; 89:527-30
  163. Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M, Anderson DR, Turpie AG, Bates SM, Desjardins L, Douketis J, Kahn SR, Solymoss S, Wells PS. Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation* 2004; 110:1658-63
  164. Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T, Lehmacher W, Daniel WG, Hanrath P, Geller C, Mügge A, Sehnert W, Schmidt-Lucke C, Schmidt-Lucke J, ACE study group. Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial. *Circulation* 2004; 109:997-1003
  165. Fanikos J, Tsilimingras K, Kucher N, Rosen AB, Hieblinger MD, Goldhaber SZ. Comparison of efficacy, safety, and cost of lowmolecular-weight heparin with continuous-infusion unfractionated heparin for initiation of anticoagulation after mechanical prosthetic valve implantation. *Am J Cardiol* 2004; 93:247-50
  166. Rammer M, Punzengruber C, Weber T, Porodko M, Ammer M, Laßnig E, Eber B. Management der oralen Antikoagulation bei Operationen und anderen invasiven Eingriffen. *J Kardiologie* 2009; 16:417-21

167. White RH, McBurnie MA, Manolio T, Furberg CD, Gardin JM, Kittner SJ, Bovill E, Knepper L. Oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: Adherence with guidelines in an elderly cohort. *Am J Med.* 1999; 106:165-171
168. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2006 May; 144(9):673-84
169. Harenberg J, Bauersachs R, Diehm C, Lawall H, Burkhardt H, Gerlach H, Darius H, Völler H, Rabe E, Wehling M. Antikoagulation im Alter. *Internist* 2010; 51:1446-1455
170. Torn M, Bollen W, Van der Meer F, Van der Wall EE, Rosendaal FR. Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Intern Med* 2005; 165:1527-1532
171. Mant J, Hobbs F, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip G, Murray E, BAFTA investigators. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:493-503
172. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg SM, Go AS, Singer DE. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004; 141:745-752
173. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, Lip G, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition). *Chest* 2008; 133:546-592
174. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant and Thrombolytic Treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition). *Chest* 2008; 133:257-298
175. Ost D, Tepper J, Mihara H, Lander O, Heinzer R, Fein A. Duration of anticoagulation following venous thromboembolism: a metaanalysis. *JAMA* 2005; 294:706-715
176. Go AS, Hylek EM, Chang Y, Philips K, Henault L, Capra A, Jensvold N, Selby J, Singer D. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003; 290:2685-2692
177. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V, Erba N, Moia M, Ciavarella N, Devoto G, Berrettini M, Musolesi S. Bleeding complications

- of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996; 348:423-28
178. Jackson SL, Peterson GM, Vial JH, Daud R, Ang SY. Outcomes in the management of atrial fibrillation: clinical trial results can apply in practice. *Intern Med J* 2001; 31:329-36
179. Abdelhafiz AH, Wheeldon NM. Results of an open-label, prospective study of anticoagulant therapy for atrial fibrillation in an outpatient anticoagulation clinic. *Clin Ther.* 2004 Sep; 26(9):1470-8
180. <http://www.ernaehrung-fuer-gesundheit.de/Vitamine/Marcoumar-VitK.html> [updated 25.11.2010]

# CURRICULUM VITAE

## Persönliche Daten:

Name: Ingrid Lafer  
Adresse: Hilbergasse 1  
8010 Graz  
Geburtsdatum- und  
Geburtsort: 29.01.1985, Graz  
Nationalität: Österreich  
Telefonnummer: 0043 664 574 12 74  
E-Mail: [ingrid\\_lafer@gmx.net](mailto:ingrid_lafer@gmx.net)



## Schulbildung:

1991 – 1995 Volksschule Edelsbach  
1995 – 1999 Hauptschule Feldbach  
1999 – 2004 Höhere Lehranstalt für wirtschaftliche Berufe, Feldbach  
seit 2004 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz

## Klinisches Praktisches Jahr – 3. Studienabschnitt:

2010 Allgemeinmedizin: Dr. Franz Hafner, Feldbach  
2010 Landeskrankenhaus Feldbach, medizinische Abteilung  
2010 Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin am  
Klinikum Passau  
2010 Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universitätsklinik  
Graz

## Famulaturen:

2009 Herz- und Gefäßklinik Bad Neustadt an der Saale, Kardiologie  
Universitätsklinik Graz, Radiologie  
Landeskrankenhaus Feldbach, Unfallchirurgie  
Landeskrankenhaus Bruck, Neurologie  
2008 Landeskrankenhaus Feldbach, Anästhesie  
Landeskrankenhaus Feldbach, Gynäkologie  
Landeskrankenhaus Graz West, Pulmologie  
2007 Landeskrankenhaus Feldbach, Innere Medizin

**Besondere Kenntnisse:**

European Computer Driving Licence  
Englischkenntnisse in Wort und Schrift  
Kommunikativ, kontaktfreudig, teamfähig, hilfsbereit, flexibel

**Sonstige Aktivitäten:**

Tennis spielen, Schwimmen  
Lesen

Graz, Jänner 2011