

Diplomarbeit

**Erfassung der Lebensqualität von Patienten  
unter Langzeit NMH Therapie versus oraler  
Antikoagulation unter Selbstmessung**

eingereicht von

**Manuela Derler**

Mat.Nr.: 0433039

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der Universitätsklinik für Innere Medizin

**Klinische Abteilung für Angiologie**

unter der Anleitung von

**Ao. Univ. - Prof. Dr. med. univ. Marianne Brodmann**

**OA Dr. med. univ. Thomas Gary**

Graz am, Datum .....

(Unterschrift)

## **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, am .....*

*Unterschrift*

## **GLEICHHEITSGRUNDSATZ**

Aus Gründen der Übersichtlichkeit und besseren Lesbarkeit wurde in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Es ist jedoch stets die männliche und weibliche Form gemeint.

# DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich während des Studiums und der Erarbeitung der vorliegenden Diplomarbeit unterstützt haben!

Ganz besonderer Dank gilt:

Meinen Betreuern,

*Ao. Univ. - Prof. Dr. med. univ. Marianne Brodmann,*

für die Übernahme der Hauptbetreuung und die Möglichkeit, meine Diplomarbeit zu diesem interessanten Thema zu verfassen und

*OA Dr. med. univ. Thomas Gary,*

für die freundliche Unterstützung, insbesondere bei den statistischen Analysen, sowie für die raschen und präzisen Korrekturen!

Meinen Eltern,

*Johannes und Theresia Derler,*

die mir den nötigen Rückhalt gaben, mich immer wieder motivierten und mir das Studium durch die finanzielle Unterstützung überhaupt erst ermöglichten!

All meinen Freunden,

die mir während der gesamten Studienzeit hilfreich sowie verständnisvoll zur Seite standen und mir die notwendige Abwechslung boten!

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Niedermolekulare Heparine (NMH) stellen eine hocheffektive Therapieoption zur Antikoagulation von Patienten dar. Aufgrund der Notwendigkeit der täglichen Selbstinjektionen und der damit verbundenen Belastungen werden diese Medikamente jedoch häufig nicht verordnet. Die Lebensqualität von antikoagulierten Patienten wurde bisher allerdings hauptsächlich bei oraler Antikoagulation (OAK) erhoben. Als Goldstandard diesbezüglich gelten Patienten mit Gerinnungsselbstmanagement. Das Ziel dieser Studie ist es herauszufinden, ob die Lebensqualität von Patienten unter einer Therapie mit NMH signifikant schlechter ist als die Lebensqualität von oral antikoagulierten Patienten unter Selbstmanagement.

**Methoden:** Insgesamt wurden 40 Patienten in die Studie eingeschlossen, wovon 20 Patienten unter einer Langzeittherapie mit NMH und 20 Patienten unter einer oralen Antikoagulation mit Gerinnungsselbstmanagement standen. Die Lebensqualität wurde anhand der zwei gut validierten Fragebögen „Duke Anticoagulation Satisfaction Scale“ (DASS) und „Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication“ (TSQM) erhoben.

**Ergebnisse:** Signifikante Unterschiede ergaben sich bei insgesamt 11 von 38 der gestellten Fragen. Die Patienten der NMH Gruppe waren durch mögliche Blutungskomplikationen in der Ausübung körperlicher Aktivitäten, bei der Inanspruchnahme ärztlicher Betreuung sowie im Alltag insgesamt weniger eingeschränkt. Auch in der Nahrungsmittelauswahl und durch die physischen und psychischen Auswirkungen der Nebenwirkungen zeigten sich weniger Einschränkungen. Weiters waren sie mit der Dauer des Wirkungseintritts zufriedener und die Behandlung wirkte sich insgesamt weniger auf ihren Alltag aus. Hingegen waren die Patienten der OAK Gruppe in Bezug auf die Schmerzhaftigkeit und Anwenderfreundlichkeit zufriedener. Auch glaubten sie den Grund ihrer Therapie besser verstanden zu haben.

**Schlussfolgerung:** Die Therapie mit einem NMH ist im Vergleich zur OAK unter Selbstmessung für den Patienten zwar schmerzhafter und unbequemer in der Anwendung, bietet dafür jedoch in anderen Bereichen Vorteile. Wir schließen daraus, dass Patienten unter einer Therapie mit NMH keine schlechtere Lebensqualität aufweisen, als oral antikoagulierte Patienten unter Selbstmessung.

## **Abstract**

**Background:** Low-molecular-weight heparin (LMWH) is an effective therapy option for patients receiving anticoagulant therapy. However, this therapy is often not prescribed because of the necessity of daily self-injections and therefore associated burdens. However, the quality of life of anticoagulated patients was explored only on patients with self-management of their anticoagulant therapy (OAT). The aim of this study was to find out whether patients treated with LMWH have less quality of life than patients receiving oral anticoagulant treatment with vitamin K antagonist (VKA) on self-management.

**Methods:** We therefore included 40 patients with indications for long-term anticoagulation in our study. 20 patients were treated with LMWH, 20 were anticoagulated with a vitamin K antagonist with self-management of their oral anticoagulation therapy. Treatment related quality of life was explored and evaluated using the “Duke Anticoagulation Satisfaction Scale” (DASS) and the “Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication” (TSQM).

**Results:** We were able to find significant differences in 11 of 38 questions. Patients on LMWH therapy are less limited in their physical activity and in their choice of medical care due to the fear of bleeding complications. The possibility of bleeding or bruising also less affected their daily life. Furthermore, it turned out that they have more freedom in their choice of food and that the physical and psychological effects of side-effects were less significant. Furthermore these patients are more satisfied with the duration until the medication started to work and they have suffered from less effects on their everyday life. However, the patients of the VKA and self-management group reported better results with regard to soreness and user friendliness. In addition to that these patients also think they understand the reasons for the therapy better than the others.

**Conclusion:** Compared with oral anticoagulation therapy, therapy with low-molecular-weight heparin is on the one hand more painful and uncomfortable to use, but on the other hand it offers advantages in other areas. We conclude that patients treated with LMWH do not have less quality of life than patients receiving oral anticoagulants.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Danksagung</b> .....	<b>ii</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>iii</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>iv</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungen</b> .....	<b>vii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis/Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>1 Biochemie und Physiologie der Hämostase</b> .....	<b>1</b>
1.1 Primäre Hämostase .....	1
1.2 Sekundäre Hämostase.....	3
1.2.1 Extrinsischer Aktivierungskomplex.....	4
1.2.2 „Intrinsisches System“/Verstärkerschleife .....	6
1.3 Physiologische Inhibitoren der Gerinnung.....	7
1.3.1 Antithrombin-Heparansulfat-System .....	7
1.3.2 Protein C und S.....	7
1.4 Fibrinolyse.....	8
1.5 K-Vitamine .....	8
<b>2 Antikoagulantien</b> .....	<b>10</b>
2.1 Niedermolekulares Heparin.....	10
2.1.1 Pharmakodynamik/Pharmakokinetik.....	10
2.1.2 Indikationen.....	11
2.1.3 Nebenwirkungen .....	12
2.1.4 Kontraindikationen .....	12
2.2 Vitamin-K-Antagonisten (Cumarinderivate).....	13
2.2.1 Pharmakodynamik/Pharmakokinetik.....	13
2.2.2 Indikationen.....	14
2.2.3 Nebenwirkungen .....	15
2.2.4 Kontraindikationen .....	16
2.2.5 Interaktionen .....	16
2.3 Alternative Antikoagulantien.....	18
2.3.1 Direkte Thrombininhibitoren .....	18
2.3.2 Selektive Faktor-Xa-Inhibitoren.....	19

<b>3</b>	<b>Venöse Thromboembolie .....</b>	<b>21</b>
3.1	Risikofaktoren und Risikosituationen .....	23
3.1.1	Erworbene Risikofaktoren.....	23
3.1.2	Angeborene Risikofaktoren.....	29
3.2	Manifestationsformen der VTE.....	31
3.2.1	Tiefe Venenthrombose (TVT).....	31
3.2.2	Pulmonalarterienembolie (PAE).....	36
<b>4</b>	<b>Thromboembolieprophylaxe .....</b>	<b>44</b>
4.1	Primärprophylaxe einer VTE .....	44
4.2	Sekundärprophylaxe nach einer TVT und/oder LE .....	46
4.3	Thromboembolieprophylaxe bei Herzklappenersatz .....	48
4.3.1	Mechanische Klappenprothesen.....	48
4.3.2	Biologische Klappenprothesen.....	50
4.4	Thromboembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern.....	51
<b>5</b>	<b>Patientenselbstmanagement der OAK .....</b>	<b>54</b>
<b>6</b>	<b>Erfassung der Lebensqualität von Patienten unter Langzeit NMH</b>	
	<b>Therapie versus oraler Antikoagulation unter Selbstmessung.....</b>	<b>57</b>
6.1	Einführung.....	57
6.2	Material und Methoden .....	58
6.3	Ergebnisse .....	59
6.4	Diskussion.....	65
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>69</b>
<b>8</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>74</b>
8.1	Duke Anticoagulation Satisfaction Scale (DASS) .....	74
8.2	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM).....	80
8.3	Curriculum Vitae.....	85

## Abkürzungen

<b>A.:</b>	Arteria
<b>ADP:</b>	Adenosindiphosphat
<b>APC:</b>	aktiviertes Protein C
<b>APS:</b>	Antiphospholipid-Syndrom
<b>aPTT:</b>	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
<b>ASS:</b>	Acetylsalicylsäure
<b>AT:</b>	Antithrombin
<b>BGA:</b>	Blutgasanalyse
<b>BMI:</b>	Body Mass Index
<b>BNP:</b>	brain natriuretic peptide
<b>bzw.:</b>	beziehungsweise
<b>ca.:</b>	circa
<b>Ca<sup>2+</sup>:</b>	Calcium
<b>CT:</b>	Computertomographie
<b>DASS:</b>	Duke Anticoagulation Satisfaction Scale
<b>DIC:</b>	disseminierte intravasale Koagulopathie
<b>DVT:</b>	deep vein thrombosis
<b>EKG:</b>	Elektrokardiogramm
<b>F:</b>	Faktor
<b>GOT:</b>	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
<b>GP:</b>	Glykoprotein
<b>GPT:</b>	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
<b>h:</b>	Stunden
<b>HIT:</b>	heparininduzierte Thrombozytopenie
<b>HRT:</b>	Hormone Replacement Therapy
<b>HWZ:</b>	Halbwertszeit
<b>i.v.:</b>	intravenös
<b>IE:</b>	Internationale Einheit
<b>INR:</b>	International Normalized Ratio
<b>kg.:</b>	Kilogramm
<b>KHK:</b>	koronare Herzkrankheit
<b>LE:</b>	Lungenembolie

<b>LV:</b>	linksventrikulär
<b>min.:</b>	Minute
<b>mmHg:</b>	Millimeter-Quecksilbersäule
<b>MSCT:</b>	multislice Computertomographie
<b>NMH:</b>	niedermolekulare(s) Heparin(e)
<b>NT-pro BNP:</b>	N-terminales pro brain natriuretic peptide
<b>OAK:</b>	orale Antikoagulation
<b>ÖASA:</b>	Österreichische Arbeitsgruppe für das Selbstmanagement der oralen Antikoagulation
<b>paCO<sub>2</sub>:</b>	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
<b>PAE:</b>	Pulmonalarterienembolie
<b>paO<sub>2</sub>:</b>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
<b>PTS:</b>	postthrombotisches Syndrom
<b>RV:</b>	rechter Ventrikel / rechtsventrikulär
<b>s.c.:</b>	subcutan
<b>SD:</b>	standard deviation (Standardabweichung)
<b>TEE:</b>	transösophageale Echokardiographie
<b>TF:</b>	tissue factor
<b>TIA:</b>	transitorische ischämische Attacke
<b>t-PA:</b>	tissue type plasminogen activator
<b>TSQM:</b>	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication
<b>TTE:</b>	transthorakale Echokardiographie
<b>TVT:</b>	tiefe Venenthrombose(n)
<b>TXA<sub>2</sub>:</b>	Thromboxan A <sub>2</sub>
<b>UFH:</b>	unfraktioniertes Heparin
<b>V.:</b>	Vena
<b>VF:</b>	Vorhofflimmern
<b>VKA:</b>	Vitamin-K-Antagonist(en)
<b>VTE:</b>	venöse Thromboembolie(n)
<b>vWF:</b>	von-Willebrand-Faktor
<b>z.B.:</b>	zum Beispiel
<b>γGT:</b>	γ-Glutamyltranspeptidase

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aggregation der Thrombozyten.....	3
Abbildung 2: Ablauf der Blutgerinnung .....	6
Abbildung 3: Aktivierung des Faktors X durch den TF-Faktor VIIa-Komplex .....	5
Abbildung 4: Aktivierung des Thrombins durch die Prothrombinase.....	5
Abbildung 5: Inaktivierung von Thrombin und F Xa in Gegenwart von Heparin...	10
Abbildung 6: Angriffspunkte der Vitamin-K-Antagonisten .....	13

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gerinnungsfaktoren .....	4
Tabelle 2: Vitamin-K-Antagonisten im Detail .....	14
Tabelle 3: Wirkungsverstärkung und –verminderung von VKA als Folge der Interaktion mit anderen Arzneimitteln .....	17
Tabelle 4: Prädisponierende Faktoren für eine VTE in der Schwangerschaft ...	27
Tabelle 5: Wells Score .....	32
Tabelle 6: Schweregrad der Lungenembolie .....	38
Tabelle 7: Empfohlene Dauer der Antikoagulation nach TVT oder LE .....	47
Tabelle 8: Empfehlungen zur Antikoagulation bei Patienten mit Klappenprothesen.....	49
Tabelle 9: CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score.....	52
Tabelle 10: Beziehung zwischen Schlaganfallrate und CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score....	52
Tabelle 11: Blutungsrisiko nach HAS-BLED.....	53
Tabelle 12: Patientencharakteristika .....	60
Tabelle 13: Antworthäufigkeiten - DASS - Gruppe 1 .....	61
Tabelle 14: Antworthäufigkeiten - DASS - Gruppe 2 .....	62
Tabelle 15: Signifikante Unterschiede - DASS .....	62
Tabelle 16: Antworthäufigkeiten - TSQM - Gruppe 1.....	64
Tabelle 17: Antworthäufigkeiten - TSQM - Gruppe 2.....	64
Tabelle 18: Signifikante Unterschiede - TSQM .....	64

# 1 Biochemie und Physiologie der Hämostase

Alle Prozesse, die zu einer Blutstillung führen, werden unter dem Begriff Hämostase zusammengefasst. Diese kann in zwei Phasen eingeteilt werden: in die primäre und in die sekundäre Hämostase.<sup>1</sup>

Um einen kontinuierlichen Blutfluss aufrecht erhalten zu können, ist es einerseits wichtig Blutungen rasch zu stoppen und andererseits auch den Körper vor der Entstehung von Blutgerinnseln zu schützen.<sup>2</sup> Möglich ist dies durch ein Zusammenspiel von Thrombozyten, Endothel und dem plasmatischen Gerinnungssystem.<sup>1</sup>

Eine besonders wichtige Aufgabe in der Sicherung des Blutflusses kommt dem Endothel, der innersten Schicht eines Blutgefäßes, zu. Dieses stellt die Grenze zwischen Blut und Gewebe dar.<sup>3</sup> An der Glykokalix der unverletzten Endothelzellmembran können die Blutplättchen nicht haften, da sie dafür keine Rezeptoren besitzen. Außerdem geben Endothelzellen einige Faktoren, wie Prostacyclin und Stickstoffmonoxid, in das Gefäßlumen ab. Diese Faktoren sollen eine Aktivierung der Thrombozyten verhindern.<sup>4</sup> Des Weiteren bedecken Heparansulfate die Oberfläche der Endothelzellen, welche die Wirkung von Antithrombin, einem Hemmstoff der Blutgerinnung, verstärken.<sup>3</sup>

Ein weiterer Schutzmechanismus vor einer intravasalen Gerinnung besteht darin, dass die Gerinnungsenzyme in ihrer inaktiven Proenzymform im Blut vorliegen und unter physiologischen Bedingungen nur bei Bedarf in ihre aktive Form umgewandelt werden.

Im Fall einer Blutung muss die Gerinnung schnell und auf den Ort der Läsion beschränkt aktiviert werden. Ziel ist es ein Gerinnsel zu bilden, welches das Leck sicher bis zum Einwachsen von Fibroblasten verschließt.<sup>2</sup>

## 1.1 Primäre Hämostase

Nach einer Verletzung der Gefäßwand kommt es, um den Blutverlust zu begrenzen, zuerst zu einer reflektorischen, lokalen Vasokonstriktion, die durch die glatte Muskulatur der Arterien hervorgerufen wird. Da diese Maßnahme alleine die Blutung nicht stoppt, wird am Ort der Gefäßverletzung innerhalb kürzester Zeit ein Plättchenthrombus gebildet um den Defekt abzudichten.<sup>3</sup>

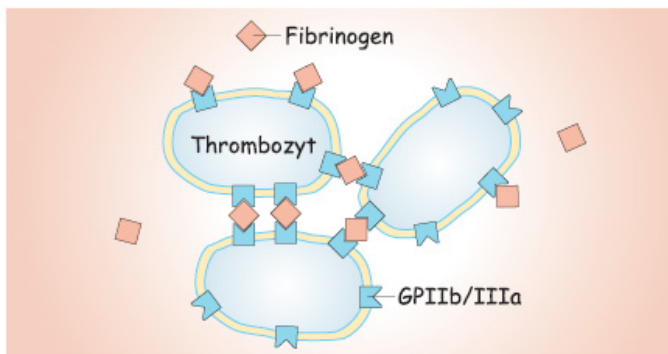
Die entscheidende Rolle in dieser ersten Phase der Blutstillung kommt hier den Thrombozyten zu, welche im Knochenmark durch Abschnürung von Megakaryozyten entstehen. Blutplättchen sind kernlose, scheibchenförmige Zellfragmente mit einer Lebensdauer von 8-10 Tagen. Unter physiologischen Bedingungen befinden sich in einem Mikroliter Blut 150.000-300.000 Thrombozyten.<sup>5</sup>

Durch die Endothelläsion werden subendotheliale Strukturen wie z.B. Kollagen, Laminin und Fibronektin freigelegt. Für diese besitzen die Thrombozyten geeignete Rezeptoren.<sup>6</sup>

Über die an ihrer Zellmembran gelegenen Kollagenrezeptoren, GlykoproteinIa/IIa-Rezeptoren, haften die Blutplättchen nun an die freiliegenden subendothelialen Kollagenfasern. Da die GPIa/IIa-Rezeptoren bei intaktem Endothel keinen Kontakt zu Kollagenfasern haben, liegen sie schon in aktivierter Form vor, um bei einer Verletzung die Blutung rasch zum Stillstand bringen zu können. Die Bindung der Thrombozyten über den Kollagenrezeptor ist alleine jedoch nicht stark genug, weshalb der von-Willebrand-Faktor benötigt wird, der von Endothelzellen und Megakaryozyten gebildet wird.<sup>3</sup> Der vWF bindet an Kollagen und bildet eine Brücke zu dem ebenfalls auf der Oberfläche der Thrombozyten gelegenen GPIb/IX-Komplex.<sup>4</sup>

Diesem Vorgang der Thrombozytenadhäsion schließt sich die Thrombozytenaktivierung an. Die Blutplättchen verändern ihre Form indem sie kugelig werden und lange Fortsätze, so genannte Pseudopodien, bilden damit sie den Defekt besser verschließen können.<sup>4</sup> Außerdem werden die gerinnungsaktiven Phospholipide der Membraninnenseite auf die Membranaußenseite geklappt (flip-flop Mechanismus) um die Matrix für viele Gerinnungsreaktionen darzustellen.<sup>2</sup> Ein weiterer Schritt der Plättchenaktivierung ist die Ausschüttung vieler Inhaltsstoffe aus den dichten, lysosmalen und  $\alpha$ -Granula der Blutplättchen, die entweder bei der Adhäsion und Aggregation der Thrombozyten wichtig sind, wie zum Beispiel ADP, Serotonin, Fibrinogen, vWF oder für die plasmatische Gerinnung benötigt werden ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Eine weitere Substanz, die sowohl aus den Thrombozyten ausgeschüttet als auch akut neu synthetisiert wird, ist Thromboxan. Das wichtigste Thromboxan ( $\text{TXA}_2$ ) wirkt aktivierend auf die Thrombozyten und vasokonstriktorisch.

Der letzte Schritt der Thrombozyten ist die Aggregation untereinander, um einen Pfropf zu bilden, welcher die Endothelschädigung provisorisch verschließen kann. Hierzu wird das zuvor aus den dichten Granula freigesetzt ADP benötigt, das an die ADP-Rezeptoren der Thrombozyten bindet und damit eine Konformationsänderung am GPIIb/IIIa-Rezeptor bewirkt, welcher auch als Fibrinogenrezeptor bezeichnet wird. An den GPIIb/IIIa-Rezeptor bindet Fibrinogen, welches zwei Thrombozyten miteinander quervernetzt.<sup>3</sup>



**Abbildung 1: Aggregation der Thrombozyten<sup>3</sup>**

Da dieser Thrombus von den Thrombozyten gebildet wird, wird er auch weißer Plättchentrombus oder Abscheidungstrombus genannt.<sup>1</sup> Die Zeit bis zur Bildung des Thrombus wird Blutungszeit genannt und dauert im Normalfall zwei bis vier Minuten. Durch Thrombozytopathien, Thrombozytopenien und dem vWF-Mangel kommt es zur Verlängerung dieser Blutungszeit.<sup>4</sup>

## **1.2 Sekundäre Hämostase**

Der initial gebildete Plättchentrombus verfügt nicht über die nötige mechanische Stabilität um einer erneuten Blutung vorzubeugen.<sup>4</sup> Die nötige Festigkeit bekommt er durch Ausbildung eines Fibrinnetzes, das durch die plasmatische Gerinnung entsteht, welche parallel zur Reaktion der Thrombozyten startet.<sup>3,4</sup> Kaskadenartig werden Gerinnungsfaktoren durch proteolytische Prozesse aktiviert, welche als Ziel die Bildung von Thrombin haben, das schließlich aus Fibrinogen das Fibrin bildet.<sup>1</sup> In dieses Gebilde aus Thrombozyten und einem Netz aus Fibrinfäden werden auch Erythrozyten eingelagert, welche dem Gerinnsel auch den Namen „roter Thrombus“ geben.<sup>3</sup> Die Bildung des Thrombus dauert im Normalfall zwischen drei und fünf Minuten.<sup>1</sup>

Alle Blutgerinnungsfaktoren werden mit römischen Ziffern bezeichnet. Das Suffix a kennzeichnet die aktivierte Form der Faktoren.<sup>6</sup> Die früher gebräuchlichen Eigennamen der Faktoren werden gemeinsam mit ihrer Funktion in Tabelle 1 angeführt.

Die meisten Gerinnungsfaktoren werden in der Leber produziert, wovon die Faktoren II, VII, IX und X Vitamin-K-abhängig sind.<sup>1</sup>

FAKTOR	SYNONYM	FUNKTION
I	Fibrinogen/Fibrin	Gerinnselbindung
II	Prothrombin/Thrombin	Serin-Protease
III	Gewebefaktor/Thromboplastin	Cofaktor
IV	Ca <sup>2+</sup> -Ionen	Cofaktor
V	(Proakzelerin)	Cofaktor
VI	= Faktor Va	
VII	(Prokonvertin)	Serin-Protease
VIII	(Antihämophiliefaktor A)	Cofaktor
IX	(Antihämophiliefaktor B, Christmasfaktor)	Serin-Protease
X	Stuart-Prower-Faktor	Serin-Protease
XI	(Rosenthal-Faktor)	Serin-Protease
XII	(Hageman-Faktor)	Serin-Protease
XIII	(Fibrin-stabilisierender Faktor)	Transglutaminase

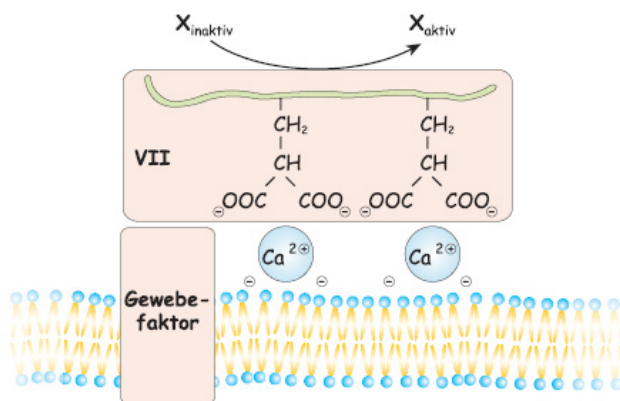
**Tabelle 1: Gerinnungsfaktoren<sup>5</sup>**

### 1.2.1 Extrinsischer Aktivierungskomplex

Der Auslöser für das extrinsische System ist der Kontakt des im Blut zirkulierenden Blutgerinnungsfaktors VII mit dem auf Nicht-Endothelzellen vorkommenden Gewebefaktor, welcher auch noch Gewebethromboplastin, Gerinnungsfaktor III oder tissue factor genannt wird. Da ein Prozent des Gerinnungsfaktors VII in seiner aktiven Form im Blut vorliegt, kann bei Verletzung der Gefäßwand und somit Freilegung des TF die weitere Gerinnungskaskade rasch aktiviert werden.<sup>3</sup>

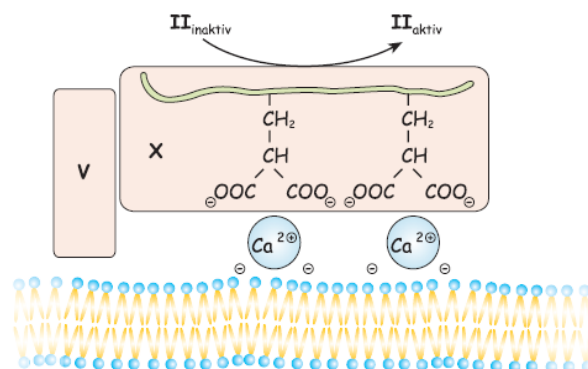
Allerdings sind auch Interleukine, der Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  und Endotoxine bei Entzündungen dazu in der Lage den TF freizusetzen.<sup>7</sup>

Das Gewebethromboplastin ist sozusagen ein Rezeptor für den Faktor VII und aktiviert diesen nach dessen Bindung zu Faktor VIIa.<sup>3</sup> Gemeinsam bilden sie mit Calcium und den negativen gerinnungsaktiven Phospholipiden ein Quartett, den Tissuefaktor-Faktor VIIa-Komplex. Dieser führt zur Aktivierung des Faktors X.<sup>1,3</sup>



**Abbildung 2: Aktivierung des Faktors X durch den TF-Faktor VIIa-Komplex<sup>3</sup>**

Gemeinsam mit seinem Cofaktor V bindet der aktivierte Faktor X über Calcium an negative Phospholipide und bildet so den Prothrombinasekomplex, welcher für die Aktivierung von Prothrombin (Faktor II) zu Thrombin (Faktor IIa) verantwortlich ist.<sup>3</sup>



**Abbildung 3: Aktivierung des Thrombins durch die Prothrombinase<sup>3</sup>**

Thrombin hat in der Blutgerinnung eine zentrale Stellung. Eine der Hauptaufgaben dieser Serinprotease ist es aus dem Glykoprotein Fibrinogen, das in der Leber gebildet wird und im Blut vorkommt, das Fibrin unter Abspaltung der Fibrinopeptide A und B zu bilden.<sup>3,7</sup> Außerdem aktiviert Thrombin den Faktor XIII,

welcher nun als Plasmatransglutaminase wirkt und zu einer Quervernetzung zwischen den einzelnen Fibrinmolekülen führt. Auf diese Weise ist nun ein festes Fibrinnetz entstanden, welches die Gefäßverletzung verschließt.<sup>3</sup> Weitere Aufgaben des Thrombins sind die Aktivierung des Faktors VIII und auch des Faktors V (Rückkoppelungsmechanismus) und die Förderung der Thrombozytenaggregation und Bildung des Thromboxans.<sup>3,7</sup>

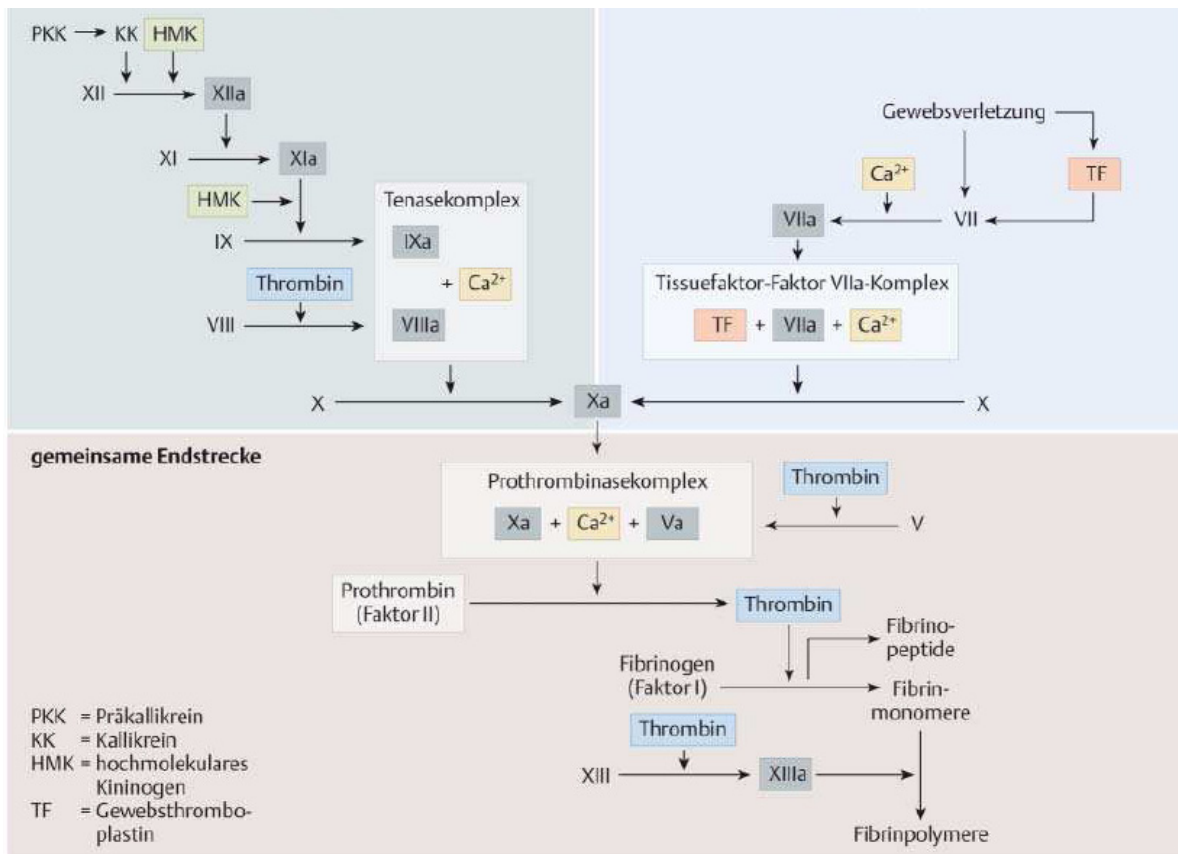


Abbildung 4: Ablauf der Blutgerinnung<sup>1</sup>

### 1.2.2 „Intrinsisches System“/Verstärkerschleife

Eine bedeutende Rolle im intrinsischen System spielen der Faktor IX und sein Cofaktor VIII, welche gemeinsam mit Calcium und den gerinnungsaktiven Phospholipiden den Tenasekomplex bilden.<sup>3,6</sup> Der Tenasekomplex fungiert als Verstärkerschleife, denn erst durch seine Aktivität werden große Mengen an Faktor Xa produziert. Der Faktor VIII wird durch das zuvor im extrinsischen System gebildete Thrombin aktiviert.<sup>3</sup> Der Faktor XII wird einerseits durch den Kontakt mit negativen Oberflächen und andererseits aus dem durch Präkallikrein entstandene Kallikrein aktiviert.<sup>4,6</sup> Auch das hochmolekulare Kininogen ist für die

Aktivierung notwendig.<sup>1</sup> Faktor XIIa aktiviert daraufhin den Faktor XI, welcher wiederum zur Aktivierung des Faktors IX führt.<sup>3</sup>

Die gemeinsame Endstrecke des extrinsischen und intrinsischen Systems ist also die Bildung des Faktors Xa und über den Prothrombinasekomplex die Herstellung des Schlüsselenzyms Thrombin.<sup>7</sup>

### **1.3 Physiologische Inhibitoren der Gerinnung**

Um einer überschießenden Thrombose vorzubeugen, gibt es Systeme, die die übermäßige Aktivierung des Blutgerinnungssystems verhindern.<sup>3</sup> Wie wichtig diese Gegenspieler sind, zeigt die Tatsache, dass ein Mangel oder eine abnormale Aktivität dieser Inhibitoren Thrombosierungen zur Folge haben kann.<sup>8</sup>

#### **1.3.1 Antithrombin-Heparansulfat-System**

Antithrombin ist ein in der Leber hergestelltes Plasmaprotein und der natürliche Gegenspieler der Serinproteasen Thrombin und F Xa und in geringerem Ausmaß auch von F IXa, F XIa, F XIIa und Kallikrein, weshalb es auch zu der Gruppe der Serinproteaseinhibitoren (Serpine) gezählt wird.<sup>3,7</sup> AT bindet an Thrombin und inaktiviert es irreversibel durch Bildung eines Thrombin-Antithrombin-Komplexes (TAT).<sup>8,9</sup> Angeborene oder erworbene Mangelzustände von Antithrombin führen zu einer erhöhten Thromboseneigung.<sup>9</sup>

In seiner Wirkung wird das AT durch das Heparansulfat verstärkt, welches auf den Endothelzellen und in Mastzellen vorkommt.

Zu therapeutischen Zwecken werden unfraktionierte oder fraktionierte Heparine eingesetzt, welche Ausschnitte aus dem Heparansulfat darstellen.<sup>3</sup>

#### **1.3.2 Protein C und S**

Das Protein C und sein Kofaktor werden Vitamin-K-abhängig in der Leber produziert.<sup>3</sup> Durch die Bindung von Thrombomodulin, welches von Endothelzellen exprimiert wird, an Thrombin, ist dieses nicht mehr in der Lage Fibrinogen zu spalten, sondern aktiviert stattdessen das Protein C zum APC, welches gemeinsam mit Protein S, Calcium und negativen Phospholipiden die Faktoren Va und VIIIa inaktiviert.<sup>7</sup>

Bei der APC-Resistenz (Faktor-V-Leiden) liegt eine Mutation im F-V-Gen vor, die dazu führt, dass die Spaltungsstelle für das aktivierte Protein C im F Va verändert

ist und es deshalb nicht wirken kann. Diese autosomal-dominant vererbte Erkrankung ist eine der häufigsten Thrombophilien.<sup>7</sup>

### **1.4 Fibrinolyse**

Die Aufgabe des fibrinolytischen Systems besteht darin, Blutgerinnsel wieder aufzulösen. Das Schlüsselenzym in diesem Prozess ist Plasmin, welches Fibrin spaltet.<sup>3</sup> Da auch im intakten Gefäßsystem in kleinen Mengen Fibrin gebildet wird, muss eine ständige Fibrinolyse stattfinden, um einer Thrombusbildung vorzubeugen. Blutgerinnung und Fibrinolyse halten sich unter Normalbedingungen die Waage.<sup>9</sup>

Die Umwandlung des Plasminogens in das Plasmin übernehmen so genannte Plasminogen-Aktivatoren, wobei der t-PA und die Urokinase die größte Bedeutung haben. Der t-PA wird von Endothelzellen ins Blut abgegeben, findet sich allerdings auch noch in anderen Geweben wie beispielsweise in der Lunge oder der Gebärmutter.<sup>3</sup>

Da das Plasminogen und seine Aktivatoren eine hohe Affinität zu Fibrin haben, reichern sich diese im Thrombus an und das entstandene Plasmin kann die Fibrinfäden direkt vor Ort spalten.<sup>4</sup> Plasmin spaltet jedoch nicht nur Fibrin, sondern auch Fibrinogen und die Faktoren V und VIII.<sup>7</sup>

Die bei der Spaltung des Fibrins entstandenen D-Dimere gelten als Marker für eine Fibrinolyse und einer davor stattgehabten Gerinnung und werden zur Diagnostik bei Verdacht auf eine Thrombose bzw. Lungenembolie eingesetzt.

Um ein Zuviel an Fibrinolyse zu verhindern, gibt es sowohl für das Plasmin als auch für die Plasminogen-Aktivatoren geeignete Inhibitoren.<sup>3</sup>

### **1.5 K-Vitamine**

Die K-Vitamine (Koagulationsvitamine) sind wichtige Cofaktoren der  $\gamma$ -Carboxylase und somit bei der Modifikation der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X, der Inhibitoren Protein C und Protein S sowie des Knochenproteins Osteokalzins, das für die Knochenmineralisation wichtig ist, beteiligt.

Vitamin K<sub>1</sub> (Phyllochinon) und K<sub>2</sub> (Menachion) unterscheiden sich durch die Seitenketten die an das Naphtochinon-Grundgerüst gebunden sind.

Die  $\gamma$ -Carboxylase hängt unter Mithilfe des durch die Vitamin-K-Chinon-Reduktase in seine aktive Form reduzierte Vitamin-K-Hydrochinon an den N-terminalen Glutaminsäureresten in verschiedenen Proteinen eine Carboxyl-Gruppe an. Durch diese Modifikation werden die Gerinnungsfaktoren zu Calcium-Chelatoren und können sich an die gerinnungsaktiven Phospholipide binden. Durch diesen Prozess der Carboxylierung ist Vitamin-K-Epoxid entstanden, welches durch die Vitamin-K-Epoxid-Reduktase wieder in Vitamin K umgewandelt wird.<sup>3,10</sup>

Das Vitamin K<sub>1</sub> ist hauptsächlich in grünem Gemüse und Kohl enthalten und wird daher über die Nahrung aufgenommen. Das Vitamin K<sub>2</sub> wird durch körpereigene Darmbakterien produziert, ist jedoch für die Versorgung des Menschen nicht ausreichend.<sup>3</sup>

Bei einem Mangel an Vitamin K, welcher durch Störung der Fettverdauung oder durch die Einnahme von bestimmten Medikamenten (Vitamin-K-Antagonisten, Tuberkulostatika, Antikonvulsiva) hervorgerufen wird, entstehen gerinnungsinactive Acarboxy-Vorstufe und es kommt zu einer erhöhten Blutungsneigung.

Therapeutisch wird Vitamin K<sub>1</sub> (Konaktion®) bei Vitamin K bedingten Gerinnungsstörungen, als Antidot der Cumarinderivate und prophylaktisch bei Neugeborenen eingesetzt.<sup>10</sup>

## 2 Antikoagulantien

Unter Antikoagulantien werden alle Medikamente, welche die sekundäre Hämostase hemmen, zusammengefasst. Zu den Vertretern zählen Heparine, Heparinoide, Vitamin-K-Antagonisten und alternative Antikoagulantien (direkte Thrombininhibitoren und selektive Faktor-Xa-Inhibitoren).<sup>11</sup>

### 2.1 Niedermolekulares Heparin

#### 2.1.1 Pharmakodynamik/Pharmakokinetik

Heparin ist ein sulfatiertes Glucosaminoglykan, dessen strukturelle Gestalt sehr variabel ist. Seine Aufgabe ist es durch Bindung an AT dessen Aktivität um das Tausendfache zu steigern.<sup>11</sup>

Über ein Pentasaccharid, das das gerinnungsaktive Zentrum des Heparins darstellt, bindet es an Lysin-Gruppen des AT und bewirkt durch diese Konformationsänderung eine Aktivierung des Enzyms.<sup>11,12</sup>

Um Thrombin zu inaktivieren muss sich das Heparin an AT und an Thrombin binden, wozu es eine Kettenlänge von mindestens 18 Monosacchariden benötigt. Für die Inaktivierung des Faktors Xa ist die Bindung an AT und eine Kettenlänge von weniger als 18 Monosacchariden ausreichend.

Unfraktionierte Heparine verfügen über eine genügend lange Kette und sind deshalb dazu in der Lage, beide Gerinnungsfaktoren zu inaktivieren. Niedermolekulare Heparine, die Fragmente des UFH darstellen und durch verschiedene Verfahren aus ihnen hergestellt werden, können zwar über das Pentasaccharid einen Komplex mit AT bilden, allerdings besteht ihre Kette aus weniger als 18 Monosacchariden, weshalb sie weitgehend selektiv F Xa inaktivieren.<sup>11</sup>

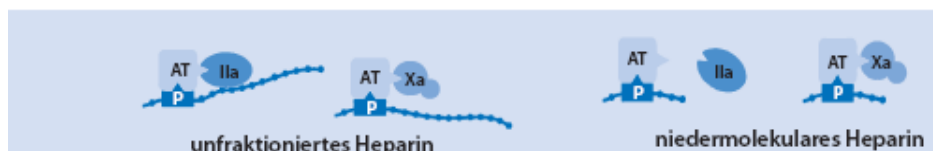


Abbildung 5: Inaktivierung von Thrombin und F Xa in Gegenwart von Heparin<sup>13</sup>

Da Heparine gastrointestinal nicht resorbiert werden, ist eine parenterale Applikation notwendig. Sie wirken sehr rasch und nach subcutaner Gabe beträgt die Bioverfügbarkeit zwischen 95 und 98 Prozent. Aufgrund der längeren Halbwertszeit von drei bis vier Stunden müssen NMH nicht wie UFH zwei- bis dreimal sondern nur ein- bis zweimal pro Tag appliziert werden. Dies ermöglicht auch eine ambulante Therapie.

Gerinnungstests zur Kontrolle der NMH Therapie (Messung der Anti-F-Xa-Aktivität im Plasma) sind nur in einigen Fällen, wie z.B. bei Schwangeren, Kindern, niereninsuffizienten und adipösen Patienten indiziert.

Da Heparine weder in die Muttermilch übertreten noch plazentagängig sind, können sie auch schwangeren und stillenden Frauen verabreicht werden.<sup>11</sup>

### **2.1.2 Indikationen**

Eingesetzt werden niedermolekulare Heparine zur Prophylaxe venöser Thrombosen, wie zum Beispiel in der peri- und postoperativen Phase sowie in der Therapie bei bereits stattgehabten thromboembolischen Ereignissen. Auch zur Therapie und Thromboseprophylaxe bei akutem Koronarsyndrom und zur Antikoagulation bei der Hämodialyse werden niedermolekulare Heparine verwendet.<sup>11</sup>

Heparine sind allerdings nicht dazu in der Lage bestehende Blutgerinnsel aufzulösen, da sie nur freies Thrombin inaktivieren können.<sup>13</sup> Es wird lediglich ein weiteres Wachstum des Thrombus verhindert.<sup>14</sup>

Die Dosierung ist je nach Präparat und Indikation unterschiedlich und erfolgt entweder als fixe Dosis (Hochrisikoprofylaxe Dosis) oder gewichtsadaptiert in der Therapie.<sup>13</sup>

Da niedermolekulare Heparine nach subcutaner Applikation ebenso effektiv wie unfraktionierte Heparine sind, sie allerdings hinsichtlich ihrer Bioverfügbarkeit, Halbwertszeit und dem Nebenwirkungsprofil Vorteile gegenüber dem UFH aufweisen, haben die NMH das UFH in fast allen Anwendungsgebieten, vor allem in der Thromboseprophylaxe abgelöst.<sup>11,12</sup>

### **2.1.3 Nebenwirkungen**

Als Nebenwirkungen können auftreten: Blutungen, heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT), allergische Reaktionen, reversibler Haarausfall und nach längerer Behandlung Osteoporose.<sup>14</sup> Auch ein reversibler Anstieg der Transaminasen (GOT, GPT,  $\gamma$ GT) ist möglich.<sup>12</sup>

Bei der heparininduzierten Thrombozytopenie unterscheidet man die harmlose (HIT Typ I) von der selteneren, häufig lebensbedrohlichen Form (HIT Typ II). Die HIT Typ I zeigt sich meist innerhalb der ersten Tage nach Therapiebeginn durch einen Abfall der Thrombozyten um 20 bis 30 Prozent des Ausgangswertes.<sup>11</sup> Diese Form der HIT ist klinisch kaum relevant und reversibel.<sup>11,14</sup> Ein Absetzen des Heparins ist nicht notwendig, da sich die Thrombozytenzahl auch unter Fortsetzung der Heparintherapie spontan normalisiert.<sup>15</sup>

Die HIT Typ II ist immunologisch bedingt und manifestiert sich meist zwischen dem 5. und 14. Therapietag durch einen Abfall der Blutplättchen von > 50% vom Ausgangswert bzw. durch thromboembolische Ereignisse, wie akute arterielle Verschlüsse („White Clot Syndrom“), venöse Thrombosen und Lungenembolien.<sup>11,13</sup>

Die Letalität der HIT Typ II beträgt bis zu 30 Prozent. Die Heparintherapie muss sofort abgesetzt werden und eine Umstellung auf ein anderes Antikoagulans erfolgen.<sup>11</sup>

Heparin kann mit Protamin antagonisiert werden, wobei sich allerdings die gerinnungshemmende Wirkung des NMH im Gegensatz zum UFH nicht vollständig aufheben lässt.<sup>12</sup>

### **2.1.4 Kontraindikationen**

Bei aktiven Blutungsprozessen, Erkrankungen mit einem erhöhten Blutungsrisiko oder dem Verdacht einer Läsion des Gefäßsystemes, sowie bei einer HIT Typ II sind Heparine kontraindiziert.<sup>16</sup>

Da Heparine über eine Aktivierung des AT gerinnungshemmend wirken, muss bei AT-Mangel Patienten bedacht werden, dass Heparine eine verminderte Wirkung haben.<sup>9</sup>

## 2.2 Vitamin-K-Antagonisten (Cumarinderivate)

Entdeckt wurde die gerinnungshemmende Wirkung der Cumarinderivate als Anfang der 20er Jahre in Kanada Rinder nach dem Fressen von verdorbenem Klee an schweren Blutungen erkrankten. Es stellte sich heraus, dass nach Gärung aus dem im Klee enthaltenen Cumarin Dicoumarol entstanden ist, welches zu diesen schweren Blutungen geführt hat. Dicoumarol wurde Jahre später auch zu therapeutischen Zwecken eingesetzt.<sup>10</sup>

### 2.2.1 Pharmakodynamik/Pharmakokinetik

Vitamin-K-Antagonisten sind indirekt wirkende Antikoagulantien, da sie nicht direkt in die Blutgerinnung eingreifen, sondern über die Hemmung der Vitamin-K-Chinon-Reduktase und Vitamin-K-Epoxid-Reduktase einen funktionellen Vitamin K Mangel erzeugen und somit die Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X verhindern, bei der Vitamin K ein essentieller Kofaktor ist.

Es werden unvollständige Vorstufen dieser Gerinnungsfaktoren ohne  $\gamma$ -Carboxyglutaminsäure-Rest gebildet, die nicht an Calcium bzw. Phospholipiden binden können.<sup>10</sup>

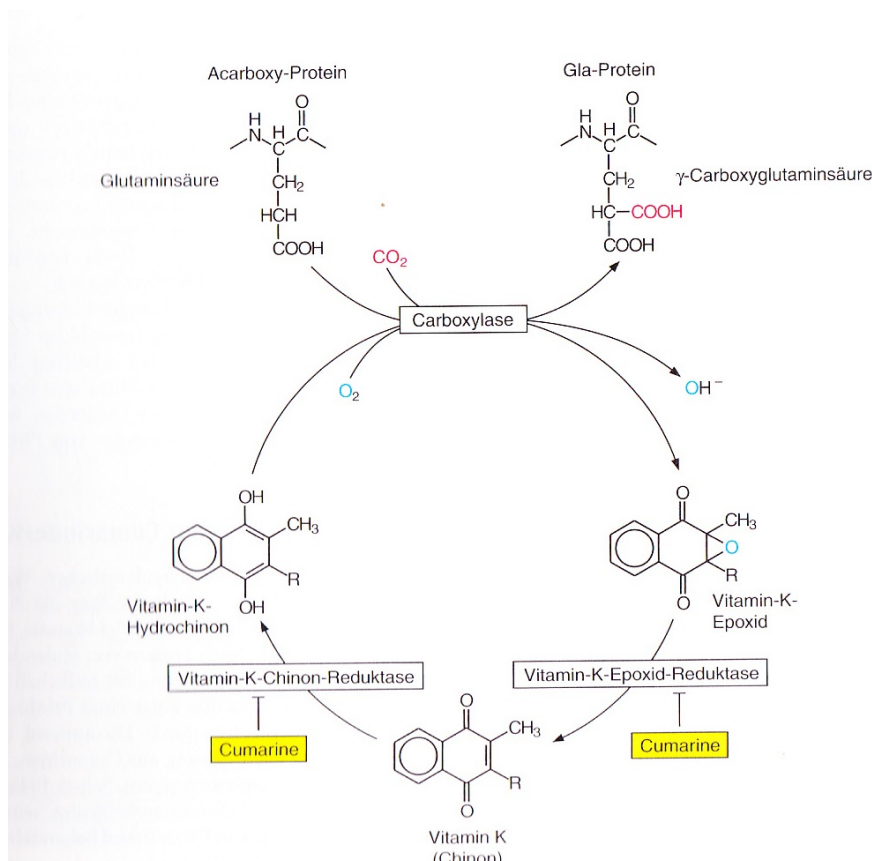


Abbildung 6: Angriffspunkte der Vitamin-K-Antagonisten<sup>10</sup>

Entsprechend den Halbwertszeiten der Gerinnungsfaktoren setzt die Wirkung der Vitamin-K-Antagonisten erst nach mehreren Stunden bzw. Tagen ein.

Da die antikoagulatorisch wirkenden Proteine C und S auch Vitamin K abhängig in der Leber gebildet werden, wird deren Synthese ebenfalls gehemmt. Ihre HWZ ist mit sechs Stunden deutlich kürzer als die der Gerinnungsfaktoren, weshalb es am Beginn der Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten zu einem erhöhten Thromboserisiko und zu Cumarinnekrosen (als Folge von kleinsten Blutgerinnseln in der Haut) kommen kann. Aus diesem Grund wird bis der INR-Zielwert erreicht ist, zusätzlich zum VKA ein Heparin zur begleitenden Antikoagulation verabreicht. Nach oraler Gabe werden die Vitamin-K-Antagonisten fast vollständig aus der Darmschleimhaut resorbiert und weisen eine hohe Plasmaeiweißbindung auf.<sup>10</sup>

In Österreich häufig eingesetzte Cumarinderivate sind das Phenprocoumon (Marcoumar®, Phenprocoumon®) und Acenocoumarol (Sintrom®). Sie unterscheiden sich in der Dauer des Wirkungseintrittes, in der Plasmahalbwertszeit und in der Zeit bis zur Normalisierung der Gerinnung nach Absetzen der Therapie (siehe Tabelle 2).<sup>17</sup>

<b>Handelsname</b>	Marcoumar®, Phenprocoumon®	Sintrom®
<b>Wirkstoff</b>	Phenprocoumon	Acenocoumarol
<b>Einsetzen der Wirkung nach</b>	48 - 72 h	36 - 48 h
<b>Normalisierung der Gerinnung nach Therapie Ende nach</b>	7 - 14 Tagen	3 - 8 Tagen
<b>Plasmahalbwertszeit</b>	160 h	8 h

Tabelle 2: Vitamin-K-Antagonisten im Detail<sup>17</sup>

### 2.2.2 Indikationen

Vitamin-K-Antagonisten werden zur Langzeitprophylaxe thromboembolischer Ereignisse bei Vorhofflimmern, Cardiomyopathie und Implantation körperfremder Oberflächen wie z. B. künstlicher Herzklappen eingesetzt. Des Weiteren zur Prophylaxe und Therapie von Venenthrombosen und der Lungenembolie, zur

Rezidivprophylaxe nach Myokardinfarkt und bei rezidivierenden systemischen Embolien.<sup>10</sup>

Cumarinderivate sind ebenso wie die niedermolekularen Heparine nicht dazu in der Lage einen bestehenden Thrombus aufzulösen, sondern sie können nur ein weiteres Wachstum eines Blutgerinnsels verhindern.<sup>13</sup>

In der Therapie mit VKA ist keine schematische Dosierung möglich, sondern sie erfolgt individuell unter Kontrolle der Prothrombinzeit („Quick-Test“).

Da die Werte von unterschiedlichen Labors nicht miteinander vergleichbar sind, hat man die INR [INR = Prothrombinzeit(Patient)/Prothrombinzeit(Kontrollkollektiv)] eingeführt um eine Standardisierung zu erreichen.<sup>15</sup> Je nach Indikation gibt es unterschiedliche Ziel-INR-Werte, welche meist zwischen 2,0 und 3,0 liegen.<sup>17</sup>

### **2.2.3 Nebenwirkungen**

Wie bei allen Antikoagulantien besteht auch in der Therapie mit VKA ein erhöhtes Blutungsrisiko. Die Bandbreite der möglichen Blutungsereignisse erstreckt sich vom harmlosen Nasen- oder Zahnfleischbluten bis hin zu akuten Magen-Darm-Blutungen oder Blutungen aus den ableitenden Harnwegen. Besonders gefürchtet sind intracranielle Blutungen.<sup>10</sup> Blutungen können auch bei einem gut eingestellten INR-Wert auftreten, wobei das Blutungsrisiko bei starken Schwankungen und einem hohen INR-Wert ansteigt.<sup>13</sup>

Eine seltene, aber dramatische Komplikation stellen die Cumarinnekrosen dar. Hier kommt es (wie bereits oben ausgeführt) durch den zu Beginn der Therapie iatrogen ausgelösten Mangel an Protein C und S zu Thromben in den Gefäßen des subcutanen Fettgewebes, welche zu Nekrosen führen. Durch die parallele Gabe von Heparin in der Einstellungsphase kann dies verhindert werden.

Weitere mögliche Nebenwirkungen sind allergische Reaktionen, Magen-Darm-Unverträglichkeiten, Haarausfall, Störungen des Knochenaufbaus nach Frakturen und ein reversibler Anstieg der Transaminasen.<sup>10</sup>

VKA können mit Vitamin K<sub>1</sub> (Konaktion®) antagonisiert werden. Allerdings setzt die Wirkung auch nach i.v. Applikation erst nach Stunden ein, weshalb es zur

Therapie von akuten, lebensbedrohlichen Blutungen nicht geeignet ist. Die Therapie der Wahl ist hier die Substitution von Gerinnungsfaktoren.<sup>10</sup>

#### **2.2.4 Kontraindikationen**

Die Kontraindikationen der Cumarinderivate entsprechen im Allgemeinen jenen der Heparine. Darüber hinaus sollte bei Patienten mit chronischem Alkoholabusus, mangelnder Compliance oder Anfallsleiden auf eine genaue Überwachung der Dosierung geachtet werden.<sup>16</sup>

Da Vitamin-K-Antagonisten plazentagängig sind, sind sie in der Schwangerschaft kontraindiziert und durch ein Heparin zu ersetzen. Durch ihre Teratogenität können sie das so genannte Warfarinsyndrom mit typischen Fehlbildungen des kindlichen Gesichtsschädels verursachen.<sup>10</sup> Die Einnahme in der Stillzeit ist prinzipiell möglich, wobei jedoch bei den in Österreich verwendeten Substanzen ein Übertritt in die Muttermilch vorkommt und somit die äußerst unpraktikable Gabe von Vitamin K an die Neugeborenen erfolgen sollte. Alternativ ist eine Antikoagulation der stillenden Mutter mit NMH oft die bessere und einfachere Möglichkeit.<sup>16,17</sup>

#### **2.2.5 Interaktionen**

Im Gegensatz zu den niedermolekularen Heparinen muss man in der Therapie mit oralen Antikoagulantien einige Arzneimittelinteraktionen beachten. Viele Medikamente können die Wirkung der VKA abschwächen oder verstärken (siehe Tabelle 3).<sup>10</sup>

Auch einige Nahrungsmittel haben einen Einfluss. So vermindern Vitamin K hältige Nahrungsmittel (z.B. Spinat, Kohl, Broccoli) die Wirkung und führen zu einer Senkung des INR-Wertes. Dies bedeutet allerdings nicht, dass Patienten auf diese Lebensmittel gänzlich verzichten müssen. Sie sollen jedoch nicht übermäßig und möglichst in gleich bleibenden Mengen gegessen werden.<sup>15</sup>

<b>Medikamente beeinflussen die Pharmakokinetik der Cumarine durch:</b>	
• Verminderung der Bioverfügbarkeit (z.B. Antacida, Colestyramin)	
• Steigerung der Biotransformation (durch Enzyminduktion, besonders in der Leber, z.B. Barbiturate, Rifampicin, Phenytoin, chronischer Alkoholismus)	
• Hemmung der Biotransformation (durch Enzymhemmung, z.B. Cimetidin)	
<b>Medikamente beeinflussen die Pharmakodynamik der Cumarine durch:</b>	
• Verminderung der Vitamin-K-Verfügbarkeit (z.B. Antibiotika)	
• Synthesesteigerung oder -hemmung von Gerinnungsfaktoren	
Folgende Medikamente <b>verstärken</b> die Wirkung der Cumarine:	Folgende Medikamente <b>vermindern</b> die Wirkung der Cumarine:
Allopurinol	Antacida
Amiodaron	Barbiturate
Androgene und Anabolika	Carbamazepin
Cephalosporine	Colestyramin
Chinidin	Griseofulvin
Cimetidin	Haloperidol
Ciprofloxacin	6-Mercaptopurin
Clofibrat	Phenytoin
Diazoxid	Ovulationshemmer
Doxycyclin	Rifampicin
Lovastatin, Simvastatin	Thiouracil
Langzeitsulfonamide	
Ketoconazol	
Methotrexat	
Metronidazol	
Omeprazol	
Phenothiazine	
Propafenon	
Tamoxifen	
Thyroxin	
NSAR	
Valproinsäure	

**Tabelle 3: Wirkungsverstärkung und –verminderung von VKA als Folge der Interaktion mit anderen Arzneimitteln<sup>10</sup>**

## **2.3 Alternative Antikoagulantien**

### **2.3.1 Direkte Thrombininhibitoren**

#### PARENTERALE THROMBININHIBITOREN:

Der erste Thrombininhibitor Hirudin wurde aus dem Drüsensekret des Blutegels (*Hirudo medicinalis*) isoliert.<sup>14</sup> Heutzutage kommen gentechnisch hergestellte Hirudinanaloga (Lepirudin, Desirudin) und synthetische Substanzen (Bivalirudin, Argatroban) zur Anwendung.<sup>12</sup> Sie führen direkt, d.h. unabhängig von AT, zu einer Hemmung des Thrombins und sind deshalb auch bei AT-Mangel Patienten wirksam.<sup>13,15</sup>

Lepirudin und Desirudin werden nahezu vollständig über die Nieren ausgeschieden, weshalb die HWZ von durchschnittlich 60 Minuten bei niereninsuffizienten Patienten auf bis zu 41 Stunden verlängert werden kann. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Dosierung deshalb an die Kreatinin-Clearance anzupassen. Indiziert ist Desirudin zur Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse nach Hüft- bzw. Kniegelenkersatzoperationen, Lepirudin bei Patienten mit Zustand nach HIT II. Als mögliche Nebenwirkungen können Blutungen sowie allergische- bzw. anaphylaktische Reaktionen auftreten. Da allerdings kein Antidot für diese Substanzen zur Verfügung steht, ist eine rasche Elimination nur durch eine Hämodialyse oder Hämofiltration zu erreichen.<sup>11</sup>

Bivalirudin (HWZ 30 min.) stellt ein vom Hirudin abgeleitetes synthetisches Peptid dar und ist zur Antikoagulation bei perkutaner Koronarintervention zugelassen. Argatroban wird überwiegend hepatisch eliminiert und hat eine Halbwertszeit von 50 Minuten. Eingesetzt wird es als Antikoagulans bei Patienten mit HIT II.<sup>11</sup>

#### ORALER THROMBININHIBITOR:

Dabigatran (HWZ 12-17h) ist ein oral wirksamer Thrombininhibitor, der aus der Prodrug-Form Dabigatranetexilat entsteht und zu 80% über die Nieren eliminiert wird. Ein großer Vorteil dieser neuen Substanz liegt darin, dass kein regelmäßiges Gerinnungsmonitoring erforderlich ist.

In der RE-LY Studie („Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy“) konnte bereits 2009 gezeigt werden, dass bei Gabe von Dabigatran in einer Dosierung von 110mg zwei mal täglich das Risiko von Schlaganfällen bzw. systemischen Embolien ebenso stark gesenkt wurde wie mit einem Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin). Schwerwiegende Blutungen traten allerdings seltener auf. In der höheren Dosierung (2x150mg/Tag) war Dabigatran bei gleichem Blutungsrisiko besser wirksam als Warfarin.<sup>18</sup>

In Europa ist Dabigatran (Pradaxa®) seit 2008 zur Thromboseprophylaxe bei Erwachsenen nach einer elektiven Hüft- bzw. Kniegelenkersatzoperation zugelassen. Seit dem 04. August 2011 nun auch zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern.<sup>19</sup>

### **2.3.2 Selektive Faktor-Xa-Inhibitoren**

#### PARENTERALER FAKTOR-Xa-INHIBITOR:

Fondaparinux ist ein synthetisch hergestelltes Pentasaccharid, das antithrombinvermittelt ausschließlich den Faktor Xa inaktiviert. Nach subcutaner Injektion beträgt die Bioverfügbarkeit 100%, die Elimination erfolgt renal. Aufgrund der langen HWZ von 18 Stunden ist eine einmal tägliche Applikation ausreichend. Die Bestimmung der Anti-F-Xa-Aktivität zur Therapiekontrolle ist nur bei niereninsuffizienten Patienten notwendig.

Zugelassen ist Fondaparinux bei Hochrisikopatienten zur Prophylaxe venöser Thromboembolien nach großen unfallchirurgischen bzw. orthopädischen Operationen und als Alternative zu UFH/NMH zur Initialbehandlung venöser Thromboembolien. Des Weiteren kann es bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom sowie als Antikoagulans bei der Hämodialyse oder koronaren Angioplastie eingesetzt werden.<sup>11</sup>

#### ORALER FAKTOR-Xa-INHIBITOR:

Rivaroxaban (Xarelto®) ist ein oral wirksamer, selektiver Faktor-Xa-Hemmer, welcher sich durch eine hohe Bioverfügbarkeit und einen raschen Wirkungseintritt auszeichnet.<sup>20</sup> In seiner Wirkung wird es nicht durch Nahrungsmittel beeinflusst und es bestehen mit nur wenigen Medikamenten Wechselwirkungen.

Ein Gerinnungsmonitoring ist deshalb nicht erforderlich.<sup>21</sup> Bei erwachsenen Patienten ist dieses neue Antikoagulans bereits zur Prophylaxe von venösen Thromboembolien nach elektiven Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen zugelassen.<sup>20</sup>

In der doppelblinden Phase-III-Studie ROCKET-AF wurde Rivaroxaban mit Warfarin in der Thromboembolieprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern verglichen. Es zeigte sich, dass es unter der Therapie mit Rivaroxaban (1x täglich einzunehmen) zu einer Risikoreduktion von Schlaganfällen und systemischen Embolien kam. Blutungskomplikationen traten bei beiden Medikamenten ähnlich häufig auf.<sup>22</sup>

Die Phase-III-Studien Einstein-DVT und Einstein-Extension konnten belegen, dass Rivaroxaban ein wirksames und sicheres Medikament in der Behandlung von symptomatischen tiefen Venenthrombosen sowie in der Sekundärprophylaxe von rezidivierenden VTE darstellt.<sup>21,22</sup>

Auf Grundlage der Daten aus diesen Studien hat der Pharmakonzern Bayer HealthCare im Jänner 2011 den Antrag auf EU-Zulassung von Rivaroxaban für diese Indikationen gestellt.<sup>20</sup>

### 3 Venöse Thromboembolie

Unter einer venösen Thrombose versteht man den kompletten oder inkompletten Verschluss einer Vene durch ein Blutgerinnsel (Thrombus), welches durch abnormale intravasale Blutgerinnung entsteht.<sup>23,24</sup> Mit über 95% stellen die tiefen Beinvenen die häufigste Lokalisation dar. Selten treten Thrombosen in Venen der oberen Extremität, im Gehirn als Sinusvenenthrombose, im Magen-Darm-Trakt als Mesenterialvenenthrombose oder in der Leber als Portalvenen- bzw. Lebervenenenthrombose (Budd-Chiari-Syndrom) auf. Löst sich Thrombusmaterial aus Bein- oder Armvenen ab und wird in die Lunge verschleppt kommt es zur Lungenembolie.<sup>25</sup>

Unter dem Begriff der venösen Thromboembolie (VTE) werden die tiefe Venenthrombose und die Pulmonalarterienembolie zusammengefasst, welche unterschiedliche Manifestationsformen desselben Krankheitsbildes darstellen.<sup>26</sup>

Mit einer Inzidenz von ca. 70-113 Fällen/100.000/Jahr in der kaukasischen Bevölkerung stellt die VTE eine häufige, oft tödliche Erkrankung dar, welche ein hohes Rezidivrisiko hat und in sehr vielen Fällen zu Langzeitschäden führt.<sup>27,28</sup> Da venöse Thromboembolien jedoch häufig asymptomatisch verlaufen, werden sie oftmals nicht oder erst im Rahmen von Autopsien diagnostiziert.<sup>27,29</sup>

Hinsichtlich der Inzidenz gibt es ethnische Unterschiede. So haben beispielsweise Kaukasier und Afroamerikaner ein 2,5-4fach höheres Risiko eine VTE zu erleiden als die asiatische Bevölkerung.<sup>27</sup>

Von allen Patienten erleiden ca. 30% innerhalb der ersten 10 Jahre ein Rezidiv, wobei das Risiko in den ersten 6-12 Monaten am höchsten ist. Prädisponierend für ein Rezidiv sind idiopathische venöse Thromboembolien, männliches Geschlecht, aktive Malignome, Paresen der Extremitäten, Antiphospholipid-Syndrom sowie höheres Lebensalter und erhöhter BMI. Auch Patienten mit einem Mangel an AT, Protein C oder Protein S haben ein erhöhtes Rezidivrisiko.<sup>28</sup>

Trotz Behandlung ist die Sterblichkeit besonders nach einer PAE sehr hoch. Innerhalb des ersten Monats nach einer TVT versterben 6%, nach einer PAE sogar 12% der Patienten. Ein erhöhtes Mortalitätsrisiko haben ältere Patienten, Patienten mit einem Tumor oder einer kardiovaskulären Begleiterkrankung.<sup>27</sup>

Die Ursache des Thrombus lässt sich durch die Virchow Trias erklären, wonach Gefäßwandveränderungen (z.B. Traumata, Entzündungen), Störungen der Hämodynamik (Stase in z.B. Varizen) und/oder Änderungen der Blutzusammensetzung (Erhöhung der zellulären Bestandteile, Änderung des Plasmas) für die Entstehung des Gerinnsels verantwortlich sind.<sup>24</sup>

Nach der Entstehung und Morphologie unterscheidet man im Wesentlichen drei Thrombusformen:<sup>24,30</sup>

Der Abscheidungsthrombus (Plättchentrombus, weißer Thrombus) haftet an der geschädigten Gefäßwand und besteht aus Thrombozyten, Leukozyten, einem Fibrinnetz und nur wenigen Erythrozyten. Er findet sich hauptsächlich im Bereich atherosklerotischer Läsionen, bei Vaskulitiden und im Herzen.

Der Gerinnungsthrombus (Stagnationsthrombus, roter Thrombus) füllt im Gegensatz zum Abscheidungsthrombus das Gefäßlumen komplett aus, haftet allerdings nicht fest an der Gefäßwand, weshalb erhöhte Emboliegefahr besteht. Er setzt sich aus einem Fibrinnetz, Erythrozyten und vereinzelt Leukozyten zusammen und entsteht bei Strömungsverlangsamungen aus einer stagnierten Blutsäule.

Gemischte Thromben kommen hauptsächlich in den großen Beinvenen vor. Sie haben einen „Kopf“, bestehend aus einem Abscheidungsthrombus, an den sich ein Gerinnungsthrombus anlagert.

Kleine Thromben können durch das körpereigene Fibrinolysesystem aufgelöst werden, wohingegen größere Thromben durch weiteres Wachstum zu einem Verschluss des Gefäßes und in weiterer Folge zu einer Blutstauung führen können. Es kann auch zur bindegewebigen Organisation oder Verkalkung des Thrombus kommen. Wenn sich das Blutgerinnsel ablöst, kann es als Embolus weiterverschleppt werden und die Ursache für eine Lungenembolie darstellen.<sup>24</sup>

### **3.1 Risikofaktoren und Risikosituationen**

Für die Entstehung venöser Thromboembolien sind einige Risikofaktoren bekannt, welche erworben oder angeboren (hereditäre Thrombophilie) sein können. Meist ist das Zusammenspiel mehrerer dieser Faktoren, welche durch die Interaktion das Risiko additiv oder auch multiplikativ erhöhen, für die VTE verantwortlich (multikausale Erkrankung).<sup>29</sup>

#### **3.1.1 Erworbene Risikofaktoren**

##### ALTER:

Die Inzidenz von venösen Thromboembolien steigt mit zunehmendem Alter und ist somit einer der wichtigsten Risikofaktoren für ältere Menschen. Venenthrombosen sind im jüngeren Alter sehr selten (<1 pro 1 000 pro Jahr bis zu einem Alter von 50 Jahren), das Risiko steigt dann aber rasch und exponentiell an.

Warum das Alter ein so starker Risikofaktor ist, wird dadurch erklärt, dass ältere eine höhere Anzahl an Risikofaktoren und Erkrankungen aufweisen als junge Menschen und es im Alter zu einer größeren Immobilisierung und verminderten Muskelspannung kommt.<sup>31</sup> Weiters führt ein im Alter auftretendes Ungleichgewicht in der Aktivität der Gerinnungsfaktoren VIII und XII, in Kombination mit einer Überexpression des Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 Antigens und einer damit verbundenen gestörten Tätigkeit des fibrinolytischen Systems, zu einem erhöhten Risiko von venösen Thromboembolien.<sup>32</sup>

##### OPERATIONEN/TRAUMATA:

Chirurgische Eingriffe stellen, abhängig von Art und Dauer, ein hohes Risiko für venöse Thromboembolien dar. Das höchste Risiko besteht bei orthopädischen Eingriffen, gefolgt von neurochirurgischen Operationen, der Abdominalchirurgie, gynäkologischen und urologischen Eingriffen. Allgemein gilt, dass größere Operationen auch ein höheres Thromboserisiko haben, wobei allerdings auch bei einigen kleineren Eingriffen, wie Arthroskopien, kein unerhebliches Risiko besteht. Obwohl durch die prophylaktische Gabe von Antikoagulantien die Inzidenz von venösen Thromboembolien deutlich reduziert werden konnte, entwickeln trotzdem 1-3% der Patienten nach Operationen mit einem hohen Thromboserisiko, wie zum

Beispiel nach einer Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation, eine symptomatische Thrombose.<sup>33</sup>

Bei Patienten mit schweren Traumata, insbesondere bei Patienten mit Verletzungen des Rückenmarkes, stellen venöse Thromboembolien eine häufige Komplikation dar. Aber auch Schädel- und Gesichtsverletzungen, Bauchtraumata und Frakturen an der unteren Extremität sind mit einem hohen Thromboserisiko vergesellschaftet.<sup>34</sup>

### IMMOBILISATION

Durch das Ruhigstellen der unteren Extremität (zum Beispiel durch einen Gipsverband, Bettruhe, Lähmung, lange Reisen = „Economy class syndrome“) steigt das Thromboserisiko um das bis zu 20fache. Es kommt zur Stase, verursacht durch eine Störung des durch die Wadenmuskulatur unterstützten venösen Rücktransportes. Besonders ungünstig ist eine sitzende Position, da hierbei zusätzlich die V. poplitea abgeknickt wird.<sup>30,33</sup>

In einer Studie konnte gezeigt werden, dass auch das lange Sitzen während der Arbeitszeit und in der Freizeit z.B. vor dem Computer ein erhöhtes Risiko für eine VTE darstellt.<sup>35</sup>

### ADIPOSITAS

Übergewicht erhöht das Thromboserisiko, wobei der genaue Mechanismus der dazu führt noch nicht geklärt ist. Man weiß allerdings, dass es durch das Übergewicht zu Veränderungen im Gerinnungssystem, wie z.B. Beeinträchtigungen des fibrinolytischen Systems und Erhöhung der Konzentrationen einiger Gerinnungsfaktoren kommt. Auch werden proinflammatorische Mediatoren vom Fettgewebe freigesetzt, welche wiederum zur Hyperkoagulabilität führen.<sup>36</sup>

Adipositas stellt für beide Geschlechter einen Risikofaktor für die Entstehung von venösen Thromboembolien dar. Dies gilt besonders für Frauen und jüngere Patienten (unter 40 Jahren).<sup>37</sup>

Auch die Rezidivwahrscheinlichkeit ist bei übergewichtigen Patienten höher als bei Normalgewichtigen, allerdings zeigt sich dieses Phänomen unabhängig von Alter und Geschlecht.<sup>36</sup>

## MALIGNOME

Venöse Thromboembolien stellen die zweithäufigste Todesursache bei Tumorpatienten dar. Das Risiko für eine VTE ist bei Patienten mit einer Tumorerkrankung um das ca. 7fache erhöht, bei einigen Tumoren sogar um das 28fache. Beeinflusst wird das Risiko vom Tumor selbst, ist aber auch von einigen anderen Faktoren wie zum Beispiel der Tumortherapie abhängig. Ein hohes Risiko besteht bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, Ovarial-, Gehirn-, Nieren- und Lungentumoren sowie bei gastrointestinalen Tumoren, Lymphomen und Fernmetastasen. Besonders hoch ist das Risiko einige Monate nach Diagnosestellung.

Die Komplikationen der thromboembolischen Geschehen, wie zum Beispiel die chronisch venöse Insuffizienz, stellen für die Patienten außerdem eine starke Einschränkung der Lebensqualität dar.<sup>38</sup>

Von allen venösen Thromboembolien werden 18 Prozent von einem Tumor verursacht, weshalb bei einer so genannten idiopathischen VTE immer an ein paraneoplastisches Geschehen gedacht und nach einem Tumor gesucht werden sollte.<sup>30,38</sup>

Auch unter Antikoagulation besteht bei Tumorpatienten ein erhöhtes Risiko für ein weiteres thrombotisches Ereignis. Erschwerend kommt hinzu, dass unter einer gerinnungshemmenden Therapie bei diesen Patienten im Vergleich zu Patienten ohne Tumorerkrankung häufiger Blutungskomplikationen auftreten.<sup>39</sup>

Eine Therapie mit oralen Antikoagulantien gestaltet sich bei Tumorpatienten aus mehreren Gründen als sehr schwierig. Medikamenteninteraktionen, Unterernährung, Erbrechen sowie Leberfunktionsstörungen beeinflussen die Wirkung der OAK. Unter Umständen muss die Therapie mit oralen Antikoagulantien aufgrund notweniger chirurgischer Eingriffe oder durch Chemotherapien verursachte Thrombozytopenien unterbrochen werden.

In der CLOT Studie wurde gezeigt, dass in der Prophylaxe von Thromboserezidiven bei Tumorpatienten das NMH-Präparat Dalteparin besser geeignet ist als ein orales Antikoagulans. Die Heparin-Gruppe hatte im 6-Monats-Follow-up signifikant weniger VTE-Rezidive zu verzeichnen. Signifikante Unterschiede hinsichtlich Blutungskomplikationen konnten nicht festgestellt werden.<sup>40</sup>

Zentrale Venenkatheter, welche häufig bei Tumorpatienten zur Applikation der Chemotherapeutika gesetzt werden, führen bei ca. 10% der Patienten zu symptomatischen Thrombosen der oberen Extremität.<sup>33</sup>

## HORMONE

Östrogene und Gestagene, welche zur Kontrazeption und Hormonersatztherapie eingesetzt werden, stellen ebenfalls Risikofaktoren für venöse Thromboembolien dar.<sup>41</sup>

Obwohl in den Pillen der neueren Generation im Gegensatz zu den älteren Präparaten ein niedrigerer Östrogengehalt enthalten ist, steigt das Risiko einer VTE, abhängig von Dauer, Dosierung und Art der Behandlung, um das 2 bis 5fache. Besonders hoch ist das Risiko im ersten Jahr der Pilleneinnahme, bleibt danach allerdings konstant und ist drei Monate nach Absetzen nicht mehr vorhanden.<sup>33,41</sup>

Da die Pille mehrheitlich von jungen Frauen, mit einem niedrigen Ausgangsrisiko genommen wird, ist das absolute Risiko gering und wird als akzeptabel angesehen.<sup>33</sup>

Hingegen wird bei Frauen mit angeborenen Risikofaktoren, wie zum Beispiel einer Faktor V Leiden Mutation, das Risiko durch die Einnahme der Pille potenziert, sodass sich für Frauen mit einer heterozygoten Form ein 20-30fach erhöhtes Risiko für ein thrombotisches Geschehen ergibt. Das Risiko bei der homozygoten Faktor V Leiden Mutation erhöht sich sogar auf das bis zu 100fache. In manchen Literaturstellen wird von einem noch höheren Risiko berichtet.<sup>41</sup>

Das Risiko bei der Hormonersatztherapie, welche bei postmenopausalen Symptomen eingesetzt wird, ist mit jenem der hormonellen Kontrazeption vergleichbar und auch im ersten Jahr am höchsten. Allerdings ist, durch das Alter der Patientinnen, das Grundrisiko und somit auch das absolute Risiko höher. Beeinflusst wird das Risiko außerdem noch durch die Applikationsart, die Hormonkonzentration und die Hormonzusammensetzung.<sup>41</sup>

## SCHWANGERSCHAFT/POSTPARTALE PHASE

In der Schwangerschaft kommt es hauptsächlich durch eine Hyperkoagulabilität, welche die Frau unter der Geburt vor einem großen Blutverlust schützen soll, zu einem vier bis fünffach erhöhten venösen Thromboserisiko. Auch das arterielle Thromboserisiko ist während der Schwangerschaft erhöht. Ein Großteil (80%) der thrombotischen Ereignisse betreffen jedoch das venöse System.

Frauen mit einer APC Resistenz oder einer Prothrombin Mutation sind besonders gefährdet in der Schwangerschaft eine VTE zu entwickeln. Ein wichtiger Risikofaktor ist außerdem eine VTE in der Anamnese, da 15-25% der Frauen mit Schwangerschaftsthrombosen bereits ein thrombotisches Geschehen in der Vorgeschichte aufweisen. Weitere prädisponierende Faktoren für eine VTE in der Schwangerschaft sind in Tabelle 4 angeführt.<sup>42</sup>

RISIKOFAKTOREN	ODDS RATIO	KONFIDENZ -INTERVALL
<b>Internistische Gründe</b>		
Herzerkrankungen	7.1	6.2, 8.3
Sichelzellanämie	6.7	4.4, 10.1
Lupus	8.7	5.8, 13.0
Adipositas	4.4	3.4, 5.7
Anämie	2.6	2.2, 2.9
Diabetes	2.0	1.4, 2.7
Hypertonie	1.8	1.4, 2.3
Rauchen	1.7	1.4, 2.1
<b>Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen</b>		
Mehrlingsschwangerschaft	1.6	1.2, 2.1
Hyperemesis	2.5	2.0, 3.2
Störungen im Wasser- und Elektrolythaushalt	4,9	4.1, 5.9
Präpartale Blutung	2,3	1.8, 2.8
Sectio	2,1	1.8, 2.4
Postpartale Infektionen	4,1	2.9, 5.7
Postpartale Blutungen	1,3	1.1, 1.6
Transfusion	7.6	6.2, 9.4

**Tabelle 4: Prädisponierende Faktoren für eine VTE in der Schwangerschaft<sup>42</sup>**

Nach der Geburt steigt das Risiko noch weiter an und ist in den ersten sechs postpartalen Wochen am höchsten.<sup>43</sup>

Auffallend ist, dass in der Schwangerschaft hauptsächlich isolierte proximale Venenthrombosen auftreten, welche bei nicht schwangeren Frauen sehr selten vorkommen. Besonders häufig sind die iliofemorale Venen des linken Beines betroffen.<sup>44</sup>

Das Mittel der Wahl in der Therapie und Prophylaxe von venösen Thromboembolien in der Schwangerschaft sind Heparin-Präparate, da sie die Plazentaschranke nicht passieren und somit nicht teratogen wirken.<sup>42</sup>

### ANTIPHOSPHOLIPID-SYNDROM (APS)

Das Antiphospholipid-Syndrom ist eine Erkrankung, welche aufgrund von Antikörpern gegen Phospholipide eine Hyperkoagulabilität verursacht und dadurch das Risiko für Thrombosen erhöht. Weiters kommt es häufig zu Schwangerschaftskomplikationen wie Aborten und Frühgeburten durch (Prä-)Eklampsie oder Plazentainsuffizienz.

Die Prävalenz in der Bevölkerung beträgt ca. 2-5%, wobei Frauen häufiger als Männer betroffen sind.

Je nach Ätiologie unterscheidet man ein primäres APS ohne Grunderkrankung von einem sekundären APS, bei welchem beispielsweise ein Malignom oder ein systemischer Lupus erythematodes als Grunderkrankung vorliegt. Nach Auftreten eines thrombotischen Ereignisses besteht aufgrund des hohen Rezidivrisikos die Indikation für eine längerfristige Antikoagulation.<sup>45</sup>

### ERHÖHTER FAKTOR VIII SPIEGEL

Ein erhöhter Faktor VIII Spiegel ist ein Risikofaktor für venöse Thromboembolien und deren Rezidiv. Liegt der Wert über 150 IU/dl ist das Risiko einer VTE auf das bis zu fünffache erhöht. Das Risiko eines Rezidives bei Patienten mit einem erhöhten F VIII Spiegel liegt bei ungefähr 10% pro Jahr.

Bei über längerer Zeit erhöhten Faktor VIII Spiegel besteht wahrscheinlich eine genetische Komponente als Ursache. Schwangerschaft, Entzündungen und Malignome führen ebenfalls zu einem erhöhten Faktor VIII Spiegel.<sup>46</sup>

Das Thromboserisiko steigt auch durch erhöhte Plasmaspiegel anderer Gerinnungsfaktoren, wie Fibrinogen, F IX oder F XI.<sup>33</sup>

### HYPERHOMOCYSTEINÄMIE

Ein erhöhter Wert von Homocystein stellt ebenfalls ein Risiko für eine VTE dar. Hyperhomocysteinämie kann sowohl durch einen Mangel an Vitamin B6, B12 oder Folsäure als auch durch eine angeborene Mutation verursacht werden.<sup>33</sup>

### WEITERE INTERNISTISCHE FAKTOREN:

Ein erhöhtes Thromboserisiko ist auch mit folgenden internistischen Erkrankungen bzw. Faktoren assoziiert: Respiratorische Insuffizienz, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, essentielle Thrombozytämie, systemische Infektionen, Polycythämia vera, forcierte Diurese mit Exsikkose, chronisch venöse Insuffizienz, HIT und Hyperviskositätssyndrom.<sup>30</sup>

### **3.1.2 Angeborene Risikofaktoren**

An eine hereditäre Ursache sollte bei rezidivierenden thrombotischen Ereignissen, positiver Familienanamnese, einer atypischen Thromboselokalisation sowie bei jungen Patienten mit einer VTE gedacht werden.

Alle folgenden Gerinnungsstörungen werden autosomal dominant vererbt.<sup>30</sup>

### APC RESISTENZ (FAKTOR V LEIDEN MUTATION)

Der APC Resistenz liegt eine Punktmutation im Faktor V Gen zugrunde, welche eine gestörte Inaktivierung des Faktors V durch das aktivierte Protein C nach sich zieht. Sie ist der häufigste angeborene Thromboserisikofaktor. Die heterozygote Form betrifft 5-8% der Bevölkerung und erhöht das Risiko um das 8fache. Homozygote Mutationsträger sind selten, ihr Thromboembolierisiko gegenüber Nicht-Mutationsträgern ist jedoch um das 80fache erhöht. Bei 24-35 Prozent der Patienten mit einer VTE konnte eine APC Resistenz diagnostiziert werden.<sup>47</sup>

### PROTHROMBIN MUTATION

Eine Punktmutation im Prothrombingen führt dazu, dass Träger dieser Mutation erhöhte Prothrombinspiegel aufweisen. Sie ist die zweithäufigste angeborene

Ursache für eine Thrombophilie, mit einer Prävalenz von ca. 1-2% in der Bevölkerung; 5-10% der Patienten mit einer venösen Thromboembolie sind Mutationsträger.<sup>47</sup>

Das Thromboserisiko ist um das 3fache bei Heterozygotie und um das 6fache bei Homozygotie erhöht.<sup>30</sup>

### PROTEIN C MANGEL / PROTEIN S MANGEL

Der angeborene Mangel an Protein C ist sehr selten, wird durch unterschiedliche genetische Veränderungen hervorgerufen und erhöht das Risiko für eine VTE in der heterozygoten Form um das ca. 7fache.

Ähnlich verhält es sich beim heterozygoten Protein S Mangel, welcher zu einem ca. 8,5fach erhöhten Risiko führt.

Neugeborene mit der homozygoten Form eines Protein S oder C Mangels entwickeln durch das starke Thromboserisiko unmittelbar nach der Geburt eine Purpura fulminans, welche durch Hautnekrosen, venöse und/oder arterielle Thrombosen sowie durch eine Verbrauchskoagulopathie gekennzeichnet ist.<sup>47</sup>

Der Mangel an Protein C bzw. Protein S kann auch erworben sein. So findet sich eine erniedrigte Protein C Plasmakonzentration zum Beispiel bei Lebererkrankungen, schweren Infektionen, Sepsis, Verbrauchskoagulopathie, Vitamin K Mangel sowie in der Einstellungsphase einer Therapie mit Cumarinen. Protein S wird zusätzlich noch durch orale Kontrazeptiva und eine Schwangerschaft vermindert.<sup>30,47</sup>

### ANTITHROMBIN MANGEL (AT III MANGEL)

Der AT III Mangel wurde 1965 als erste angeborene Thrombophilieursache entdeckt.<sup>47</sup> Die Prävalenz in der Bevölkerung ist sehr gering, das VTE-Risiko wird jedoch bei Vorliegen der heterozygoten Form um das bis zu 50fache erhöht. Der homozygote Antithrombinmangel ist mit dem Leben nicht zu vereinbaren.<sup>25</sup>

Erworbene Ursachen für einen AT III Mangel sind Synthesestörungen der Leber, Verbrauchskoagulopathie, orale Kontrazeptiva und Heparine. Auch beim nephrotischen Syndrom kommt es durch die AT Ausscheidung über den Harn zu einem erniedrigten Antithrombinspiegel.<sup>47</sup>

## **3.2 Manifestationsformen der VTE**

### **3.2.1 Tiefe Venenthrombose (TVT)**

Unter einer tiefen Venenthrombose, welche auch Phlebothrombose oder im englischen deep vein thrombosis (DVT) genannt wird, versteht man eine intravasale, intravitale, lokalisierte Gerinnselbildung in subfaszialen Bein-, Becken- und Armvenen sowie in Abdominal- und Hirnsinusvenen.<sup>30,48</sup>

Die Einteilung der Primärlokalisierung der tiefen Beinvenenthrombose erfolgt in vier Etagen (V. iliaca, V. femoralis, V. poplitea, Unterschenkelvenen), wobei die Vena femoralis mit 50% am häufigsten betroffen ist. Zwei Drittel der tiefen Beinvenenthrombosen entstehen im linken Bein. Verantwortlich dafür ist die Kreuzungsstelle der linken Beckenvene mit der rechten Beckenarterie unter Ausbildung eines Venenspornes, welcher eine Abflussbehinderung darstellt und bei ca. 20% der Bevölkerung vorkommt.<sup>30</sup>

Am häufigsten entstehen Thrombosen in den Wadenvenen und breiten sich durch appositionelles Wachstum nach proximal aus (aszendierende Verlaufsform). Die Gefahr einer Lungenembolie steigt sobald die V. poplitea erreicht ist. Bei Beckenvenenthrombosen erfolgt das weitere Wachstum deszendierend. Wenn der Ursprung des Thrombus in der V. saphena magna oder parva liegt und sich durch Aszension in die Vena femoralis communis bzw. Vena poplitea ausbreitet, spricht man von der transfaszialen Verlaufsform.<sup>49</sup>

#### **3.2.1.1 Klinik**

Die TVT präsentiert sich je nach Lokalisation und Ausmaß klinisch sehr unterschiedlich, wobei Symptome (vor allem bei paraneoplastischen Thrombosen) auch gänzlich fehlen können.<sup>50,51</sup> Bei immobilisierten Patienten verläuft sie ebenfalls häufig asymptomatisch, weshalb bei fehlender Klinik eine TVT nicht ausgeschlossen werden darf. Die für eine TVT charakteristische Trias (Zyanose, Schwellung und Schmerz) tritt nur bei ca. 10% der Patienten auf.<sup>30</sup>

Schmerzen können in Ruhe oder bei Belastung auftreten und werden oft als ziehend und einem Muskelkater ähnlich beschrieben.<sup>30,49</sup> Bei Zunahme des Beinumfangs durch die Schwellung lässt sich eine Umfangsdifferenz der Beine feststellen. Weiters kann es zur Überwärmung und Rötung des betreffenden Beines sowie zu an der Tibiakante lokalisierte Kollateralvenen (sog. Pratt-

Warnvenen) kommen. Auch Allgemeinsymptome wie Fieber, Pulsanstieg, Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit und Leukozytose können auftreten.<sup>30</sup>

Folgende Zeichen sind mit einer TVT assoziiert:<sup>30,48</sup>

- Ducuing Zeichen: Wadenschmerz bei Ballotement der Wade
- Meyer Zeichen: Wadenkompressionsschmerz manuell
- Lowenberg-May' Zeichen: Wadenkompressionsschmerz mittels Blutdruckmanschette
- Payr' Zeichen: Fußsohlenschmerz ausgelöst durch Druck auf die mediale Fußsohle
- Homans' Zeichen: Schmerzen in der Wade durch Dorsalflexion des Fußes

### 3.2.1.2 Diagnostik

Am Beginn der Diagnostik stehen Anamnese und klinische Untersuchung, welche die Diagnosefindung unterstützen.

Anhand von Scoring-Systemen kann man die Wahrscheinlichkeit einer TVT abschätzen. Häufig wird dazu der gut validierte Wells Score verwendet (siehe Tabelle 5).<sup>30,50</sup>

PARAMETER	PUNKTE
Aktives Malignom	1
Lähmung, kürzliche Immobilisation durch Gelenksfixation (z.B. Gips)	1
Kürzliche Bettlägerigkeit (> 3 Tage) oder große Operation	1
Schwellung des ganzen Beines	1
Differenz des Unterschenkeldurchmessers von > 3 cm	1
Eindrückbares Ödem (mehr im symptomatischen Bein)	1
Sichtbare oberflächliche nicht-variköse Kollateralvenen	1
Alternative Diagnose wahrscheinlicher als TVT	- 2
SCORE AUSWERTUNG	
Geringe Wahrscheinlichkeit	< 1
Mittlere Wahrscheinlichkeit	1 - 2
Hohe Wahrscheinlichkeit	≥ 3

**Tabelle 5: Wells Score<sup>30</sup>**

## D-DIMER

Die Bestimmung des D-Dimer Spiegels aus dem Blut ist ein schneller und billiger Test mit einer Sensivität von 96-100%, jedoch mit einer niedrigen Spezifität, da es nicht nur bei einer akuten TVT zu einem Anstieg des Wertes kommt, sondern auch bei Malignomen, Sepsis, Myokardinfarkt, Pneumonie, DIC sowie in der Schwangerschaft und postoperativ. Daraus ergibt sich, dass ein positiver D-Dimer Test alleine nicht beweisend für eine TVT ist. Ist der D-Dimer Spiegel unter 500 µg/l und besteht klinisch eine geringe Wahrscheinlichkeit, ist eine TVT unwahrscheinlich. Eine bildgebende Diagnostik sollte jedoch trotz negativem D-Dimer Test bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit durchgeführt werden.<sup>30,50</sup>

## GEFÄSSSONOGRAPHIE

Anhand unterschiedlicher Modalitäten der Sonographie lassen sich thrombosierte Venen durch folgende Merkmale identifizieren: fehlende Komprimierbarkeit, Nachweis von echogenem Material und das Fehlen des farbcodierten Flusssignales.<sup>49</sup>

Zur Diagnose von proximalen tiefen Venenthrombosen ist diese Methode sehr gut geeignet. Bei Unterschenkel- und Beckenvenenthrombosen hat sie jedoch eine geringere Sensivität. Da die Sonographie eine einfache und günstige Untersuchung ist, stellt sie auch die Methode der ersten Wahl zur Diagnose von tiefen Venenthrombosen in Armen und Beinen dar.<sup>50</sup>

## PHLEBOGRAPHIE

Indiziert ist die Phlebographie, welche früher einen hohen Stellenwert in der Diagnostik von Thrombosen hatte, heute nur noch bei sonographisch nicht klaren Fällen. Zwar lassen sich alle Venenabschnitte in einer Untersuchung darstellen und ein Thrombus lässt sich durch eine Kontrastmittelaussparung eindeutig diagnostizieren, doch wird der Patient auch einer hohen Strahlenbelastung ausgesetzt und das über eine Vene am Fuß applizierte Kontrastmittel ist nephrotoxisch. Weiters ist diese invasive Methode häufig schmerzhaft und für den Patienten belastend.<sup>49</sup>

## COMPUTERTOMOGRAPHIE, MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE

Diese beiden Untersuchungsverfahren eignen sich besonders zur Darstellung von thrombotischen Prozessen in den Beckenvenen.<sup>49</sup> Der Vorteil der Magnetresonanztomographie besteht darin, dass der Patient keiner Strahlung ausgesetzt wird. Nachteilhaft ist das Magnetfeld, speziell Patienten mit älteren Metallimplantaten, Splitterverletzungen oder auch Herzschrittmacherpatienten dürfen ihm nicht ausgesetzt werden. Beide Methoden sind aufwendig und teuer.<sup>30,50</sup>

### KLÄRUNG DER URSACHE:

Bei Hinweisen auf eine hereditäre Ursache der TVT sollte eine entsprechende Thrombophiliediagnostik erfolgen, jedoch frühestens drei Monate nach Abklingen des akuten Ereignisses.

Auch sollte immer an die Möglichkeit eines Malignoms als Auslöser für die TVT gedacht und bei Verdacht danach gesucht werden.<sup>30</sup>

### **3.2.1.3 Komplikationen**

#### EMBOLIEN:

Bis zu 50% der Patienten mit einer TVT haben bereits bei der Diagnosestellung eine szintigraphisch nachweisbare Pulmonalarterienembolie, welche meist asymptomatisch ist.<sup>30</sup>

Bei Vorliegen eines offenen Foramen ovale kann der Embolus auch in das arterielle Gefäßsystem (z.B.: ein hirnversorgendes Gefäß) verschleppt werden und einen embolischen Insult auslösen (paradoxe Embolie). Dies kommt selten vor.<sup>25</sup>

#### POSTTHROMBOTISCHES SYNDROM:

Über ein Drittel der Patienten entwickelt nach einer tiefen Beinvenenthrombose ein postthrombotisches Syndrom, welches somit die häufigste chronische Komplikation der TVT darstellt.

Die klinische Manifestation des PTS reicht von milden Symptomen wie Kribbeln, Schwellung, Juckreiz, Hyperpigmentierung bis hin zu chronischen Schmerzen und venösen Ulcera in der betroffenen Extremität, welche die Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit der Patienten stark einschränken.

Durch das Tragen von elastischen Stützstrümpfen, sowie durch Primär- und Sekundärprophylaxe der TVT lässt sich das Risiko für ein PTS minimieren.<sup>52</sup>

### **3.2.1.4 Therapie**

#### ALLGEMEINMASSNAHMEN

Zu den Allgemeinmaßnahmen in der Behandlung einer tiefen Venenthrombose gehört die Kompressionsbehandlung mit elastischen Binden bzw. mit Kompressionstrümpfen der Klasse II sowie eine Stuhlregulierung, da ein starkes Pressen beim Klogang verhindert werden soll. Strenge Bettruhe muss außer zur Schmerzlinderung oder falls es Therapiemaßnahmen notwendig machen nicht eingehalten werden. Eine lokale Wärmeanwendung ist in jedem Fall kontraindiziert.<sup>30</sup>

#### ANTIKOAGULATION

Um das Risiko einer Lungenembolie zu senken, das weitere Wachstum des Thrombus zu stoppen und einem PTS vorzubeugen wird bei einer akuten TVT eine antikoagulative Therapie eingeleitet. Das Mittel der Wahl zur sofortigen Antikoagulation des Patienten stellt Heparin dar, wobei sowohl das UFH als auch niedermolekulare Heparine angewendet werden können. Bei einer Behandlung mit UFH werden 5.000IE als Bolus und anschließend 14-18IE/kg/h als Dauerinfusion intravenös appliziert. Erreicht werden soll eine 1,5- bis 2,5fache aPTT Verlängerung.<sup>53</sup> Niedermolekulare Heparine werden je nach Substanz körperrgewichtsadaptiert 1-2 mal pro Tag subcutan injiziert. Da sie gegenüber dem UFH einige Vorteile sowohl in ihrem Wirkungs- als auch Nebenwirkungsprofil aufweisen, haben sie sich als Standardsubstanzen in der Therapie der TVT etabliert.

Für gewöhnlich wird überlappend am 1. oder 2. Tag mit einer oralen Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten begonnen. Die Heparinbehandlung muss für mindestens 5 Tage weitergeführt werden und darf erst abgesetzt werden, nachdem der INR-Wert an zwei aufeinander folgenden Tagen > 2 ist. Durch Dosisanpassungen der OAK soll der INR-Wert im weiteren Verlauf zwischen 2,0 und 3,0 gehalten werden.

Alternativ zum Heparin kann auch der Faktor-Xa-Hemmer Fondaparinux angewendet werden. Bei Kontraindikationen gegen das Heparin werden direkte Thrombininhibitoren verabreicht.<sup>25,30</sup>

### REKANALISATION

Als rekanalisierende Maßnahmen stehen die fibrinolytische Therapie und die chirurgische Thrombektomie zur Verfügung, wobei diese nur in speziellen Fällen, wie bei Patienten mit massiven, iliofemoralen Venenthrombosen und der Gefahr der Entstehung einer Phlegmasia coerulea dolens (ausgeprägte Behinderung des venösen Abstroms und dadurch sogar Behinderung des arteriellen Einstroms) indiziert sind.<sup>25</sup>

Eine weitere Therapiemöglichkeit stellt die regionale hypertherme Fibrinolytika-Perfusion dar, welche jedoch auf wenige Zentren beschränkt ist und bei Kontraindikationen gegen eine systemische Lyse angewendet wird.<sup>30</sup>

### **3.2.2 Pulmonalarterienembolie (PAE)**

*Synonym: Lungenembolie (LE), Lungenarterienembolie*

Wird ein Blutgerinnsel, aus dem venösen Blutkreislauf über das rechte Herz und den Truncus pulmonalis in die Arteria pulmonalis verschleppt und führt es dort zu einem Verschluss des Gefäßes, spricht man von einer Lungenembolie.<sup>54</sup>

In über 90% der Fälle stammt der Embolus aus dem Einzugsgebiet der Vena cava inferior, da es sich um eine Komplikation einer tiefen Bein- oder Beckenvenenthrombose handelt. Selten hat der Embolus seinen Ursprung im Einflussgebiet der Vena cava superior, als Folge eines zentralen Venenkatheters oder im rechten Herzen, wobei hier häufig ein Schrittmacherkabel die Ursache darstellen kann.<sup>55</sup>

Kommt es zu einer Obstruktion des Pulmonalarterienstammes bzw. seiner Äste führt dies zu einem Anstieg des Lungengefäßwiderstandes. Dieser wird durch Gefäßspasmen, welche durch reflektorische Mechanismen und freigesetzte Mediatoren verursacht werden, noch weiter verstärkt. Für den rechten Ventrikel stellt diese plötzliche Nachlasterhöhung eine enorme Druckbelastung dar. Ein akutes Cor pulmonale kann bei Verlegung von großen Lungengefäßen die Folge

sein. Durch eine Erhöhung des funktionellen Totraumes (Ventilation ohne Perfusion) wird eine arterielle Hypoxämie mit Myokardischämie bedingt, weiters kann es zu einem Abfall des Herzzeitvolumens mit Kreislaufschock kommen. Kleinere Embolien haben meist keine hämodynamischen Folgen, können aber zu hämorrhagischen Lungeninfarkten führen.<sup>55</sup>

### **3.2.2.1 Klinik**

Die einzelnen Symptome der Lungenembolie sind sehr unspezifisch und reichen alleine nicht aus um die Diagnose zu bestätigen oder auszuschließen.<sup>25</sup> Sie liefern jedoch wichtige Hinweise und so wird die Verdachtsdiagnose Lungenembolie in 90% der Fälle durch Symptome wie Dyspnoe, Thoraxschmerz oder Synkope gestellt. Synkopen treten selten auf, sind jedoch Zeichen einer hämodynamischen Instabilität. Weiters präsentiert sich die LE häufig durch Tachypnoe ( $\geq 20$ /min), Tachykardie ( $>100$ /min), Husten, Angst oder Schweißausbrüchen, seltener durch Hämopytosen, Fieber ( $>38,5^\circ\text{C}$ ) oder Zyanose. Auch Zeichen einer TVT können vorhanden sein. In schweren Fällen kann es zu Hypotonie und Schock kommen.<sup>55,56</sup>

### **3.2.2.2 Schweregrad**

Aktuelle Richtlinien empfehlen die Einteilung je nach vorhandenen Risiko Markern in ein hohes, mittleres und niedriges Lungenembolie-bezogenes frühes Mortalitätsrisiko, unter dem ein Versterben noch im Krankenhaus oder innerhalb der ersten 30 Tage verstanden wird (Tabelle 6).

Zu diesen Markern, welche für die Risikostratifizierung herangezogen werden, zählen Schock, Hypotonie, rechtsventrikuläre Dysfunktion und Myokardschädigung. Eine rechtsventrikuläre Dysfunktion kann mittels Echokardiographie (Dilatation, Hypokinesie oder andere Zeichen einer Druckbelastung des rechten Ventrikels), CT (rechtsventrikuläre Dilatation) oder Rechtsherzkatheter (erhöhter Druck im rechten Herzen) festgestellt werden. Auch erhöhte BNP bzw. NT-pro BNP Werte sprechen für eine RV-Dysfunktion. Ein positiver Troponin T/I Test ist ein Zeichen für eine Myokardschädigung.

Bei Auftreten von Schock oder Hypotonie (systolischer Wert  $< 90$  mmHg oder ein Druckabfall von  $\geq 40$  mmHg für  $> 15$  Minuten, nicht durch neu aufgetretene Herzrhythmusstörungen, Hypovolämie oder Sepsis erklärbar) besteht auch ohne rechtsventrikuläre Dysfunktion oder Myokardschädigung eine

Hochrisiko-Lungenembolie, welche Therapieverfahren wie Thrombolyse oder Embolektomie nötig macht.

Ein mittleres Risiko haben Patienten mit einer rechtsventrikulären Dysfunktion und/oder Myokardschädigung.

Falls keiner der Marker positiv ist, wird das frühe Mortalitätsrisiko als niedrig eingestuft.<sup>56</sup>

LE-bezogenes FRÜHES MORTALITÄTSRISIKO		RISIKO MARKER			Therapie- möglichkeiten
		KLINIK (Schock oder Hypotonie)	RV- Dysfunktion	Myokard- schädigung	
HOCH > 15%		+	(+)	(+)	Thrombolyse oder Embolektomie
NICHT HOCH	Mittel 3-15%	-	+	+	Stationäre Aufnahme
			+	-	
			-	+	
Niedrig < 1%		-	-	-	Frühe Entlassung oder ambulante Behandlung

Tabelle 6: Schweregrad der Lungenembolie<sup>56</sup>

### 3.2.2.3 Diagnostik

Eine ausführliche Anamnese und Erhebung der Klinik sowie die Abschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit für eine LE mittels Wells Score stellen die Basis der Diagnostik dar. Ähnlich des Scores, der zur Wahrscheinlichkeitsbestimmung der TVT verwendet wird, wird anhand klinischer Charakteristika (Symptome einer frischen TVT, LE wahrscheinlicher als andere Diagnosen, Tachykardie, Operation oder Beinruhistellung innerhalb der letzten 4 Wochen, TVT oder LE in der

Anamnese, Hämoptyse, Tumorerkrankung) die Wahrscheinlichkeit für eine Lungenembolie abgeschätzt.<sup>55</sup>

### LABOR

Aufgrund der körpereigenen Fibrinolyse findet sich sowohl bei einer frischen TVT als auch bei der Lungenembolie ein erhöhter D-Dimer Spiegel im Plasma. Da es allerdings eine Vielzahl anderer Ursachen für einen erhöhten D-Dimer Wert gibt, kann eine Lungenembolie alleine durch ihn nicht bestätigt werden. Hingegen schließt ein negativer D-Dimer Test bei einer geringen klinischen Wahrscheinlichkeit eine Lungenembolie nahezu aus.

Als prognostische Laborparameter werden Troponin T/I, BNP und NT-pro BNP bestimmt. Befinden sich die Werte im Normalbereich, spricht dies in der Regel für eine kleinere Lungenembolie.<sup>55,56</sup>

### BGA (arterielle Blutgasanalyse)

In den meisten Fällen ist eine Lungenembolie mit einem erniedrigten  $paO_2$  und  $paCO_2$  verbunden, wobei jedoch ca. 20% der Patient normale Werte aufweisen. Kardiopulmonale Grundkrankheiten erschweren die Interpretation zusätzlich, weshalb der BGA eine begrenzte Aussagekraft zukommt.<sup>55,56</sup>

### EKG

Veränderungen im EKG, wie T-Negativierung in den Ableitungen V1-V4, Rechtsschenkelblock oder ein  $S_1Q_{III}T_{III}$ -Typ sind Zeichen einer Rechtsherzbelastung und können in der Diagnostik, besonders wenn sie neu aufgetreten sind, hilfreich sein. Allerdings findet man diese Zeichen meist nur bei schweren Formen der LE und sie beweisen auch nicht das Vorhandensein einer Lungenembolie, da es für die rechtsventrikuläre Druckbelastung ebenso andere Ursachen geben kann.<sup>56</sup>

### THORAX RÖNTGEN

Die konventionelle Thoraxübersichtsaufnahme ist meist unauffällig, gelegentlich finden sich jedoch folgende Veränderungen: Zwerchfellhochstand, Plattenatelektasen, Westermark-Zeichen (Transparenzerhöhung durch umschriebene Oligämie), Knuckle-sign (Hilusvergrößerung mit Kalibersprung),

Hampton's humps (halbkugelige, der Pleura aufsitzende Verschattungsbezirke) sowie Vergrößerung des Herzschattens und Verbreiterung des Cavaschattens als Zeichen einer Rechtsherzdekompensation.

Ein Vorteil des Thorax Röntgens besteht darin, dass einige Differentialdiagnosen für Dyspnoe und Thoraxschmerzen, wie z.B. ein Pneumothorax, durch eine unauffällige Aufnahme ausgeschlossen werden können.<sup>57</sup>

### ECHOKARDIOGRAPHIE (TTE, TEE)

Dilatation und Hypokinesie des rechten Ventrikels, Trikuspidalklappeninsuffizienz und eine paradoxe Bewegung des Kammerseptums zum linken Ventrikel weisen indirekt auf eine akute rechtsventrikuläre Druckbelastung hin und können mittels Farbdoppler-Echokardiographie diagnostiziert werden.<sup>55</sup> Falls sich der Embolus im rechten Herzen oder Truncus pulmonalis befindet, kann er direkt nachgewiesen werden. Am besten ist hierfür die transösophageale Echokardiographie geeignet, welche jedoch invasiver als die TTE ist.<sup>57</sup>

Für hämodynamisch stabile Patienten mit Verdacht auf eine PAE stellt die Echokardiographie keine Standardmethode in der Diagnostik dar und wird hauptsächlich zur prognostischen Stratifizierung eingesetzt. Hingegen ist sie bei schockierten oder hypotensiven Patienten hilfreich, da sie als „bedside“ Methode angewendet werden kann. Darüber hinaus können in der Echokardiographie mögliche andere Ursachen (z.B. Herzbeutel tamponade, akute Herzklappeninsuffizienz) für den kritischen Zustand des Patienten gefunden werden.<sup>56</sup>

### CT-ANGIOGRAPHIE

Die CT-Angiographie stellt seit der Entwicklung der MSCT die Methode der ersten Wahl in der Diagnostik der Lungenembolie dar.<sup>56</sup> Die Darstellung der Lungengefäße ist bis auf das Niveau der segmentalen und subsegmentalen Arterien möglich und somit lassen sich auch kleine Emboli nachweisen. Der Embolus kann als weichteildichte Struktur im Gefäß direkt dargestellt werden und ist entweder kontrastmittelumspült (partieller Füllungsdefekt) oder verschließt das Gefäß vollständig und führt so zu einem Abbruch der Kontrastmittelsäule (kompletter Füllungsdefekt). Parenchymveränderungen oder Hampton humps liefern indirekte Hinweise für eine LE.<sup>57</sup>

Weiters bietet auch die CT-Angiographie zusätzlich die Möglichkeit andere Erkrankungen des Thorax auszuschließen, welche die Beschwerden verursachen können.<sup>25</sup>

### VENTILATIONS- UND PERFUSIONSSZINTIGRAPHIE

In der Perfusionsszintigraphie lässt sich durch i.v. Injektion von <sup>99m</sup>Technetium markierten Albuminmakroaggregaten die Durchblutung der Lunge beurteilen und bei Vorhandensein eines Embolus ein keilförmiger Perfusionsausfall darstellen.<sup>56,57</sup> Um die Spezifität zu erhöhen wird diese Methode durch die Ventilationsszintigraphie ergänzt, welche bei der Lungenembolie einen Normalbefund ergibt.<sup>56</sup> Bei einem unauffälligen Perfusionsszintigramm gilt die LE als ausgeschlossen.<sup>25</sup> Da Emphysebullae, aber auch andere morphologische Lungenerkrankungen ebenfalls eine pathologische Szintigraphie bedingen können, ist diese Untersuchung prinzipiell zum Ausschluss einer Lungenembolie bei Patienten, bei denen z.B. aufgrund einer Niereninsuffizienz eine CT Untersuchung mit Kontrastmittel nicht möglich ist, eine gute Alternative.<sup>57</sup>

### PULMONALARTERIENANGIOGRAPHIE

Mittels der Pulmonalarterienangiographie lässt sich ein Embolus durch einen Füllungsdefekt oder Abbruch der Kontrastmittelsäule direkt nachweisen. Weiters kann mit dieser Methode der Druck in der Pulmonalarterie gemessen werden.

Da es sich jedoch um einen invasiven Eingriff mit einem Mortalitätsrisiko von 0,2% handelt, ist sie von der CT-Angiographie, welche ähnliche Ergebnisse liefert, als Goldstandard in der Diagnostik der LE abgelöst worden.

Die Pulmonalisangiographie wird meist nur dann eingesetzt, wenn gleichzeitig eine interventionelle Maßnahme (lokale Lyse, Embolusfragmentation) durchgeführt wird bzw. wenn nicht invasive Methoden zu keinem eindeutigen Ergebnis führen.<sup>56,57</sup>

#### **3.2.2.4 Komplikationen**

Neben Komplikationen wie Pleuritis, Rechtsherzversagen oder Infarktpneumonie kommt es in 4% der Fällen durch eine fehlende Auflösung des Embolus und bindegewebigen Obliteration der Pulmonalarterien zu einer chronisch thromboembolisch pulmonalen Hypertonie.<sup>55</sup>

### **3.2.2.5 Therapie**

Mit einer adäquaten Therapie soll sowohl die Letalität als auch das Risiko ein Rezidiv oder eine pulmonale Hypertonie zu entwickeln gesenkt werden.<sup>25,55</sup> Je nach Schweregrad der Lungenembolie (Hochrisiko- oder Nicht-Hochrisiko Lungenembolie) werden unterschiedliche Therapiestrategien verfolgt.<sup>56</sup>

#### ANTIKOAGULATION

Hinsichtlich der Antikoagulation als primäre Therapiestrategie bei VTE Patienten wurde bereits in Kapitel 3.2.1.4 eingehend über mögliche Präparate berichtet.

#### THROMBOLYSE

Durch eine thrombolytische Therapie kommt es zu einer raschen Auflösung des Embolus und damit zu einer schnellen Verbesserung der Lungenperfusion und Abnahme des pulmonalen Widerstandes.<sup>53,56</sup> Da die Thrombolyse im Vergleich zur alleinigen Therapie mit Heparin die Mortalität und das Risiko eines Rezidives um 50% senkt, sollte sie bei Patienten mit kardiogenem Schock und/oder persistierender arterieller Hypotonie angewendet werden.<sup>25,56</sup> Voraussetzung für die Durchführung der thrombolytischen Therapie ist jedoch das Fehlen von Kontraindikationen, zu denen beispielsweise Blutungen, ein ischämischer Insult in den letzten sechs Monaten oder eine größere Verletzung bzw. Operation innerhalb der letzten drei Wochen zählen. Begonnen werden sollte mit der Thrombolyse innerhalb der ersten 48 Stunden nach Beginn der Symptome.<sup>56</sup>

Die am häufigsten eingesetzten Fibrinolytika sind Streptokinase, Urokinase und vor allem der rekombinante Gewebsplasminogenaktivator (rtPA).<sup>25</sup>

Da das Risiko für Blutungen unter einer thrombolytischen Therapie sehr hoch ist, muss für Patienten mit mittlerem Mortalitätsrisiko das Risiko einer Blutung gegenüber dem Nutzen sorgfältig abgewogen werden. Für Patienten mit einem niedrigen Mortalitätsrisiko ist die Thrombolyse nicht indiziert.<sup>56</sup>

#### CHIRURGISCHE EMBOLEKTOMIE

Bestehen bei Patienten mit einer Hochrisiko-LE Kontraindikationen gegen eine Thrombolyse oder ist diese fehlgeschlagen, stellt die chirurgische Embolektomie die Therapie der Wahl dar.<sup>56</sup>

Diese Operation kann mit oder ohne Herz-Lungen-Maschine durchgeführt werden und ermöglicht eine Entfernung von Emboli bis in die subsegmentalen Arterien. Der Nachteil dieser Therapieoption liegt in ihrer hohen Letalität von 25 Prozent.<sup>55</sup>

#### PERKUTANE KATHETEREMBOLEKTOMIE und FRAGMENTATION

Die perkutane Katheterembolektomie bzw. Thrombusfragmentation kann bei Patienten mit einer Hochrisiko-LE als alternative Methode zur chirurgischen Embolektomie eingesetzt werden.<sup>56</sup>

#### UNTERSTÜTZENDE MASSNAHMEN

Schwere Lungenembolien führen häufig zu einer vitalen Bedrohung für die Patienten und machen eine Kreislaufstabilisierung mit Katecholaminen und eine Sicherung der Atemwege, gegebenenfalls eine Intubation und Beatmung notwendig. Weiters soll für eine ausreichende Analgesie und eventuelle Sedierung gesorgt werden.<sup>55</sup>

## 4 Thromboembolieprophylaxe

Unter Thrombose- bzw. Thromboembolieprophylaxe werden alle Maßnahmen zusammengefasst, welche die Entstehung einer Thrombose und in weiterer Folge einer Embolie verhindern sollen.<sup>54,58</sup>

### 4.1 Primärprophylaxe einer VTE

Wie bereits beschrieben, gibt es eine Vielzahl an Risikofaktoren für venöse Thromboembolien. Da jedoch keine geeigneten Screening Methoden zur Verfügung stehen und VTE sowohl eine hohe Mortalität als auch Morbidität aufweisen, gilt es in Risikosituationen vorbeugende Maßnahmen zu treffen.<sup>59</sup>

Zu den allgemeinen Basismaßnahmen in der Prophylaxe von venösen Thromboembolien zählen eine möglichst frühe Mobilisation nach Operationen, Verletzungen oder Erkrankungen, Bewegungsübungen und Eigenübungen (z.B. Fußwippen). Weiters soll auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden.

Neben diesen Basismaßnahmen kommen je nach Risikosituation physikalische Methoden wie medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe (MTPS) oder intermittierende pneumatische Kompressionsmaßnahmen (IPK) zur Anwendung.<sup>60</sup>

Da diese mechanischen Methoden allerdings weniger effektiv als eine medikamentöse Prophylaxe sind, werden sie hauptsächlich bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko oder in Kombination mit Antikoagulantien eingesetzt.<sup>59</sup>

Zur medikamentösen VTE-Prophylaxe werden unter Berücksichtigung der fachspezifischen Besonderheiten und Kontraindikationen hauptsächlich Heparine, bevorzugt NMH, und Fondaparinux angewendet. Andere Antikoagulantien sind nur bei bestimmten Indikationen zugelassen bzw. sinnvoll.<sup>60</sup>

Die Dosierung der niedermolekularen Heparine erfolgt präparatespezifisch und beträgt bei niedrigem bis mittlerem Thromboembolierisiko zwischen 1.750 und 3.500IE. Besteht ein hohes Risiko werden 4.000IE oder mehr eingesetzt.<sup>53</sup>

## KRANKENHAUSPATIENTEN

Besonders gefährdet eine VTE zu entwickeln sind hospitalisierte Patienten, da bei nahezu allen mindestens ein Risikofaktor für eine VTE vorliegt. Bei ca. 40% unter ihnen existieren sogar  $\geq 3$  Risikofaktoren, woraus sich auch die hohe Prävalenz tiefer Venenthrombosen unter stationären Patienten erklären lässt, welche je nach Ursache für den Krankenhausaufenthalt zwischen 10 und 80% liegt.

Die Einteilung der stationären Patienten erfolgt in drei Gruppen (niedriges, mittleres, hohes VTE-Risiko), welche für die Entscheidungsfindung über die notwendigen prophylaktischen Maßnahmen herangezogen werden.<sup>59</sup>

In die Gruppe mit einem niedrigen VTE-Risiko werden mobile Patienten mit z.B. akut-entzündlichen Erkrankungen oder kleinen operativen Eingriffen (Eingriffe an Gesichtsschädel und Hals, Varizenchirurgie,...) eingestuft, welche kein oder nur ein geringes zusätzliches Thromboserisiko aufweisen. Bei diesen Patienten genügt die Einhaltung der Allgemeinmaßnahmen. Liegen weitere Risikofaktoren vor, erfolgt die Einstufung in eine höhere Risikogruppe.

Zusätzlich zu den Allgemeinmaßnahmen ist eine medikamentöse VTE-Prophylaxe bei Patienten mit einem mittleren oder hohem Thromboserisiko indiziert. Je nach Risikosituation des Patienten kann auch die Anwendung von physikalischen Maßnahmen von Nutzen sein. Demzufolge ist eine medikamentöse Prophylaxe beispielsweise bei Patienten mit größeren Operationen, einem Polytrauma, gelenkübergreifender Immobilisation der unteren Extremität oder ausgedehnten Verbrennungen indiziert. Auch Patienten mit akuten internistischen Erkrankungen und Bettlägerigkeit bzw. einer begleitenden Beinparese sowie Intensivpatienten sollen eine medikamentöse Prophylaxe erhalten.

Mit der prophylaktischen Antikoagulation soll zeitnah zur Risiko verursachenden Situation begonnen und für die Dauer des erhöhten Risikos durchgeführt werden. Eine verlängerte Prophylaxe empfiehlt sich beispielsweise nach großen unfallchirurgischen/orthopädischen Eingriffen oder nach tumorbedingten Operationen, welche für die ersten postoperativen Tage bzw. Wochen fortgesetzt werden soll.<sup>60</sup>

## TUMORPATIENTEN

Da Patienten mit einer malignen Erkrankung ein hohes VTE-Risiko haben, sollten sie während eines stationären Aufenthaltes sowohl bei einer chirurgischen als auch konservativen Behandlung eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erhalten.

Für nicht stationäre Tumorpatienten ist die Entscheidung über eine Antikoagulation individuell zu treffen, da es aufgrund fehlender Daten hier keine Empfehlungen gibt.<sup>60</sup>

## HEREDITÄRE THROMBOPHILIE

Der Nachweis einer hereditären Thrombophilie stellt per se keine Indikation für eine Antikoagulation dar. In Risikosituation, wie zum Beispiel in der Schwangerschaft bzw. der postpartalen Phase, sollte jedoch eine medikamentöse Prophylaxe erfolgen.<sup>25,60</sup>

## IMMOBILISATION OHNE AKUTE ERKRANKUNG

Dauerhaft immobilisierte Patienten (Bettlägerige, Querschnittsgelähmte) ohne akute bzw. chronische Erkrankungen oder weitere Risikofaktoren benötigen keine über die Basismaßnahmen hinausgehende Thromboseprophylaxe.<sup>60</sup>

Auch auf Langstreckenreisen sind Kompressionsstrümpfe bzw. eine einmalige Gabe eines NMH nur bei Patienten mit einem hohen Thromboserisiko indiziert.<sup>59</sup>

### **4.2 Sekundärprophylaxe nach einer TVT und/oder LE**

Wie bereits in Kapitel 3 besprochen, wird in der Therapie der tiefen Venenthrombose bzw. der Lungenembolie frühzeitig mit einer oralen Antikoagulation begonnen. Um ein Rezidiv zu verhindern und die körpereigene Fibrinolyse zu fördern, wird diese Therapie für eine Zeitdauer von meist drei Monaten, in einigen Fällen sogar zeitlich unbegrenzt fortgesetzt, wobei in der ersten Phase der Langzeitbehandlung die Therapie des akuten Ereignisses, danach die Rezidivprophylaxe im Vordergrund steht. Die Behandlungsdauer ist abhängig von der zugrunde liegenden Ursache (idiopathisch oder provoziert), der Lokalisation (proximale oder distale TVT) sowie davon, ob es sich um ein Erstereignis oder um ein Rezidiv handelt (siehe Tabelle 7).<sup>61,62</sup>

Bei jedem Patienten ist es dabei auch wichtig, das individuelle Risiko für ein Rezidiv gegenüber dem Blutungsrisiko abzuwägen und in die Therapieentscheidung miteinzubeziehen.<sup>62</sup>

	<b>DAUER</b>
<b>ERSTEREIGNIS</b>	
TVT, LE bei transientem (reversiblen) Risikofaktor	3 Monate
Distale TVT	3 Monate
Proximale TVT, LE bei idiopathischer Genese	mindestens 3 Monate, ev. längerfristig
Aktive Tumorerkrankung	längerfristig bzw. bis Tumor geheilt
<b>REZIDIV</b>	
TVT, LE bei idiopathischer Genese	längerfristig

**Tabelle 7: Empfohlene Dauer der Antikoagulation nach TVT oder LE<sup>61,62</sup>**

Für Patienten mit einer erstmalig aufgetretenen Lungenembolie oder proximalen TVT bei idiopathischer Genese, d.h. ohne erkennbare Ursache, wird empfohlen, nach den ersten drei Monaten der antikoagulativen Therapie das Risiko-/Nutzenverhältnis zu evaluieren und bei niedrigem Blutungsrisiko und der Möglichkeit einer optimalen Therapiekontrolle die antikoagulative Therapie längerfristig weiterzuführen.

Bei Tumorpatienten soll nach einem einmaligen thrombotischen Ereignis aufgrund des hohen Rezidivrisikos die Sekundärprophylaxe, welche zumindest in den ersten 3-6 Monaten mit einem NMH erfolgen soll, unbegrenzt bzw. bis zur Heilung fortgesetzt werden.

Eine Risiko-Nutzenanalyse sollte bei allen Patienten mit einer langfristigen Antikoagulation in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden.<sup>62</sup>

Üblicherweise erfolgt die Langzeitbehandlung mit Vitamin-K-Antagonisten bei einem Ziel-INR-Wert zwischen 2,0 und 3,0. Bei Kontraindikationen gegen Cumarine (z.B. in der Schwangerschaft) sollen niedermolekulare Heparine eingesetzt werden.<sup>61</sup>

### **4.3 Thromboembolieprophylaxe bei Herzklappenersatz**

Liegt eine Herzklappenerkrankung vor, welche weder konservativ noch durch eine klappenerhaltende, operative Korrektur behandelt werden kann, ist der Ersatz durch eine mechanische oder biologische Klappenprothese indiziert.<sup>63</sup> Die Wahl des Prothesentyps richtet sich in erster Linie nach dem Alter und danach, ob Kontraindikationen für eine lebenslange Antikoagulation bestehen.<sup>64</sup>

#### **4.3.1 Mechanische Klappenprothesen**

Mechanische Klappenprothesen werden in drei Typen eingeteilt. Die Älteste unter ihnen ist die Kugel-Käfig-Prothese (Starr-Edwards), bestehend aus einem Kautschukball in einem Metallgerüst. Diese Klappe ist zwar sehr langlebig, aufgrund der hohen Thrombogenität wird sie heute jedoch nicht mehr implantiert. Der zweite eingeführte Prothesentyp ist die Kippscheibenprothese (z.B. Medtronic Hall, Björk-Shiley), welche sowohl hinsichtlich ihres Thromboembolierisikos als auch ihrer hämodynamischen Eigenschaften Vorteile gegenüber der Starr-Edwards-Prothese aufweist. Die heute gebräuchlichste mechanische Herzklappe ist die Zweiflügelklappe (z.B. St. Jude, Carbomedics). Sie besteht aus zwei halbkreisförmigen Flügeln und besitzt ein sehr günstiges Strömungsverhalten.<sup>64</sup>

Da mechanische Herzklappen allerdings ein körperfremdes Material darstellen und es dadurch zu einer erhöhten Gerinnungsneigung mit der Gefahr einer Öffnungs- oder Schließunfähigkeit der Klappe bzw. einer Thromboembolie kommt, ist bei allen mechanischen Klappenprothese eine lebenslange Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten obligatorisch.<sup>17</sup> Die Intensität hängt von der verwendeten Klappe und deren Position ab (siehe Tabelle 8).<sup>65</sup>

	ZIEL-INR
<b>MECHANISCHE KLAPPEN</b>	
Zweiflügelklappen in Aortenposition	2,0-3,0
Medtronic Hall Kippscheibenprothesen in Aortenposition	2,0-3,0
Kippscheiben- oder Zweiflügelklappen in Mitralposition	2,5-3,5
Kugel-Käfig-Prothesen	2,5-3,5
<b>BIOLOGISCHE KLAPPEN</b>	
In Mitralposition ( <i>für 3 Monate nach Implantation</i> )	2,0-3,0
Thromboembolie in der Anamnese ( <i>für 3 Monate nach Implantation</i> )	2,0-3,0
Bei zusätzlichen Risikofaktoren für Thromboembolie	2,0-3,0

**Tabelle 8: Empfehlungen zur Antikoagulation bei Patienten mit Klappenprothesen<sup>65</sup>**

Bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für ein thromboembolisches Ereignis (Vorhofflimmern, Hyperkoagulabilität, niedrige Ejektionsfraktion,...) ist eine INR, unabhängig von der verwendeten mechanischen Klappenprothese und ihrer Position, zwischen 2,5 und 3,5 notwendig. Zusätzlich wird bei diesen Patienten, sofern kein erhöhtes Blutungsrisiko vorliegt, die Gabe von niedrig dosierter ASS (50-100mg/Tag) empfohlen.

Sollte es unter einer, sich im therapeutischen Bereich befindlichen Antikoagulation zu einem thromboembolischen Geschehen kommen, wird die Anhebung des Ziel-INR empfohlen und/oder die Zugabe von 50-100mg ASS pro Tag.

Die Verwendung von UFH/NMH bei Patienten mit künstlichen Herzklappen wurde noch nicht ausreichend untersucht und wird aufgrund der geringen Datenlage nicht empfohlen.<sup>65</sup>

Eingesetzt werden mechanische Herzklappen, aufgrund der langen Haltbarkeit, hauptsächlich bei Patienten mit einer Lebenserwartung > 10 Jahren bzw. bei Patienten, die ohnedies eine Indikation für eine Antikoagulation haben.<sup>63</sup>

### **4.3.2 Biologische Klappenprothesen**

Zu den biologischen Klappenprothesen zählen Homografts (menschliche Leichenklappen) und Xenografts (hergestellt aus Rinder-Perikard oder Schweineherzklappen). Der große Vorteil dieser Klappen, der in der niedrigen Thrombogenität liegt, steht dem Nachteil der begrenzten Haltbarkeit gegenüber.<sup>63</sup> Implantiert werden sie demzufolge bei Patienten im höheren Lebensalter oder bei Patienten, die aufgrund des Lebensstils, der Lebensplanung (Frauen mit Kinderwunsch) oder aus medizinischen Gründen nicht dauerhaft antikoaguliert werden können.<sup>64</sup>

Eine Antikoagulation in den ersten drei Monaten nach Implantation einer biologischen Klappe in Mitralposition ist aufgrund des hohen Thromboembolierisikos dennoch notwendig. Besteht keine Indikation für eine weitere Antikoagulation, ist danach die Gabe von ASS (50-100mg/Tag) ausreichend.

Wird eine biologische Klappe in Aortenposition implantiert, ist eine dreimonatige Antikoagulation nach der Implantation nur dann notwendig, wenn bereits ein thromboembolisches Geschehen in der Krankengeschichte des Patienten vorliegt. Die Gabe von ASS wird dennoch empfohlen.

Bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für eine Thromboembolie ist auch nach Implantation einer biologischen Klappenprothese eine lebenslange Antikoagulation in Kombination mit ASS notwendig.<sup>65</sup>

#### **4.4 Thromboembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern**

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung und zählt zu den supraventrikulären Tachyarrhythmien. Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Lebensalter, sodass ca. 10% der Menschen über 80 Jahren von dieser Rhythmusstörung betroffen sind. Meist handelt es sich um eine sekundäre Form des Vorhofflimmerns, welche eine Folge von Erkrankungen wie Mitralklappenkrankheit, KHK, Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie oder Hyperthyreose darstellt. Lassen sich keine kardialen oder extrakardialen Ursachen für das VF finden, spricht man von einer primären bzw. idiopathischen Form („lone atrial fibrillation“).

Pathophysiologisch gesehen liegt eine elektrische Erregungsstörung im Vorhof und Mündungsbereich der Pulmonalvenen vor. Ungeordnete Erregungen kreisen im Vorhof und treffen somit immer wieder auf erregbares Gewebe. Durch die hohe Vorhofflimmerfrequenz (350-600/min) kommt es zu keiner suffizienten Vorhofkontraktion und dadurch zu einer Verminderung des Herzzeitvolumens. Eine akute Linksherzinsuffizienz kann die Folge sein.

Eine weitere wesentliche Komplikation des Vorhofflimmerns stellt, durch die veränderten hämodynamischen Verhältnisse, die Entstehung von Vorhoffthromben mit der Gefahr der arteriellen Embolisation dar. Diese Emboli können im schlimmsten Fall ins Gehirn gelangen und einen ischämischen Schlaganfall verursachen.<sup>66</sup> Mit der Bildung von Thromben ist bereits nach 48 Stunden zu rechnen.<sup>67</sup>

Um das individuelle Schlaganfallrisiko zu beurteilen und damit die Entscheidung über eine antithrombotische Therapie zu fällen, wird häufig der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score herangezogen, welcher eine Erweiterung des gebräuchlichen CHADS<sub>2</sub>-Scores um drei Risikofaktoren darstellt und somit eine differenziertere Risikostratifizierung ermöglicht (siehe Tabelle 9).<sup>68</sup>

Risikofaktoren		Punkte
<b>C</b>	Kongestive Herzinsuffizienz/LV Dysfunktion	1
<b>H</b>	Hypertonie	1
<b>A<sub>2</sub></b>	Alter $\geq$ 75	2
<b>D</b>	Diabetes mellitus	1
<b>S<sub>2</sub></b>	Schlaganfall/TIA/Thromboembolie in der Anamnese	2
<b>V</b>	vaskuläre Erkrankung	1
<b>A</b>	Alter 65-74	1
<b>Sc</b>	weibliches Geschlecht	1

Tabelle 9: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score<sup>68</sup>

Wie in Tabelle 10 zu sehen ist, besteht eine klare Beziehung zwischen dem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score und der jährlichen Schlaganfallrate.

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score	Schlaganfallrate (%/Jahr)
0	0%
1	1,3%
2	2,2%
3	3,2%
4	4,0%
5	6,7%
6	9,8%
7	9,6%
8	6,7%
9	15,2%

Tabelle 10: Beziehung zwischen Schlaganfallrate und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score<sup>68</sup>

Die Therapieempfehlungen richten sich nach der erreichten Punkteanzahl. Für Patienten mit einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score  $\geq$ 2 ist aufgrund des hohen Risikos eine Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten indiziert. Bei einem mittleren Risiko (Score 1) wird die Gabe von VKA oder Acetylsalicylsäure empfohlen, wobei die Therapie mit VKA zu bevorzugen ist.

Patienten ohne Risikofaktoren (0 Punkte) haben ein sehr geringes Risiko und bedürfen keiner antithrombotischen Therapie. Im Einzelfall kann ASS verabreicht werden, allerdings gibt es über die Vorteile von ASS in dieser Patientengruppe nur begrenzt Daten.

Wurde die Entscheidung für eine orale Antikoagulation getroffen, soll der INR-Wert zwischen 2 und 3 eingestellt werden. Falls ASS indiziert ist, soll dies in einer Tagesdosierung von 75-325mg verabreicht werden.<sup>68</sup>

Als Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten stehen niedermolekulare Heparine in höherer Dosierung zur Verfügung.<sup>53</sup> Auch direkte Thrombininhibitoren und Faktor-Xa-Inhibitoren stellen neue Ansätze in der Thromboembolieprophylaxe bei VF dar.<sup>68</sup>

Vor der Einleitung einer Antikoagulation sollte auch das Blutungsrisiko abgeschätzt werden. Gut eignet sich dazu der HAS-BLED Score, welcher wichtige Risikofaktoren für ein Blutungsgeschehen zusammenfasst.

Ab einem Score von 3 ist von einem erhöhten Blutungsrisiko auszugehen, weshalb bei diesen Patienten besondere Vorsicht geboten ist und sie unter einer antithrombotischen Therapie regelmäßig kontrolliert werden sollen.<sup>68</sup>

Risikofaktoren		Punkte
<b>H</b>	Hypertonie (>160mmHg)	1
<b>A</b>	abnorme Nieren- oder Leberfunktion ( <i>je 1 Punkt</i> )	1 oder 2
<b>S</b>	Schlaganfall	1
<b>B</b>	Blutung	1
<b>L</b>	labile INR-Werte	1
<b>E</b>	Alter (> 65 Jahre)	1
<b>D</b>	Medikamente oder Alkohol ( <i>je 1 Punkt</i> )	1 oder 2

**Tabelle 11: Blutungsrisiko nach HAS-BLED<sup>68</sup>**

Abschließend sei bemerkt, dass diese Scores jedoch lediglich eine Hilfestellung darstellen. Die Entscheidung für oder gegen eine Antikoagulation muss für jeden Patienten individuell getroffen werden.<sup>68</sup>

## 5 Patientenselbstmanagement der OAK

Die Langzeitantikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten stellt gegenwärtig für über 4.000.000 Patienten in ganz Europa, davon ca. 60.000 in Österreich, eine lebensnotwendige Therapieform dar.<sup>69</sup> Da jedoch einige Faktoren die Wirkung der Cumarine beeinflussen, sind regelmäßige Kontrollen des INR-Wertes und eine Anpassung der Dosierung notwendig, um Komplikationen wie Blutungen oder thromboembolischen Ereignissen vorzubeugen. Dieses Gerinnungsmanagement kann konventionell in monatlichen Abständen durch einen niedergelassenen Arzt, einer Spezialambulanz bzw. Fachabteilung erfolgen oder durch den Patienten selbst. In zahlreichen Studien konnte nachgewiesen werden, dass das Patientenselbstmanagement der oralen Antikoagulation sowohl zu einer signifikanten Senkung der schwerwiegenden Komplikationen, als auch zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt und somit der konventionellen Methode in einigen Punkten überlegen ist.<sup>70</sup>

Auf die Möglichkeit, den INR-Wert selbstständig durch den Patienten zu Hause zu bestimmen, wurde bereits 1986 in Deutschland aufmerksam gemacht. Diese Idee kam von einer betroffenen Patientin und wurde von den Ärzten in der Herz-Kreislauf-Klinik Bad Berleburg aufgegriffen. Daraufhin fanden die ersten Schulungen zur INR-Selbstbestimmung an Patienten mit prothetischem Herzklappenersatz während ihres Rehabilitationsaufenthaltes statt. Ein großer Durchbruch gelang, als die Firma Roche Diagnostics 1994 den Gerinnungsmonitor CoaguCheck® auf den Markt brachte. Mit diesem neuen Gerät war es nun möglich, die INR-Bestimmung in wenigen Minuten durchzuführen.<sup>69</sup> Das erste strukturierte Schulungsprogramm wurde an der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf in Zusammenarbeit mit dem Rehabilitationszentrum Bad Berleburg und der Firma Roche Diagnostics entwickelt und 1999 publiziert.<sup>71</sup>

In Österreich beschäftigt sich die 2001 gegründete „Arbeitsgemeinschaft zum Selbstmanagement der oralen Antikoagulation“ (ÖASA) mit der möglichst flächendeckenden Schulung von Patienten mit einer Indikation für eine längerfristige Antikoagulation. In derzeit 29 zertifizierten Schulungszentren (davon sieben in der Steiermark) erlernen die Patienten in mehrstündigen Kursen nicht

nur die richtige Handhabung des Gerinnungsselbstmessgerätes (CoaguChek XS®) sondern ihnen werden auch die theoretischen Hintergründe ihrer Erkrankung und Therapie näher gebracht. Nach dieser Einschulung sollten die Patienten in der Lage sein, anhand des wöchentlich selbst gemessenen INR-Wertes die antikoagulative Medikation korrekt anzupassen, das heißt die Dosis zu verringern falls die INR über dem therapeutischen Bereich liegt, bzw. diese bei INR-Werten unter dem therapeutischen Bereich zu erhöhen.<sup>71</sup>

Um Patienten auf das Gerinnungsselbstmanagement einschulen zu können, sind neben der Indikation für eine langfristige Antikoagulation auch gewisse intellektuelle und körperliche Fähigkeiten Voraussetzung. Der Patient muss das Verfahren in vollem Umfang verstehen und auch über eine ausreichende Sehschärfe und manuelle Geschicklichkeit verfügen.<sup>70</sup>



**Abbildung 7: Gerinnungsmonitor CoaguCheck XS® der Firma Roche Diagnostics GmbH<sup>70</sup>**

Ein wesentlicher Vorteil des Gerinnungsselbstmanagements liegt darin, dass die Patienten durch die regelmäßigen, kürzeren Messintervalle in der Lage sind, zeitnahe auf Änderungen der INR zu reagieren und die Dosis entsprechend anzupassen.<sup>70</sup> In der groß angelegten empirischen ESCAT I - Studie („Early Self Controlled Anticoagulation Trial“) konnte an Patienten mit mechanischen Klappenprothesen nachgewiesen werden, dass INR-Schwankungen durch das Patientenselbstmanagement abnehmen und dadurch eine höhere Therapiequalität mit einer Reduktion der Komplikationsrate erreicht werden kann. In der Selbstmanagement-Gruppe lagen 80% aller gemessenen INR-Werte im therapeutischen Bereich, wohingegen in der durch den Hausarzt betreuten Gruppe lediglich 65% der ermittelten Werte im Zielbereich waren.

In der Nachfolgestudie ESCAT II wurde gezeigt, dass die Einstellung auf einen möglichst niedrigen INR-Wert in Verbindung mit einem Patientenselbstmanagement der Gerinnung das Risiko von Blutungen minimiert ohne jedoch die Gefahr von thromboembolischen Ereignissen zu erhöhen.<sup>72</sup>

Weitere Vorteile des Gerinnungsselbstmanagements gegenüber dem Management durch den Arzt sind eine Verbesserung der Compliance durch eine Stärkung der Eigenverantwortung sowie eine höhere Flexibilität und Unabhängigkeit der Patienten. Das konventionelle Therapiemanagement ist mit häufigen Arztbesuchen verbunden, welche beispielsweise für Patienten mit wechselnden beruflichen Einsatzorten oder Arbeitszeiten zur Schwierigkeit werden können. Die selbstständige Messung hingegen ist unabhängig von Zeit und Ort, weshalb sich sowohl private als auch berufliche Angelegenheiten dadurch besser planen lassen.<sup>70</sup> Eine Arztkonsultation ist im Regelfall nur alle drei Monate zwecks Gegentestung, Kontrolle der aufgezeichneten INR-Werte und Blutdruckmessung notwendig.<sup>17</sup> In einer Studie konnte auch belegt werden, dass das Gerinnungsselbstmanagement die allgemeine Zufriedenheit mit der Behandlung verbessert, die mit der Therapie verbundenen Ängste und Belastungen vermindert und zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt.<sup>73</sup>

## **6 Erfassung der Lebensqualität von Patienten unter Langzeit NMH Therapie versus oraler Antikoagulation unter Selbstmessung**

### **6.1 Einführung**

Niedermolekulare Heparine stellen eine hocheffektive Therapieoption zur Antikoagulation von Patienten dar. Die oft bis zu zweimal tägliche Notwendigkeit der Selbstinjektion ist jedoch häufig ein starkes Argument gegen diese Medikamente. Aufgrund der bereits oben ausgeführten Kontraindikationen für eine VKA Therapie gibt es allerdings eine Gruppe von Patienten, die auf diese Therapie eingestellt werden muss (zum Beispiel schwangere Frauen etc.). Auch bei onkologischen Patienten ist die Therapie mit niedermolekularen Heparinen aufgrund der besseren Steuerbarkeit und der Daten aus der oben ausgeführten CLOT Studie den Vitamin-K-Antagonisten vorzuziehen.

Allerdings bedingt nicht nur die Therapie mit niedermolekularen Heparinen eine potenzielle Verschlechterung der Lebensqualität, auch die Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten ist mit einer Vielzahl an Faktoren verbunden, welche für die Patienten belastend sein können, wie zum Beispiel die regelmäßig durchzuführenden Gerinnungskontrollen, Einschränkungen in der Auswahl von Nahrungsmitteln, usw.

Die Frage der Lebensqualität bei einem Medikament mit subcutaner Applikation ist von entscheidender Bedeutung. Bis dato wurde allerdings die Lebensqualität von antikoagulierten Patienten hauptsächlich bei oraler Antikoagulation mit Selbstmessung erhoben (siehe Kapitel 5). Bei NMH Patienten ist diese Frage bisher noch nicht für uns ausreichend beantwortet worden.

Deshalb soll in unserer Studie nun erstmals die Lebensqualität von Patienten, die unter einer Langzeittherapie mit einem niedermolekularen Heparin stehen mit der von oral antikoagulierten Patienten unter Gerinnungsselbstmanagement verglichen werden, um herauszufinden, welche unterschiedlichen Auswirkungen diese beiden Antikoagulantien auf die Therapiezufriedenheit und das Leben der

Patienten haben. Das Ziel der Studie ist es, die Kernfrage, ob die Lebensqualität von mit NMH antikoagulierten Patienten tatsächlich schlechter ist als die Lebensqualität von oral antikoagulierten Patienten, zu beantworten.

## **6.2 Material und Methoden**

### Patientenauswahl

Die Auswahl der Teilnehmer für unsere Studie erfolgte aus den Patienten, die in der Ambulanz der Klinischen Abteilung für Angiologie der Medizinischen Universitätsklinik Graz mit der Indikation für eine Langzeit-Antikoagulation mit einem niedermolekularem Heparin oder einem Vitamin-K-Antagonisten unter Betreuung standen.

Unter den oral antikoagulierten Patienten musste eine Selbstmessung des INR-Wertes durchgeführt werden.

Die Auswahl aus den Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, erfolgte zufällig und ohne Berücksichtigung von Alter, Geschlecht oder der für die Antikoagulation zugrunde liegenden Erkrankung.

### Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive Studie, in der die Patienten telefonisch kontaktiert wurden und mit ihnen gemeinsam die zwei gut validierten, subjektiven Fragebögen „*Duke Anticoagulation Satisfaction Scale*“ (DASS) und „*Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*“ (TSQM) Version 1.4 ausgefüllt wurden.

Die Ergebnisse der beiden Gruppen wurden miteinander verglichen.

### Fragebögen

#### *Duke Anticoagulation Satisfaction Scale*

Mit diesem Fragebogen wurde mittels 25 Fragen die Patientenzufriedenheit mit dem jeweilig verwendeten Gerinnungshemmer hinsichtlich drei Dimensionen evaluiert: Einschränkungen (z.B. Aktivitäts- oder Ernährungseinschränkungen; Fragen 1-9), Belastungen (z.B. täglich daran zu denken, das Medikament einzunehmen/zu spritzen; Fragen 10-17) sowie positive Auswirkungen (Beruhigung, Vertrauen und Sicherheit; Fragen 18-25) durch den Einsatz des Gerinnungshemmers.

Zu allen Fragen gab es 7 Antwortmöglichkeiten, aus denen die Patienten die auf ihre Situation zutreffende wählen sollten („überhaupt nicht = 1“, „ein wenig = 2“, „etwas = 3“, „mäßig = 4“, „ziemlich = 5“, „erheblich = 6“, „sehr = 7“).<sup>74</sup>

#### *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication Version 1.4*

Der TSQM ist ein 14 Fragen umfassender, standardisierter Fragebogen, anhand dessen die Zufriedenheit mit dem Medikament im Hinblick auf die Effektivität (Fragen 1-4), Nebenwirkungen (Fragen 5-8), Anwenderfreundlichkeit (Fragen 9-11) und Gesamtzufriedenheit (Fragen 12-14) erfasst wurde. Die Fragen konnten mit ja/nein oder mit einer fünf- bzw. siebenstufigen Skala (z.B. 1 = sehr unzufrieden, 7 = sehr zufrieden) beantwortet werden.<sup>75</sup>

Die vollständigen Fragebögen sind im Anhang zu finden.

#### Statistische Methoden

Die Werte wurden gemeinsam mit den Patienten erhoben. In weiterer Folge wurden die Mittelwerte aus den erhobenen Punkten berechnet. Die Unterschiede zwischen den Gruppen NMH-Patienten und Selbstmanagement Patienten wurden mittels t-test nach Prüfung der Normalverteilung (mittels Kolmogorow-Smorniv Test) berechnet. Ein p-Wert < 0.05 wurde als statistisch signifikant angenommen.

### **6.3 Ergebnisse**

Insgesamt wurden 40 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die NMH-Gruppe (Gruppe 1) bestand aus 20 Studienteilnehmern, welche mit Lovenox® oder Fragmin® therapiert wurden. Sie setzte sich aus 5 männlichen und 15 weiblichen Patienten zusammen, deren Durchschnittsalter sich auf 60 Jahre belief. Das Höchstalter lag bei 87 Jahren, der jüngste Patient war 33 Jahre alt.

Die Indikation zur Antikoagulation bestand bei diesen 20 Patienten aufgrund einer stattgehabten isolierten tiefen Venenthrombose (40%), einer ausschließlich diagnostizierten Lungenembolie (5%) oder der Diagnose sowohl einer TVT als auch einer LE (50%). Bei einem Patienten wurde die Antikoagulation aufgrund einer fibromuskulären Dysplasie eingeleitet.

Die 20 Patienten der Vergleichsgruppe (Gruppe 2) standen unter oraler Antikoagulation mit Sintrom® oder Marcoumar®. Die Geschlechterverteilung in

dieser Gruppe zeigte mit einem Verhältnis von 10 Männern zu 10 Frauen ein ausgeglichenes Bild. Das Durchschnittsalter lag bei 56 Jahren. Die Altersverteilung reichte von 22-76 Jahre.

Die Indikation zur Antikoagulation bestand bei den Patienten der Gruppe 2 aufgrund folgender Befunde: isolierte tiefe Venenthrombose (25%), isolierte Lungenembolie (5%), TVT sowie LE (15%), Vorhofflimmern (25%) und Zustand nach Implantation einer mechanische Klappenprothesen (30%).

In Tabelle 12 sind die Patientencharakteristika der Studienteilnehmer zusammengefasst.

	<b>NMH (Gruppe 1)</b>	<b>OAK (Gruppe 2)</b>
Anzahl	20	20
Männlich n(%)	5(25)	10(50)
Alter (years; mean $\pm$ SD)	61 $\pm$ 18	57 $\pm$ 17
BMI (kg/m <sup>2</sup> ; mean $\pm$ SD)	26 $\pm$ 5	27 $\pm$ 4
Isolierte TVT n(%)	8(40)	5(25)
Isolierte LE n(%)	1(5)	1(5)
TVT+LE n(%)	10(50)	3(15)
Fibromuskuläre Dysplasie n(%)	1(5)	0
Mechanische Klappenprothese n(%)	0	6(30)
VF n(%)	0	5(25)

**Tabelle 12: Patientencharakteristika**

Tabelle 13 (Gruppe 1) und Tabelle 14 (Gruppe 2) geben Auskunft darüber, mit welcher Häufigkeit die verschiedenen Antwortmöglichkeiten des DASS von den befragten Personen ausgewählt wurden. Weiters sind die daraus errechneten Mittelwerte und Standardabweichungen ersichtlich.

Frage	Antwortmöglichkeiten							Mittelwert	Standardabweichung
	1	2	3	4	5	6	7		
1	18	1	0	1	0	0	0	1,2	0,7
2	19	0	0	0	1	0	0	1,2	0,9
3	16	3	0	0	0	0	1	1,5	1,4
4	19	0	0	1	0	0	0	1,2	0,7
5	17	2	0	1	0	0	0	1,3	0,7
6	20	0	0	0	0	0	0	1,0	0,0
7	19	1	0	0	0	0	0	1,1	0,2
8	19	0	0	0	0	0	1	1,3	1,3
9	16	2	2	0	0	0	0	1,3	0,7
10	11	4	0	2	0	0	3	2,4	2,2
11	15	3	0	0	0	0	2	1,8	1,8
12	16	1	0	1	0	0	2	1,8	1,9
13	19	1	0	0	0	0	0	1,1	0,2
14	15	2	0	0	0	0	3	2,0	2,2
15	10	4	3	2	0	0	1	2,1	1,6
16	11	2	1	4	0	0	2	2,4	2,0
17	1	0	0	1	1	1	16	6,4	1,5
18	1	0	3	0	2	0	14	5,9	1,9
19	1	0	0	3	4	0	12	5,9	1,7
20	14	5	1	0	0	0	0	1,4	0,6
21	15	3	0	1	0	0	1	1,6	1,5
22	7	2	0	1	2	3	5	3,9	2,6
23	0	0	0	1	3	2	14	6,5	0,9
24	17	0	0	0	1	0	2	1,8	2,0
25	1	0	0	1	2	0	16	6,4	1,5

Tabelle 13: Antworthäufigkeiten - DASS - Gruppe 1

Frage	Antwortmöglichkeiten							Mittelwert	Standardabweichung
	1	2	3	4	5	6	7		
1	10	4	2	0	1	1	2	2,5	2,1
2	12	4	2	0	2	0	0	1,8	1,3
3	7	6	2	3	1	0	1	2,5	1,6
4	15	2	1	0	1	1	0	1,7	1,4
5	10	5	1	1	3	0	0	1,7	1,4
6	13	3	1	1	0	1	1	2,0	1,8
7	17	2	0	0	0	0	1	1,4	1,4
8	10	5	2	2	0	0	1	2,1	1,5
9	10	5	2	1	0	1	1	2,2	1,7
10	11	5	2	1	0	0	1	1,9	1,5
11	10	6	2	1	0	0	1	2,0	1,5
12	16	3	1	0	0	0	0	1,3	0,6
13	13	6	0	0	0	0	1	1,6	1,4
14	11	7	0	2	0	0	0	1,7	0,9
15	19	0	1	0	0	0	0	1,1	0,5
16	13	5	1	1	0	0	0	1,5	0,8
17	0	0	0	2	1	2	15	6,5	1,0
18	0	0	0	0	0	1	19	7,0	0,2
19	0	0	0	0	4	2	14	6,5	0,8
20	13	1	3	2	0	0	1	2,0	1,6
21	9	2	3	2	2	0	2	2,7	2,0
22	9	0	0	3	2	0	6	3,7	2,7
23	0	0	0	0	1	5	14	6,7	0,6
24	16	0	0	0	0	0	4	2,2	2,5
25	0	0	0	1	0	0	19	6,9	0,7

Tabelle 14: Antworthäufigkeiten - DASS - Gruppe 2

Signifikante Unterschiede zwischen den Mittelwerten gab es bei den Fragen 1, 3, 5, 6, 9, 15, 18 wie in der nachfolgenden Tabelle zu sehen ist.

Frage	Gruppe 1 (mean±SD)	Gruppe 2 (mean±SD)	p-value
1	1,2±0,7	2,5±2,1	0,02
3	1,5±1,4	2,5±1,6	0,04
5	1,3±0,7	1,7±1,4	0,03
6	1,0±0,0	2,0±1,8	0,02
9	1,3±0,7	2,2±1,7	0,046
15	2,1±1,6	1,1±0,5	0,01
18	5,9±1,9	7,0±0,2	0,02

Tabelle 15: Signifikante Unterschiede - DASS

Die Patienten unter NMH Therapie waren durch die Möglichkeit, Blutungen oder blaue Flecken zu bekommen, sowohl in der Ausübung körperlicher Aktivitäten (Mittelwert 1,2 versus 2,5; p-Wert 0,02) als auch bei der Inanspruchnahme notwendiger ärztlicher Betreuung (Mittelwert 1,5 versus 2,5; p-Wert 0,04) weniger eingeschränkt als Patienten unter OAK Therapie. Auch im Alltag insgesamt sahen sich die Patienten der Gruppe 1 durch mögliche Blutungen bzw. Hämatome weniger eingeschränkt (Mittelwert 1,3 versus 1,7; p-value 0,03).

Ein signifikanter Unterschied (p-Wert 0,02) zeigte sich ebenso in der Frage, wie sehr die Patienten durch die Behandlung mit dem Gerinnungshemmer in Bezug auf die Nahrungsmittelauswahl eingeschränkt sind. Alle Patienten aus der Gruppe 1 beantworteten diese Frage mit „überhaupt nicht“, die Patienten der Gruppe 2 antworteten im Durchschnitt mit „ein wenig“ (Mittelwert 2,0).

Die Behandlung mit dem Gerinnungshemmer wirkt sich in der Gruppe 2 (Mittelwert 2,2) stärker auf den Alltag insgesamt aus, als in der Gruppe 1 (Mittelwert 1,3). P-value lag hier bei 0,046.

Im Gegensatz dazu empfanden die Patienten der Gruppe 2 ihre Therapie als weniger schmerzhaft (Mittelwert 1,1 versus 2,1; p-Wert 0,01). Weiters glauben sie, den medizinischen Grund ihrer Therapie besser verstanden zu haben als die Patienten der Gruppe 1 (Mittelwert 7,0 versus 5,9; p-Wert 0,02).

In Tabelle 16 (Gruppe 1) und Tabelle 17 (Gruppe 2) sind die Häufigkeiten der gewählten Antwortmöglichkeiten im TSQM, sowie die Mittelwerte und Standardabweichungen ersichtlich.

Da der TSQM im Gegensatz zum DASS kein speziell auf Antikoagulantien ausgelegter Fragebogen ist, war die Frage 2 („Wie zufrieden/unzufrieden sind sie damit, wie das Medikament ihre Beschwerden lindert?“) von unseren Studienpatienten nicht zu beantworten und wurde gestrichen.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Durchschnittswerten waren im TSQM bei den Fragen 3, 5, 6 und 11 zu finden (Tabelle 18).

Frage	Antwortmöglichkeiten								Mittelwert	Standardabweichung
	0	1	2	3	4	5	6	7		
1	-	0	0	0	1	0	0	19	6,9	0,7
3	-	0	0	0	0	0	0	20	7,0	0,0
4	11	9	-	-	-	-	-	-	0,5	0,5
5	-	0	0	0	0	9	-	-	5,0	0,0
6	-	0	0	1	0	8	-	-	4,8	0,7
7	-	0	0	0	0	9	-	-	5,0	0,0
8	-	2	0	0	0	7	-	-	4,1	1,8
9	-	1	1	0	0	2	0	16	6,3	1,7
10	-	0	0	0	1	1	0	18	6,8	0,8
11	-	0	1	0	2	1	1	15	6,3	1,4
12	-	0	0	1	2	17	-	-	4,8	0,5
13	-	0	0	0	5	15	-	-	4,8	0,4
14	-	0	0	0	1	3	2	14	6,5	1,0

Tabelle 16: Antworthäufigkeiten - TSQM - Gruppe 1

Frage	Antwortmöglichkeiten								Mittelwert	Standardabweichung
	0	1	2	3	4	5	6	7		
1	-	0	0	0	0	0	0	20	7,0	0,0
3	-	0	0	0	4	1	2	13	6,2	1,2
4	13	7	-	-	-	-	-	-	0,4	0,5
5	-	5	1	0	0	1	-	-	1,7	1,5
6	-	2	2	0	1	2	-	-	2,9	1,8
7	-	0	0	0	0	7	-	-	5,0	0,0
8	-	1	2	1	1	2	-	-	3,1	1,6
9	-	0	0	0	0	0	0	20	7,0	0,0
10	-	0	0	0	0	0	0	20	7,0	0,0
11	-	0	0	0	0	0	0	20	7,0	0,0
12	-	0	0	1	2	17	-	-	4,8	0,5
13	-	0	0	2	4	14	-	-	4,6	0,7
14	-	0	0	0	0	1	5	14	6,7	0,6

Tabelle 17: Antworthäufigkeiten - TSQM - Gruppe 2

Frage	Gruppe 1 (mean±SD)	Gruppe 2 (mean±SD)	p-value
3	7,0±0,0	6,2±1,2	0,01
5	5,0±0,0	1,7±1,5	0,001
6	4,8±0,7	2,9±1,8	0,01
11	6,3±1,4	7,0±0,0	0,04

Tabelle 18: Signifikante Unterschiede - TSQM

Im Durchschnitt sind die Patienten aus der Gruppe 1 damit, wie lange es dauert, bis das Medikament anfängt zu wirken, zufriedener als Patienten der Vergleichsgruppe (Mittelwert 7,0 versus 6,2; p-Wert 0,01).

Insgesamt gaben 9 Patienten aus der NMH Gruppe und 7 Patienten aus der OAK Gruppe an, Nebenwirkungen durch den Gerinnungshemmer zu verspüren. Signifikante Unterschiede ergaben sich allerdings im Bezug auf deren Auswirkungen. Im Vergleich zu den oral antikoagulierten Patienten machten die Nebenwirkungen den NMH Patienten nicht nur deutlich weniger zu schaffen (Mittelwert Gruppe 1: 5,0 versus Mittelwert Gruppe 2: 1,7; p-Wert 0,001), sondern auch die Beeinträchtigung des körperlichen Zustands und wie sie im Alltag zurechtkamen, war in der Gruppe 1 geringer (Mittelwert Gruppe 1: 4,8 versus Mittelwert Gruppe 2: 2,9; p-Wert 0,01).

Hinsichtlich der Anwenderfreundlichkeit ließ sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied feststellen (p-Wert 0,04): Alle Patienten aus der Gruppe 2 waren der Meinung, dass ihr Gerinnungshemmer wie verschrieben sehr einfach und bequem anzuwenden ist (Mittelwert 7,0). Die Teilnehmer der NMH Gruppe beantworteten diese Frage im Mittel mit 6,3.

#### **6.4 Diskussion**

Das Hauptargument gegen die Verordnung einer Therapie mit niedermolekularen Heparinen stellt die Notwendigkeit der täglichen subcutanen Applikationen und die damit verbundenen möglichen Belastungen für die Patienten dar. Ob die erforderlichen Selbstinjektionen tatsächlich eine derart negative Auswirkung auf die Patienten haben bzw. ob deren Lebensqualität im Vergleich zu oral antikoagulierten Patienten schlechter ist, wurde jedoch bisher nicht untersucht.

Die Ergebnisse aus unserer Studie zeigen, dass die Therapie mit einem niedermolekularen Heparin im Vergleich zur oralen Antikoagulation unter Selbstmessung für den Patienten zwar schmerzhafter und unbequemer in der Anwendung ist, dafür jedoch in anderen Bereichen Vorteile bietet.

So waren Patienten, die mit einem NMH therapiert wurden, durch die Möglichkeit Blutungen und blaue Flecken zu bekommen, statistisch signifikant weniger in

ihrem Alltag, insbesondere bei körperlichen Aktivitäten wie zum Beispiel Sport, Haus- bzw. Gartenarbeiten eingeschränkt.

Auch bei der Inanspruchnahme notwendiger ärztlicher Betreuung waren Patienten unter NMH Therapie durch mögliche Blutungen und blaue Flecken in einem geringeren Ausmaß eingeschränkt als oral antikoagulierte Patienten. Eine mögliche Ursache für diesen signifikanten Unterschied ist darin zu sehen, dass größere Eingriffe unter einer Antikoagulation nicht durchgeführt werden können und der Gerinnungshemmer vorübergehend abgesetzt werden muss. Für oral antikoagulierte Patienten bedeutet dies ein mehrtägiges Procedere mit einer (je nach Thromboembolierisiko) überbrückenden Gabe eines NMH-Präparates („bridging“) und einer nach dem Eingriff folgenden Phase der Wiedereinstellung auf den INR-Zielwert. Überdies kann es, durch die relativ lange Dauer bis zur Verbesserung der Gerinnungslage auch zu Verzögerungen von notwendigen Operationen kommen. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit und dem schnellen Wirkungseintritt ist dies bei NMH unkomplizierter und bedeutet für den Patienten deshalb weniger Aufwand und Belastung.

Die Tatsache des sofortigen Wirkungseintrittes der niedermolekularen Heparine ohne die Notwendigkeit von Gerinnungskontrollen spiegelte sich auch in der Zufriedenheit der Patienten, wie lange es dauert bis das Medikament zu wirken beginnt, wieder. Alle 20 Patienten der NMH Gruppe beantworteten diese Frage mit „sehr zufrieden“ (Mittelwert = 7,0). Da die Einstellungsphase der oralen Antikoagulation, d.h. bis der Ziel-INR erreicht ist, unter Umständen einige Zeit dauern kann, beantworteten die Patienten aus der OAK Gruppe diese Frage im Durchschnitt mit 6,2 („ziemlich zufrieden“).

Da Lebensmittel keinen Einfluss auf die Wirkung von niedermolekularen Heparinen nehmen, fühlte sich auch kein Patient aus der NMH Gruppe in seiner Nahrungsmittelauswahl eingeschränkt. Vitamin K hältige Nahrungsmittel beeinflussen jedoch die Wirkung der Cumarine, weshalb der Verzehr dieser Lebensmittel auf einem relativ konstanten Niveau gehalten werden soll. Die damit verbundenen Änderungen der Ernährungsgewohnheiten empfanden die oral antikoagulierten Patienten im Mittel als „ein wenig“ einschränkend.

Die negativen Auswirkungen durch die verspürten Nebenwirkungen ergaben einen weiteren signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Den Patienten aus der OAK Gruppe machten die unerwünschten Arzneimittelwirkungen stärker zu schaffen. Auch in ihrem physischen Gesundheitszustand füllten sie sich stärker beeinträchtigt als die Patienten unter NMH Therapie.

Wie bereits erwähnt, ergaben die Auswertungen unserer Daten, dass die Therapie mit einem niedermolekularen Heparin im Vergleich zur Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten zwar schmerzhafter ist, jedoch in einem weitaus geringeren Maß als bisher vermutlich angenommen wurde. Auf der siebenstufigen Bewertungsskala antwortete lediglich ein Patient, dass die Therapie mit NMH „sehr schmerzhaft“ sei. Die Hälfte der NMH Patienten empfand die Therapie sogar als „überhaupt nicht schmerzhaft“, die restlichen neun Patienten antworteten mit „ein wenig“ bis „mäßig“ schmerzhaft. Im Durchschnitt ergab sich daraus ein Wert von 2,1. Oral antikoagulierte Patienten antworteten im Vergleich dazu im Mittel mit 1,1.

Der signifikante Unterschied im Hinblick auf die Bequemlichkeit der Anwendung des Gerinnungshemmers war zu erwarten, da die orale Einnahme eines Medikamentes einfacher und bequemer als eine Injektion ist. Doch auch hier war die Signifikanz (p-value 0,4) geringer als vermutet, obwohl das Patientenkollektiv der NMH Gruppe ein relativ hohes Durchschnittsalter (61 Jahre; 50% > 60 Jahre) hatte und eine Injektion für ältere Patienten im Vergleich zu jüngeren eine größere motorische Herausforderung darstellt. Trotzdem waren 75% der Patienten der Ansicht, dass die Anwendung „sehr einfach und bequem“ ist.

Die Tatsache, dass die Patienten aus der OAK Gruppe der Meinung waren, den medizinischen Grund der Therapie besser verstanden zu haben, ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass diese Patienten, um das Gerinnungsselbstmanagement anwenden zu können eine intensive Schulung, welche auch eine umfangreiche Aufklärung über ihre Erkrankung und der Behandlung beinhaltet, absolvieren müssen.

In der Bewertung darüber, wie sehr sich die Behandlung mit dem jeweiligen Gerinnungshemmer insgesamt auf den Alltag auswirkte, erzielte wiederum die NMH Gruppe ein besseres Ergebnis (Durchschnittswert 1,3 = „überhaupt nicht“) als die OAK Gruppe (Durchschnittswert 2,2 = „ein wenig“).

Die Unterschiede in Bezug auf die Belastungen, sowie den Zeitaufwand durch die täglichen bzw. gelegentlichen Aufgaben erreichten keine statistische Signifikanz. Auch die Fragen in Hinblick auf die positiven Auswirkungen des Gerinnungshemmers bzw. wie sehr sich die Patienten durch die Therapie beruhigt fühlten, sowie die allgemeine Zufriedenheit mit dem Medikament ergaben in beiden Gruppen ähnliche Ergebnisse.

Basierend auf den Ergebnissen unserer Studie kann zusammengefasst gesagt werden, dass die Nachteile der höheren Schmerzhaftigkeit und die unbequemere Anwendbarkeit der NMH Therapie den Vorteilen von geringeren Einschränkungen, sowie des rascheren Wirkungseintrittes und geringeren physischen und psychischen Auswirkungen der Nebenwirkungen gegenüberstehen.

Wir folgern daraus, dass in der Zusammenschau unserer Ergebnisse Patienten unter einer Therapie mit NMH keine schlechtere Lebensqualität aufweisen, als oral antikoagulierte Patienten unter Selbstmessung.

## 7 Literaturverzeichnis

- 1 **Arasteh K, Baenkler HW, Bieber C, Brandt R, Chatterjee T, Dill T, et al.** Duale Reihe Innere Medizin. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2. Auflage 2009: S.1267ff
- 2 **Barthels M, Von Depka M.** Das Gerinnungskompandium. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG; 1. Auflage 2003: S.48ff
- 3 **Horn F, Moc I, Schneider N, Grillhösl C, Berghold S, Lindenmeier G.** Biochemie des Menschen. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG; 3. Auflage 2005: S.520ff
- 4 **Klinke R, Silbernagl S.** Lehrbuch der Physiologie. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG; 4. Auflage 2003: S.209ff
- 5 **Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R.** Duale Reihe Biochemie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2. Auflage 2008: S.736
- 6 **Löffler G.** Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag ; 6. Auflage 2004: S.550ff
- 7 **Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K.** Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. München, Jena: Urban und Fischer; 9. Auflage 2005: S.526
- 8 **Barthels M, Von Depka M.** Das Gerinnungskompandium. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG; 1. Auflage 2003: S.64ff
- 9 **Herold G. und Mitarbeiter.** Innere Medizin. Köln 2010: 124ff
- 10 **Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K.** Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. München, Jena: Urban und Fischer; 9. Auflage 2005: S.537ff
- 11 **Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K.** Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. München, Jena: Urban und Fischer; 9. Auflage 2005: S.531ff
- 12 **Herdegen T. und Mitarbeiter.** Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 1. Auflage 2008: S.117ff
- 13 **Lemmer B, Brune K.** Pharmakotherapie, Klinische Pharmakologie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 13. Auflage 2007: S.109ff
- 14 **Lüllmann H, Mohr K, Wehling M.** Pharmakologie und Toxikologie. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 15. Auflage 2003: S.180f
- 15 **Herold G. und Mitarbeiter.** Innere Medizin. Köln 2010: S.792ff
- 16 **MEDIS.** Arzneimittelindex der Kages. Kages Intranet (Accessed April 28, 2011)
- 17 **Patientenschulung** – Österreichische Arbeitsgruppe für das Selbstmanagement der oralen Antikoagulation. © ÖASA 2010

- <sup>18</sup> **Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators.** Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 Sep 17;361(12):1139-51
- <sup>19</sup> **Boehringer Ingelheim.** Breakthrough therapy PRADAXA® (dabigatran etexilate) first drug in 50 years to gain approval for stroke prevention in atrial fibrillation in EU. 2011 Available at: [http://www.boehringer-ingelheim.com/news/news\\_releases/press\\_releases/2011/04\\_aug\\_2011\\_dabigatranetexilate.html](http://www.boehringer-ingelheim.com/news/news_releases/press_releases/2011/04_aug_2011_dabigatranetexilate.html). Accessed August 28, 2011.
- <sup>20</sup> **Bayer Health Care. Presse-Information.** Bayer beantragt EU-Zulassung für Rivaroxaban zur Schlaganfall-Prävention bei Patienten mit Vorhofflimmern sowie zur Behandlung tiefer Venenthrombosen. 2011. Available at: <http://www.presse.bayer.de/baynews/baynews.nsf/id/Bayer-beantragt-EU-Zulassung-Rivaroxaban-Schlaganfall-Prävention-Patienten-Vorhofflimmern-sowie>. Accessed August 28, 2011.
- <sup>21</sup> **EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al.** Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010 Dec 23;363(26):2499-510.
- <sup>22</sup> **Minar E.** Zeitschrift für Gefäßmedizin 2010. 7(4), 18-19. Available at: <http://www.kup.at/kup/pdf/9504.pdf>. Accessed August 28, 2011
- <sup>23</sup> **Pschyrembel** Klinisches Wörterbuch. Berlin, New York: Walter de Gruyter; 259. Auflage 2002: S.1656
- <sup>24</sup> **Böcker W, Denk H, Heitz P.** Pathologie. München, Jena: Urban und Fischer; 3. Auflage 2004: S.230ff
- <sup>25</sup> **Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL.** *Harrisons Innere Medizin.* Berlin: AWB Wissensverlag; 17. Auflage 2008: S.913ff
- <sup>26</sup> **Vorlesung Univ.-Prof. Dr. Ernst Pilger:** Venöse Thromboembolien, Modul 26, SS 2010
- <sup>27</sup> **White RH.** The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003 Jun 17;107(23 Suppl 1):I4-8.
- <sup>28</sup> **Heit JA.** Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost.* 2005 Aug;3(8):1611-7.
- <sup>29</sup> **Pötzsch B, Madlener K und Mitarbeiter.** Hämostaseologie Grundlagen, Diagnostik und Therapie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag; 2. Auflage 2010: S. 392ff
- <sup>30</sup> **Herold G. und Mitarbeiter.** *Innere Medizin.* Köln 2010: S.785ff
- <sup>31</sup> **Rosendaal FR, VAN Hylckama Vlieg A, Doggen CJ.** Venous thrombosis in the elderly. *J Thromb Haemost.* 2007 Jul;5 Suppl 1:310-7.
- <sup>32</sup> **Gary T, Hafner F, Froehlich H, Stojakovic T, Scharnagl H, Pilger E, Brodmann M.** High factor VIII activity, high plasminogen activator inhibitor 1 antigen levels and low factor XII activity contribute to a thrombophilic tendency in elderly venous thromboembolism patients. *Acta Haematol.* 2010;124(4):214-7. Epub 2010 Nov 12.

- 33 **Rosendaal FR.** Venous Thrombosis: The Role of Genes, Environment, and Behavior. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2005:1-12.
- 34 **Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP.** A Prospektive Study of Venous Thromboembolism after Major Trauma. *N Engl J Med* 1994; 331: 1601-1606
- 35 **Healy B, Levin E, Perrin K, Weatherall M, Beasley R.** Prolonged work- and computer-related seated immobility and risk of venous thromboembolism. *JRSM* 2010; 103:447-454
- 36 **Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C, Hirschl M, Minar E, Wagner O, Heinze G, Kyrle PA.** Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 2008 Aug 11;168(15):1678-83.
- 37 **Stein PD, Beemath E, Olson RE.** Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med.* 2005 Sep;118(9):978-80.
- 38 **Noble S, Pasi J.** Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer,* 2010 Apr 13;102 Suppl 1:S2-9.
- 39 **Coleman R, MacCallum P.** Treatment and secondary prevention of venous thromboembolism in cancer. *Br J Cancer.* 2010 Apr 13;102 Suppl 1:S17-23.
- 40 **Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al.** Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003 Jul 10;349(2):146-53.
- 41 **Pötzsch B, Madlener K, und Mitarbeiter.** Hämostaseologie Grundlagen, Diagnostik und Therapie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag 2010. 2. Auflage: S.421ff
- 42 **James AH.** Venous thromboembolism in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009 Mar;29(3):326-31.
- 43 **Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ.** Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost.* 2008 Apr;6(4):632-7. Epub 2008 Jan 31.
- 44 **Chan WS, Spencer FA, Ginsbergm JS.** Anatomic distribution of deep vein thrombosis in pregnancy. *CMAJ.* 2010 Apr 20;182(7):657-60. Epub 2010 Mar 29.
- 45 **Herold G. und Mitarbeiter.** Innere Medizin. Köln 2010: S.791
- 46 **Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Schneider B, et al.** High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000 Aug 17;343(7):457-62.
- 47 **Pötzsch B, Madlener K, und Mitarbeiter.** Hämostaseologie Grundlagen, Diagnostik und Therapie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag; 2. Auflage 2010: S. 395ff
- 48 **Ludwig M, Kania U, Schild H.** Angiologie in Klinik und Praxis. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 1. Auflage 1998: S.178ff

- 49 **Pötzsch B, Madlener K, und Mitarbeiter.** Hämostaseologie Grundlagen, Diagnostik und Therapie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag; 2. Auflage 2010: S. 430ff
- 50 **Somarouthu B, Abbara S, Kalva SP.** Diagnosing deep vein thrombosis. Postgrad Med. 2010 Mar;122(2):66-73.
- 51 **Kemkes-Matthes B, Oehler G. und Mitarbeiter.** Blutgerinnung und Thrombose. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 3. Auflage 2001: S.76
- 52 **Kahn SR.** The post-thrombotic syndrome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010;2010:216-20.
- 53 **Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K.** Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. München, Jena: Urban und Fischer; 9. Auflage 2005: S.550f
- 54 **Pschyrembel** Klinisches Wörterbuch. Berlin, New York: Walter de Gruyter; 259. Auflage 2002: S.436
- 55 **Herold G. und Mitarbeiter.** Innere Medizin. Köln 2010: S.800ff
- 56 **Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al.** Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2008 Sep;29(18):2276-315. Epub 2008 Aug 30.
- 57 **Reiser M, Kuhn FP, Debus Jürgen.** Duale Reihe – Radiologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2. Auflage 2006: S.220f
- 58 **Pschyrembel** Klinisches Wörterbuch. Berlin, New York: Walter de Gruyter; 259. Auflage 2002: S1657
- 59 **Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW.** Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008 Jun;133(6 Suppl):381S-453S.
- 60 **Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V (AWMF).** Prophylaxe der venösen Thromboembolie. 2009 Available at: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/003-001.html>. Accessed July 26, 2011.
- 61 **Deutsche Gesellschaft für Angiologie.** Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. Available at: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/065-002\\_S2\\_Diagnostik\\_und\\_Therapie\\_der\\_Venenthrombose\\_und\\_der\\_Lungenembolie\\_06-2010\\_06-2015.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002_S2_Diagnostik_und_Therapie_der_Venenthrombose_und_der_Lungenembolie_06-2010_06-2015.pdf). Accessed August 8, 2011.
- 62 **Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ; American College of Chest Physicians.** Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008 Jun;133(6 Suppl):454S-545S.
- 63 **Herold G. und Mitarbeiter.** Innere Medizin. Köln 2010: S.154

- 64 **Erdmann E.** Klinische Kardiologie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 7. Auflage 2009: S.421f
- 65 **Salem DN, O'Gara PT, Madias C, Pauker SG; American College of Chest Physicians.** Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008 Jun;133(6 Suppl):593S-629S.
- 66 **Herold G. und Mitarbeiter.** Innere Medizin. Köln 2010: S.278
- 67 **Erdmann E.** Klinische Kardiologie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 7. Auflage 2009: S.101
- 68 **European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al.** Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2010 Oct;31(19):2369-429. Epub 2010 Aug 29.
- 69 **International Self-Monitoring Association Of Oral Anticoagulated Patients.** Available at: <http://www.ismaap.org/>. Accessed August 22, 2011.
- 70 **CoaguCheck – Roche Diagnostics.** Available at: <http://www.coaguheck.com/de/?target=/de/professionals>. Accessed August 19, 2011
- 71 **Österreichische Arbeitsgruppe für das Selbstmanagement der oralen Antikoagulation.** Available at: <http://www.oeasa.at>. Accessed August 19, 2011.
- 72 **Koertke H, Minami K, Boethig D, Breyman T, Seifert T, Wagner O, et al.** INR self-management permits lower anticoagulation levels after mechanical heart valve replacement. Circulation. 2003 Sep 9;108 Suppl 1:II75-8.
- 73 **Gadisseur AP, Kaptein AA, Breukink-Engbers WG, van der Meer FJ, Rosendaal FR.** Patient self-management of oral anticoagulant care vs. management by specialized anticoagulation clinics: positive effects on quality of life. J Thromb Haemost. 2004 Apr;2(4):584-91.
- 74 **Samsa G, Matchar DB, Dolor RJ, Wiklund I, Hedner E, Wygant G, et al.** A new instrument for measuring anticoagulation-related quality of life: development and preliminary validation. Health Qual Life Outcomes. 2004 May 6;2:22.
- 75 **Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, et al.** Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. Health Qual Life Outcomes. 2004; 2:12.

## 8 Anhang

### 8.1 DUKE ANTICOAGULATION SATISFACTION SCALE (DASS) Austria

#### Fragebogen zur Zufriedenheit mit dem Gerinnungshemmer

Wir würden gerne wissen, wie sich die Behandlung mit Ihrem Gerinnungshemmer auf Sie auswirkt und was Sie über Ihre Behandlung wissen und davon halten. Bitte kreuzen Sie die Antworten an, die am ehesten auf Ihre Situation zutrifft. Wenn eine Frage nicht auf Sie zutrifft, kreuzen Sie bitte „Überhaupt nicht“ an.

Zu allen Fragen gibt es 7 Antwortmöglichkeiten:

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Überhaupt nicht	Ein wenig	Etwas	Mäßig	Ziemlich	Erheblich	Sehr
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)

Wenn Sie mit Gerinnungshemmern behandelt werden, neigen Sie zu Blutungen oder bekommen leichter blaue Flecken. Daher schränken Sie möglicherweise Ihre Aktivitäten ein. Einschränken heißt, dass Sie das Ausmaß der Aktivität reduzieren oder sie überhaupt nicht mehr ausüben.

1. Wie sehr schränkt Sie die Möglichkeit, Blutungen oder blaue Flecken zu bekommen, bei der Ausübung körperlicher Aktivitäten ein (zum Beispiel Hausarbeit, Gartenarbeit, Tanzen, Sport oder andere Dinge, die Sie normalerweise tun würden)?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Überhaupt nicht	Ein wenig	Etwas	Mäßig	Ziemlich	Erheblich	Sehr

2. Wie sehr schränkt Sie die Möglichkeit, Blutungen oder blaue Flecken zu bekommen, bei Reisen und kürzeren Fahrten ein?

Überhaupt nicht     Ein wenig     Etwas     Mäßig     Ziemlich     Erheblich     Sehr

3. Wie sehr schränkt Sie die Möglichkeit, Blutungen oder blaue Flecken zu bekommen, bei der Inanspruchnahme notwendiger ärztlicher Betreuung ein (zum Beispiel beim Zahnarzt, Chiropraktiker oder Arzt Ihrer Wahl)?

Überhaupt nicht     Ein wenig     Etwas     Mäßig     Ziemlich     Erheblich     Sehr

4. Wie sehr schränkt die Möglichkeit, Blutungen oder blaue Flecken zu bekommen, Ihre Fähigkeit ein, bezahlter Arbeit nachzugehen?

Überhaupt nicht     Ein wenig     Etwas     Mäßig     Ziemlich     Erheblich     Sehr

5. Wie sehr wirkt sich die Möglichkeit, Blutungen oder blaue Flecken zu bekommen, auf Ihren Alltag insgesamt aus?

Überhaupt nicht     Ein wenig     Etwas     Mäßig     Ziemlich     Erheblich     Sehr

**Eine Behandlung mit Gerinnungshemmern bedeutet möglicherweise auch, einige Ihrer anderen Gewohnheiten zu ändern.**

6. Wie sehr schränkt die Behandlung mit Gerinnungshemmern Ihre Nahrungsmittelauswahl (Nahrungsmittel und Getränke, die Sie normalerweise konsumieren) ein?

Überhaupt nicht     Ein wenig     Etwas     Mäßig     Ziemlich     Erheblich     Sehr

7. Wie sehr schränkt die Behandlung mit Gerinnungshemmern Sie beim Konsum alkoholischer Getränke ein, die Sie vielleicht gerne trinken würden?

Überhaupt nicht       Ein wenig       Etwas       Mäßig       Ziemlich       Erheblich       Sehr

8. Wie sehr schränkt die Behandlung mit Gerinnungshemmern die Einnahme von rezeptfreien Medikamenten ein, die Sie vielleicht gerne nehmen würden (zum Beispiel Aspirin, Ibuprofen, Vitamine)?

Überhaupt nicht       Ein wenig       Etwas       Mäßig       Ziemlich       Erheblich       Sehr

9. Wie sehr wirkt sich die Behandlung mit Gerinnungshemmern auf Ihren Alltag insgesamt aus?

Überhaupt nicht       Ein wenig       Etwas       Mäßig       Ziemlich       Erheblich       Sehr

**Bei der Behandlung mit Gerinnungshemmern sind viele Dinge zu tun. Manche davon täglich, manche weniger häufig.  
Zu den täglichen Aufgaben gehören etwa: daran zu denken, Ihre Medizin zu einer bestimmten Zeit einzunehmen, sich ausgewogen zu ernähren, blaue Flecken und Blutungen zu vermeiden usw.  
Zu den gelegentlichen Aufgaben gehören etwa: für Blutuntersuchungen in das Krankenhaus zu fahren, bei Blutungen oder anderen wichtigen Vorkommnissen das Krankenhaus zu kontaktieren usw.**

10. Wie störend (umständlich) sind die täglichen Aufgaben bei einer Behandlung mit Gerinnungshemmern?

Überhaupt nicht       Ein wenig       Etwas       Mäßig       Ziemlich       Erheblich       Sehr

11. Wie störend (umständlich) sind die gelegentlichen Aufgaben bei einer Behandlung mit Gerinnungshemmern?

Überhaupt nicht     Ein wenig     Etwas     Mäßig     Ziemlich     Erheblich     Sehr

**Bei der Beantwortung folgender Fragen denken sie bitte an die Behandlung mit Gerinnungshemmern insgesamt (d.h. sowohl die täglichen als auch die gelegentlichen Aufgaben).**

12. Wie kompliziert finden Sie Ihre Behandlung mit Gerinnungshemmern?

Überhaupt nicht     Ein wenig     Etwas     Mäßig     Ziemlich     Erheblich     Sehr

13. Wie zeitaufwendig finden Sie Ihre Behandlung mit Gerinnungshemmern?

Überhaupt nicht     Ein wenig     Etwas     Mäßig     Ziemlich     Erheblich     Sehr

14. Wie frustrierend finden Sie Ihre Behandlung mit Gerinnungshemmern?

Überhaupt nicht     Ein wenig     Etwas     Mäßig     Ziemlich     Erheblich     Sehr

15. Wie schmerzhaft finden Sie Ihre Behandlung mit Gerinnungshemmern?

Überhaupt nicht     Ein wenig     Etwas     Mäßig     Ziemlich     Erheblich     Sehr

16. Wie belastend finden Sie Ihre Behandlung mit Gerinnungshemmern insgesamt?

Überhaupt Ein wenig Etwas Mäßig Ziemlich Erheblich Sehr  
nicht

17. Wie zuversichtlich sind sie insgesamt, dass Sie mit Ihrer Behandlung mit Gerinnungshemmern zurechtkommen?

Überhaupt Ein wenig Etwas Mäßig Ziemlich Erheblich Sehr  
nicht

**Bei den letzten Fragen geht es darum, wie viel Sie über Ihre Behandlung mit Gerinnungshemmern wissen und was Sie davon halten.**

18. Wie gut glauben Sie, den medizinischen Grund für Ihre Behandlung mit Gerinnungshemmern zu verstehen?

Überhaupt Ein wenig Etwas Mäßig Ziemlich Erheblich Sehr  
nicht

19. Wie sehr fühlen Sie sich durch Ihre Behandlung mit Gerinnungshemmern beruhigt?

Überhaupt Ein wenig Etwas Mäßig Ziemlich Erheblich Sehr  
nicht

20. Wie sehr hat sich die Behandlung mit Gerinnungshemmern insgesamt negativ auf Ihr Leben ausgewirkt?

Überhaupt Ein wenig Etwas Mäßig Ziemlich Erheblich Sehr  
nicht

**21.** Wie sehr sind Sie über Blutungen und blaue Flecken besorgt?

Überhaupt nicht     Ein wenig     Etwas     Mäßig     Ziemlich     Erheblich     Sehr

**22.** Wie sehr hat sich die Behandlung mit Gerinnungshemmern insgesamt positiv auf Ihr Leben ausgewirkt?

Überhaupt nicht     Ein wenig     Etwas     Mäßig     Ziemlich     Erheblich     Sehr

**23.** Wie zufrieden sind Sie insgesamt mit Ihrer Behandlung mit Gerinnungshemmern?

Überhaupt nicht     Ein wenig     Etwas     Mäßig     Ziemlich     Erheblich     Sehr

**24.** Im Vergleich zu anderen Therapien, denen Sie sich unterzogen, wie schwierig ist es für Sie, mit Ihrer Behandlung mit Gerinnungshemmern zurechtzukommen?

Überhaupt nicht     Ein wenig     Etwas     Mäßig     Ziemlich     Erheblich     Sehr

**25.** Wie wahrscheinlich wäre es, dass Sie einer anderen Person mit Ihrer Erkrankung oder Ihren Beschwerden diese Form der Behandlung mit Gerinnungshemmern empfehlen?

Überhaupt nicht     Ein wenig     Etwas     Mäßig     Ziemlich     Erheblich     Sehr

## **8.2 TREATMENT SATISFACTION QUESTIONNAIRE FOR MEDICATION (TSQM) Version 1.4 Austria**

Fragebogen zur Zufriedenheit mit der medikamentösen Behandlung

**Bitte nehmen Sie sich einen Moment Zeit und überlegen Sie, wie zufrieden oder unzufrieden Sie mit dem Medikament sind, das Sie im Rahmen dieser klinischen Studie verwenden. Wir möchten gerne wissen, wie Sie die Wirksamkeit und die Nebenwirkungen des Medikamentes in den letzten zwei bis drei Wochen oder seit dem letzten Mal, als Sie es verwendeten, beurteilen und wie einfach und bequem es zu verwenden ist. Bitte kreuzen Sie bei jeder Frage die Antwort an, die Ihren eigenen Erfahrungen am besten entspricht.**

1. Wie zufrieden oder unzufrieden sind Sie mit der Eignung des Medikamentes zur Vorbeugung oder Behandlung Ihrer Erkrankung?

- Sehr unzufrieden (1)
- Ziemlich unzufrieden (2)
- Unzufrieden (3)
- Einigermaßen zufrieden (4)
- Zufrieden (5)
- Ziemlich zufrieden (6)
- Sehr zufrieden (7)

2. Wie zufrieden oder unzufrieden sind Sie damit, wie das Medikament Ihre Beschwerden lindert?

- Sehr unzufrieden (1)
- Ziemlich unzufrieden (2)
- Unzufrieden (3)
- Einigermaßen zufrieden (4)
- Zufrieden (5)
- Ziemlich zufrieden (6)
- Sehr zufrieden (7)

**3.** Wie zufrieden oder unzufrieden sind Sie damit wie lange es dauert, bis das Medikament anfängt zu wirken?

- Sehr unzufrieden (1)
- Ziemlich unzufrieden (2)
- Unzufrieden (3)
- Einigermaßen zufrieden (4)
- Zufrieden (5)
- Ziemlich zufrieden (6)
- Sehr zufrieden (7)

**4.** Verspüren Sie irgendwelche Nebenwirkungen, weil Sie dieses Medikament nehmen? Bitte berücksichtigen Sie auch sehr geringe oder leichte Nebenwirkungen.

- Ja (1)
- Nein (0) falls Nein, bitte mit Frage 9 weitermachen

**5.** Wie sehr machen Ihnen die Nebenwirkungen des Medikamentes zu schaffen, das Sie zur Behandlung Ihrer Erkrankung verwenden?

- Sehr (1)
- Ziemlich (2)
- Mäßig (3)
- Ein wenig (4)
- Überhaupt nicht (5)

**6.** Wie sehr beeinträchtigen die Nebenwirkungen Ihren körperlichen Gesundheitszustand und wie Sie im Alltag zurechtkommen (d.h. Ihre Kraft, Energie usw.)?

- Sehr (1)
- Ziemlich (2)
- Etwas (3)
- Sehr wenig (4)
- Überhaupt nicht (5)

**7.** Wie sehr wirken sich die Nebenwirkungen auf Ihren geistigen Zustand aus (d.h. auf die Fähigkeit, klar zu denken, wach zu bleiben usw.)?

- Sehr (1)
- Ziemlich (2)
- Etwas (3)
- Sehr wenig (4)
- Überhaupt nicht (5)

**8.** Wie sehr haben sich die Nebenwirkungen des Medikamentes auf Ihre allgemeine Zufriedenheit mit dem Medikament ausgewirkt?

- Sehr (1)
- Ziemlich (2)
- Etwas (3)
- Sehr wenig (4)
- Überhaupt nicht (5)

**9.** Wie einfach oder schwierig ist es, das Medikament in seiner derzeitigen Form zu verwenden?

- Sehr schwierig (1)
- Ziemlich schwierig (2)
- Schwierig (3)
- Es geht so (4)
- Einfach (5)
- Ziemlich einfach (6)
- Sehr einfach (7)

**10.** Wie einfach oder schwierig ist es, zu planen, wann Sie das Medikament jeweils verwenden?

- Sehr schwierig (1)
- Ziemlich schwierig (2)
- Schwierig (3)
- Es geht so (4)
- Einfach (5)
- Ziemlich einfach (6)
- Sehr einfach (7)

**11.** Wie einfach oder schwierig ist es, das Medikament wie verschrieben zu verwenden?

- Sehr schwierig und unbequem (1)
- Ziemlich schwierig und unbequem (2)
- Schwierig und unbequem (3)
- Es geht so (4)
- Einfach und bequem (5)
- Ziemlich einfach und bequem (6)
- Sehr einfach und bequem (7)

**12.** Wie überzeugt sind Sie davon, dass es gut für Sie ist, dieses Medikament zu verwenden?

- Überhaupt nicht überzeugt (1)
- Nicht ganz überzeugt (2)
- Einigermaßen überzeugt (3)
- Ziemlich überzeugt (4)
- Sehr überzeugt (5)

**13.** Wie sicher sind Sie sich, dass die guten Seiten des Medikamentes die schlechten Seiten überwiegen?

- Überhaupt nicht sicher (1)
- Nicht ganz sicher (2)
- Einigermaßen sicher (3)
- Ziemlich sicher (4)
- Sehr sicher (5)

**14.** Wie zufrieden oder unzufrieden sind Sie insgesamt gesehen mit diesem Medikament?

- Sehr unzufrieden (1)
- Ziemlich unzufrieden (2)
- Unzufrieden (3)
- Einigermaßen zufrieden (4)
- Zufrieden (5)
- Ziemlich zufrieden (6)
- Sehr zufrieden (7)

# CURRICULUM VITAE

---

## Manuela DERLER

Mariatroster Straße 101B/4, 8043 Graz

manuela.derler@gmail.com

+43 664 91 83 410



### Persönliche Daten

Geburtsdatum	29. April 1986
Geburtsort	Graz
Staatsangehörigkeit	Österreich
Familienstand	ledig

### Ausbildung

1992 – 1996	Volksschule St. Stefan i.R.
1996 – 2000	Hauptschule St. Stefan i.R.
2000 – 2004	BORG Feldbach, Schwerpunkt Informatik
Juni 2004	Reifeprüfung mit ausgezeichnetem Erfolg
2004 – 2011	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz

### Famulaturen

3 Wochen, 2006	Unfallchirurgie, LKH-Univ. Klinikum Graz
3 Wochen, 2007	Allgemeinchirurgie, LKH-Univ. Klinikum Graz
2 Wochen, 2009	Innere Medizin, LKH Graz West
4 Wochen, 2009	Innere Medizin, Barmherzige Brüder Graz-Eggenberg
2 Wochen, 2009	Gynäkologie und Geburtshilfe, LKH Feldbach
2 Wochen, 2010	Anästhesie und Intensivmedizin, LKH Bruck/Mur

### **3. Studienabschnitt**

5 Wochen	Psychiatrie, LKH-Univ. Klinikum Graz
5 Wochen	Ordination MR Dr. Jörg Garzarolli, Hausmannstätten
10 Wochen	Anästhesie und Intensivmedizin, LKH Feldbach
10 Wochen	Innere Medizin, LKH Feldbach

### **Sprachen**

Englisch, gut in Wort und Schrift  
Latein, Schulkenntnisse

### **Sonstige Ausbildungen**

2002	Prüfung zur Rettungssanitäterin mit anschließender Tätigkeit als freiwillige Mitarbeiterin beim Roten Kreuz Feldbach
2008	Prüfung zur Lehrbeauftragten für Erste Hilfe