

Diplomarbeit

**Beeinflussung der Blutgerinnung zur Prophylaxe
und Therapie der tiefen Venenthrombose**

**Beschreibung und Beurteilung der leitliniengerechten
Anwendung von Antikoagulanzen und Fibrinolytika bei
Erwachsenen**

eingereicht von

Silvia Lanz-Schlager

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Otto Loewi Forschungszentrum, Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Mag. Dr.rer.nat. Petra Luschnig

Graz, 30.09.2021

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 30.09.2021

Silvia Lanz-Schlager eh.

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich mich bei meiner Diplomarbeitsbetreuerin Priv.-Doz. Mag. Dr.rer.nat. Petra Luschnig für die Themenfindung und die professionelle Unterstützung bei der Erstellung meiner Diplomarbeit bedanken.

Danken möchte ich auch meinen Freunden und Mitstudenten, die mich während meines Studiums begleitet und moralisch unterstützt haben.

Abschließend gilt mein besonderer Dank meiner Familie und Verwandten, vor allem aber meinen Eltern Renate und Kurt Lanz-Schlager, die mir das Medizinstudium erst ermöglicht und mich in allen meinen Entscheidungen bestärkt haben. Ebenso gebührt mein Dank meiner kleinen Schwester Melanie Lanz-Schlager.

Diese Arbeit widme ich meinen Großeltern Franz und Mathilde Reindl und meinen verstorbenen Großeltern Franz und Franziska Lanz-Schlager.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	3
Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungen und deren Erklärung	7
Abbildungsverzeichnis	10
Tabellenverzeichnis	12
Zusammenfassung.....	14
Abstract.....	16
1 Einleitung	18
1.1 Grundlagen.....	19
1.1.1 Hämostase.....	19
1.1.1.1 Primäre Hämostase.....	19
1.1.1.1.1 Thrombozytenanheftung.....	19
1.1.1.1.2 Thrombozytenaktivierung.....	20
1.1.1.1.2.1 Sekretion	20
1.1.1.1.2.2 Formveränderung	21
1.1.1.1.3 Thrombozytenaggregation	21
1.1.1.2 Sekundäre Hämostase	22
1.1.1.2.1 Aktivierungsphase	22
1.1.1.2.1.1 Exogene Aktivierung	23
1.1.1.2.1.2 Endogene Aktivierung	23
1.1.1.2.2 Koagulationsphase	24
1.1.1.2.3 Retraktionsphase.....	24
1.1.2 Hemmstoffe der Hämostase.....	25
1.1.3 Fibrinolyse.....	26
1.1.4 Hemmstoffe der Fibrinolyse	27
1.1.5 Krankheitsbild ›Tiefe Venenthrombose‹	27
1.1.5.1 Definition	27
1.1.5.2 Epidemiologie	27
1.1.5.3 Ätiologie/Risikofaktoren	28
1.1.5.3.1 Erworbene Faktoren	28
1.1.5.3.2 Angeborene Faktoren	29

1.1.5.4 Einteilung	31
1.1.5.4.1 Ort des Thrombus.....	31
1.1.5.4.2 Ausdehnungsweg des Thrombus.....	32
1.1.5.5 Pathophysiologie	32
1.1.5.5.1 Reduktion des Blutflusses.....	33
1.1.5.5.2 Wandverletzungen.....	33
1.1.5.5.3 Hyperkoagulation.....	33
1.1.5.6 Klinische Erscheinung	33
1.1.5.7 Diagnostik.....	34
1.1.5.7.1 Vorhersage der Wahrscheinlichkeit (Wells-, Constans-Score).....	34
1.1.5.7.2 Labor (D-Dimere).....	37
1.1.5.7.3 Bildgebung	38
1.1.5.7.3.1 Sonografie	38
1.1.5.7.3.2 Phlebografie	39
1.1.5.7.3.3 CT-, MR-Phlebografie	40
1.1.5.7.4 Algorithmus.....	40
1.1.5.7.5 Weitere Diagnostik.....	42
1.1.5.8 Komplikationen.....	42
2 Material und Methoden.....	44
2.1 Literaturrecherche	44
2.2 Datenanalyse	44
3 Ergebnisse	46
3.1 Pharmakoprophylaxe und -therapie	46
3.1.1 Wirkstoffe der Antikoagulation.....	46
3.1.1.1 Indirekte Hemmstoffe der Hämostase.....	47
3.1.1.1.1 ATIII-Aktivatoren.....	47
3.1.1.1.1.1 Unfraktioniertes Heparin.....	47
3.1.1.1.1.2 Niedermolekulares Heparin.....	54
3.1.1.1.1.3 Pentasaccharide.....	62
3.1.1.1.1.3.1 Fondaparinux	62
3.1.1.1.1.4 Heparinoide	66
3.1.1.1.1.4.1 Danaparoid.....	66
3.1.1.1.2 Cumarine.....	72
3.1.1.1.2.1 Phenprocoumon, Acenocoumarol, Warfarin	72
3.1.1.2 Direkte Hemmstoffe der Hämostase	78
3.1.1.2.1 Direkte FIIa-Hemmer	78
3.1.1.2.1.1 Argatroban.....	78

3.1.1.2.1.2 Dabigatran	81
3.1.1.2.2 Direkte FXa-Hemmer	85
3.1.1.2.2.1 Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban	85
3.1.2 Wirkstoffe der Fibrinolyse	92
3.1.2.1 Urokinase	93
3.1.3 Klinischer Einsatz von Antikoagulanzen in der Prophylaxe	97
3.1.4 Klinischer Einsatz von Antikoagulanzen und Fibrinolytika in der Therapie ..	102
4 Diskussion.....	105
Literaturverzeichnis	108

Abkürzungen und deren Erklärung

A2M	α ₂ -Makroglobulin
AAT	α ₁ -Antitrypsin
ACS	Acute coronary syndrom
ACT	Activated clotting time
ADP	Adenosindiphosphat
APC-Resistenz	Aktivierter Protein C-Resistenz
aPTT	Aktivierter partieller Thromboplastinzeit
ATIII	Antithrombin III
ATP	Adenosintriphosphat
bFGF	Basic fibroblast growth factor
Ca ²⁺	Calcium o. Faktor IV o. FIV
CFR	Case-fatality-rate
CT-Phlebografie	Computertomografie-Phlebografie
CYP2C9	Cytochrom P450 2C9
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
CYP3A5	Cytochrom P450 3A5
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
FI	Faktor I o. Fibrinogen
FII	Faktor II o. Prothrombin
FIIa	Aktivierter Faktor II o. Thrombin
FIII	Faktor III o. Tissue factor o. TF
FIX	Faktor IX
FIXa	Aktivierter Faktor IX
FV	Faktor V
FVa	Aktivierter Faktor V
FVII	Faktor VII
FVIIa	Aktivierter Faktor VII
FVIII	Faktor VIII
FVIIIa	Aktivierter Faktor VIII
FX	Faktor X
FXa	Aktivierter Faktor X

FXI.....	Faktor XI
FXIa.....	Aktivierter Faktor XI
FXII.....	Faktor XII
FXIIa.....	Aktivierter Faktor XII
FXIII.....	Faktor XIII
FXIIIa.....	Aktivierter Faktor XIII
GP Ib/IX.....	Glykoprotein Ib/IX
GP IIb/IIIa.....	Glykoprotein IIb/IIIa
HA Heparansulfat.....	High-affinity Heparansulfat
HAH.....	High-affinity-heparin
HIT II.....	Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II
HMWH.....	High molecular weight heparin
IE.....	Internationale Einheit
INR-Wert.....	International Normalized Ratio-Wert
KrCl.....	Kreatinin-Clearance
LA Heparansulfat.....	Low-affinity Heparansulfat
LAH.....	Low-affinity-heparin
LMWH.....	Low molecular weight heparin
MR-Phlebografie.....	Magnetresonanztomografie-Phlebografie
NMH.....	Niedermolekulares Heparin
NO.....	Stickstoffmonoxid
NSTEMI.....	Non-ST-segment elevation myocardial infarction
OR.....	Odds-Ratio
PAF.....	Platelet activating factor
PAI 1-4.....	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1-4
PAI-1.....	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1
PDGF.....	Platelet-derived growth factor
PF4.....	Plättchenfaktor 4
PGI ₂	Prostaglandin I ₂ o. Prostacyclin
P-gp.....	P-Glykoprotein
PL.....	Phospholipide
Protein Ca.....	Aktiviertes Protein C
PTS.....	Postthrombotisches Syndrom
rt-PA.....	Recombinant tissue plasminogen activator

STEMI ST-segment elevation myocardial infarction
TFPI Tissue factor pathway inhibitor
TGF- β Transforming growth factor β
t-PA Tissue plasminogen activator
TXA₂ Thromboxan A₂
TZ Thrombinzeit
UFH Unfraktioniertes Heparin
VEGF Vascular endothelial growth factor
VTE Venöse Thromboembolie
vWF Von-Willebrand-Faktor
 α_2 -AP α_2 -Antiplasmin

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1. Primäre Hämostase (modifiziert nach Abb. 7.14 in (11), Abb. 4.8 in (12)).....	22
Abb. 2. Sekundäre Hämostase (modifiziert nach Abb. 7.17 in (11), Abb. 4.9 in (12)).....	25
Abb. 3. Fibrinolyse (modifiziert nach Abb. 7.17 in (11), Abb. 4.10 in (12))	26
Abb. 4. Algorithmus der vermuteten TVT der unteren Extremität (modifiziert nach Fig. 5., 6., 7. in (3))	41
Abb. 5. Algorithmus der vermuteten TVT der oberen Extremität (modifiziert nach Fig. 9., 10. in (3))	42
Abb. 6. Prophylaktische/therapeutische Angriffspunkte der Antikoagulanzen (modifiziert nach Abb. 6.28 in (73), Abb. 14.1 in (75)).....	47
Abb. 7. Struktur der Pentasaccharideinheit der Heparine (modifiziert nach Fig. 2. in (76), Fig. 1. in (81)).....	49
Abb. 8. Outcomes der UFH/NMH-VTE-Therapie (modifiziert nach Outcomes in (98)).....	61
Abb. 9. Outcomes der UFH/NMH-proximalen TVT-Therapie (modifiziert nach Outcomes in (98)).....	61
Abb. 10. Struktur des Fondaparinux (modifiziert nach Fig. 1. in (100))	62
Abb. 11. Outcomes der NMH/Fondaparinux-Prophylaxe (modifiziert nach Outcomes in (102–107)).....	66
Abb. 12. Outcomes der NMH/Fondaparinux-Therapie (modifiziert nach Outcomes in (110)).....	66
Abb. 13. Outcomes der akuten HIT II-Prophylaxe/Therapie abhängig von der prophylaktischen/therapeutischen Dosis des Danaparoids (modifiziert nach Outcomes in (114,115)).....	71
Abb. 14. Struktur des Phenprocoumon (modifiziert nach Fig. 1. in (122))	72
Abb. 15. Struktur des Acenocoumarol (modifiziert nach Fig. 1. in (122))	73
Abb. 16. Struktur des Warfarin (modifiziert nach Fig. 1. in (122)).....	73
Abb. 17. Struktur des Argatroban (modifiziert nach Fig. 1. in (126)).....	78
Abb. 18. Outcomes der akuten HIT II-Prophylaxe/Therapie des Argatroban (modifiziert nach Outcomes in (127–129))	81

Abb. 19. Struktur des Dabigatran etexilat (modifiziert nach Figure 1. in (130))	82
Abb. 20. Struktur des Dabigatran (modifiziert nach Figure 1. in (130)).....	82
Abb. 21. Struktur des Rivaroxaban (modifiziert nach Abb. 36.9 in (16)).....	86
Abb. 22. Struktur des Apixaban (modifiziert nach Abb. 36.9 in (16)).....	86
Abb. 23. Struktur des Edoxaban (modifiziert nach Fig. 1. in (143))	86
Abb. 24. Outcomes der Cumarin/DOAK-VTE-Therapie (modifiziert nach Outcomes in (125)).....	92
Abb. 25. Therapeutischer Angriffspunkt des Fibrinolytikums Urokinase (modifiziert nach Abb. 14.4 in (75), Abb. 5.13 in (77)).....	93
Abb. 26. Outcomes der Fibrinolytika- + Antikoagulanzen-/Alleinige Antikoagulanzen-VTE-Therapie (modifiziert nach Outcomes in (160)).....	97
Abb. 27. Ablauf der Therapie (modifiziert nach Figure 1. in (4)).....	104

Tabellenverzeichnis

Tab. 1. Erworbene, angeborene Risikofaktoren (modifiziert nach Tab. 28.1 (60)).....	31
Tab. 2. Wells-Score (modifiziert nach Tab. 1. in (3), (69)).....	36
Tab. 3. Constans-Score (modifiziert nach Tab. 3. in (3), (70)).....	36
Tab. 4. Prophylaktische Dosierung von UFH (modifiziert nach Tab. 36.2 in (16))	53
Tab. 5. Therapeutische Dosierung von UFH (modifiziert nach Tab. 36.2 in (16))	53
Tab. 6. Prophylaktische Dosierung des NMH (modifiziert nach Tab. 6.93 in (73)).....	57
Tab. 7. Therapeutische Dosierung des NMH (modifiziert nach Tab. 36.9 in (16))	58
Tab. 8. Prophylaktische Dosierung des Fondaparinux (modifiziert nach Tab. 36.16 in (16)).....	63
Tab. 9. Therapeutische Dosierung des Fondaparinux (modifiziert nach Tab. 36.16 in (16)).....	64
Tab. 10. Prophylaktische Dosierung des Danaparoid (modifiziert nach Tab. 36.13 in (16)).....	68
Tab. 11. Therapeutische Dosierung des Danaparoid (modifiziert nach Tab. 36.13 in (16)).....	69
Tab. 12. Charakteristika der Heparine, des Pentasaccharids und des Heparinoids (modifiziert nach Tab. 6.90 in (73))	71
Tab. 13. Therapeutische Dosierung der Cumarine (modifiziert nach Tab. 36.23 in (16)).....	76
Tab. 14. Dosierung des Argatroban (modifiziert nach Table 2. in (9)).....	80
Tab. 15. Prophylaktische Dosierung des Dabigatran (modifiziert nach Tab. 36.27 in (16)).....	84
Tab. 16. Therapeutische Dosierung des Dabigatran (modifiziert nach Tab. 6.99 in (73)).....	84
Tab. 17. Prophylaktische Dosierung des Rivaroxaban, Apixaban (modifiziert nach Tab. 36.27 in (16)).....	88
Tab. 18. Therapeutische Dosierung des Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban (modifiziert nach Table 3. in (131)).....	89

Tab. 19. Therapeutische Dosierung der Urokinase (modifiziert nach Tab. 6.104 in (73)).....	95
Tab. 20. Padua-Score (modifiziert nach Table 1. in (5)).....	100
Tab. 21. Improve VTE-Score (modifiziert nach Table 1. in (5))	101
Tab. 22. Improve Bleeding-Score (modifiziert nach Table 1. in (5))	102

Zusammenfassung

Einleitung, Grundlagen:

Die tiefe Thrombose der Venen der Arme, der Beine und/oder des Beckens ist eine häufige Erkrankung in der Gesellschaft. Die Inzidenzrate liegt bei 45-117/100 000 Personenjahre. Die drei wichtigsten Komplikationen bzw. Ursachen für die erhöhte Morbidität und Mortalität sind (i) die Lungenembolie, (ii) das Wiederauftreten einer Thrombose innerhalb von 12 Monaten und (iii) das postthrombotische Syndrom (PTS). Um das Risiko für die Krankheit selbst und die Komplikationen zu senken, ist eine strukturierte Diagnostik und eine effektive sowie sichere Prophylaxe/Therapie notwendig. In dieser Arbeit werden die Möglichkeiten der antikoagulatorischen und fibrinolytischen Prophylaxe und/oder Therapie der tiefen Thrombosen in Österreich beschrieben und ihre Effektivität und Sicherheit erarbeitet.

Material, Methoden:

Es wurde eine Literaturrecherche durchgeführt, um die Beeinflussung der Blutgerinnung mittels Antikoagulanzen und Fibrinolytika für die Prophylaxe und/oder Therapie der tiefen Thrombosen der Arme, der Beine und/oder des Beckens, die in Österreich zugelassen und verfügbar sind, zu erheben und miteinander zu vergleichen.

Ergebnisse:

Im Bereich der Prophylaxe und/oder Therapie der tiefen Thrombosen wird durch Antikoagulanzen versucht die Hämostase zu unterbrechen und eventuell durch Fibrinolytika versucht den Thrombus aufzulösen. Dies kann im Rahmen der antikoagulatorischen Therapie entweder durch indirekte oder direkte Hemmer der Gerinnungskaskade erfolgen. Zu den indirekten Antikoagulanzen zählen die Heparine (Unfraktioniertes Heparin [UFH], Niedermolekulares Heparin [NMH]), Pentasaccharide (Fondaparinux), Heparinoide (Danaparoid) und Cumarine (Phenprocoumon, Acenocoumarol, Warfarin). Dem gegenüber stehen die direkten Antikoagulanzen. Wie ihr Name schon sagt wirken direkte aktivierte Faktor II (Thrombin o. FIIa)-Hemmer (Argatroban, Dabigatran) oder aktivierte Faktor X

(FXa)-Hemmer (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) direkt am FIIa oder FXa und hemmen dadurch die Hämostase. Um eine tiefe Thrombose aufzulösen gibt es in Österreich nur ein verfügbares und zugelassenes Fibrinolytikum nämlich die Urokinase.

Diskussion:

In den letzten Jahrzehnten wurde intensiv an den unterschiedlichen Wegen zur Prophylaxe und/oder Therapie der tiefen Thrombose geforscht. Es wurden dabei unterschiedliche Angriffspunkte für die Antikoagulanzen gefunden. Eine individuelle Auswahl entsprechend der Pharmakodynamik und der Pharmakokinetik im Hinblick auf die Effektivität und Sicherheit der einzelnen Wirkstoffe ist daher notwendig.

Abstract

Introduction, Basics:

Deep thrombosis of the veins of the arms, legs and/or pelvis is a common disease in society. The incidence rate is 45-117/100 000 person-years. The three most important complications and causes of the increased morbidity and mortality are (i) pulmonary embolism, (ii) recurrence of thrombosis within 12 months and (iii) post-thrombotic syndrome (PTS). In order to reduce the risk of the disease itself and its complications, structured diagnostics and effective as well as safe prophylaxis/therapy are necessary. This work covers the possibilities of anticoagulatory and fibrinolytic prophylaxis and/or therapy of deep thrombosis in Austria and elaborates on their effectiveness and safety.

Material, Methods:

A literature research was carried out in order to ascertain and compare the effects on blood coagulation of anticoagulants and fibrinolytics that are approved and available for the prophylaxis and therapy of deep thromboses of the arms, legs and/or the pelvis in Austria.

Results:

In the field of prophylaxis and/or therapy of deep thromboses, attempts are made to interrupt the hemostasis by means of anticoagulants and, if necessary, to try to dissolve the thrombus by means of fibrinolytics. As part of anticoagulant therapy, this can be done either by indirect or direct inhibitors. The indirect inhibitors include the heparins (high molecular weight heparin [HMWH], low molecular weight heparin [LMWH]), pentasaccharides (fondaparinux), heparinoids (danaparoid) and coumarins (phenprocoumon, acenocoumarol, warfarin). On the other hand, there are the direct anticoagulants. As their name suggests, direct activated factor II (thrombin or FIIa) inhibitors (argatroban, dabigatran) or direct activated factor X (FXa) inhibitors (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) act directly on the FIIa or FXa and thereby inhibit hemostasis. In Austria there is only one fibrinolytic agent, namely urokinase, available and approved to dissolve a deep thrombosis.

Discussion:

In the last few decades intensive research was carried out to get deeper insights into the different ways of prophylaxis and/or therapy of deep thrombosis. Different points of attack for the anticoagulants were found. Individual selection according to the pharmacodynamics and pharmacokinetics with regard to the efficacy and safety of each agent is therefore necessary.

1 Einleitung

6-32 % Lungenembolien, 2-10 % Wiederauftreten, 5-56 % PTS, eine 30-Tage Mortalitätsrate von 383/1 000 Personenjahre und eine 31-Tage bis 1-Jahres Mortalitätsrate von 157/1 000 Personenjahre können als Folge einer tiefen Thrombose der Venen der Arme, der Beine und/oder des Beckens auftreten (1,2). Diese Krankheit erhöht also einerseits die Morbidität und Mortalität der Patienten*innen, andererseits stellt sie durch die Belastung des Gesundheitssystems auch eine große ökonomische Last für Österreich dar (3). Aus diesem Grund ist eine effektive und sichere Prophylaxe/Therapie von großer Wichtigkeit (4–6). Es gibt unterschiedliche Leitlinien die sich mit den verschiedenen Aspekten der Krankheit auseinandersetzen (3–10). Zum einen befassen sie sich mit der Diagnostik, der Prophylaxe, der Therapie, aber auch für spezielle Anforderungen, wie beispielsweise für die Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT II), Krebserkrankungen oder Schwangerschaft, gibt es eigene Leitlinien (3–10).

Ziel dieser Arbeit ist es die Beeinflussung der Blutgerinnung durch Antikoagulanzen und Fibrinolytika, die zur Prophylaxe und Therapie der tiefen Thrombosen der Arme, der Beine und/oder des Beckens in Österreich zugelassen und verfügbar sind, zu erheben und miteinander zu vergleichen. Dabei wird auf die Effektivität und Sicherheit der Wirkstoffe bei der Prophylaxe und Therapie der tiefen Thrombose eingegangen, indem einerseits die Effektivität bei der Prophylaxe am Auftreten von tiefen Thrombosen oder venöser Thromboembolien (VTE) und andererseits die Sicherheit anhand der Anzahl starker Blutungen betrachtet wird. Ähnlich wird auch bei der Therapie die Effektivität am Wiederauftreten einer tiefen Venenthrombose oder im Allgemein einer VTE und die Sicherheit am Auftreten starker Blutungen und allgemeiner Todesfälle gemessen. Die Effektivität und Sicherheit der Antikoagulanzen, die bei der Prophylaxe oder Therapie der HIT II eingesetzt werden, wird am Auftreten oder Wiederauftreten thromboembolischer Komplikationen und starken Blutungen erhoben. Bei den Fibrinolytika hingegen wird die 30-Tage Mortalität, die Mortalität zwischen 30 Tagen und maximal 6 Jahren nach Start der Therapie, das Auftreten einer nicht tödlichen Lungenembolie, das Wiederauftreten einer tiefen Thrombose, das Auftreten eines PTS und starker Blutungen betrachtet. Abschließend werden

einzelne Wirkstoffe hinsichtlich der oben angeführten Outcomes miteinander verglichen und der Einsatz in der Prophylaxe und der Therapie noch einmal zusammengefasst.

1.1 Grundlagen

1.1.1 Hämostase

Die Hämostase ist ein wichtiger Ablauf des Körpers um Blutungen, die durch Verletzungen der Gefäße entstanden sind, zu minimieren (11,12). Am Vorgang sind das Gefäßendothel, die Thrombozyten und die aus dem Plasma und geschädigten Gewebe stammenden Gerinnungsfaktoren beteiligt (11–14). Anhand der ablaufenden Reaktionen kann die Hämostase in eine primäre Hämostase, bei der es zu Vernetzung von Thrombozyten und zur Gefäßverengung kommt und in eine sekundäre Hämostase, die sich durch Bildung eines Fibrinnetzes auszeichnet, unterteilt werden (11,12,14,15).

1.1.1.1 Primäre Hämostase

Bei der primären Hämostase spielt vor allem das Zusammenwirken zwischen Gefäßendothel und Thrombozyten eine wichtige Rolle, weiters ist die Gefäßkonstriktion beteiligt (11). Auch sie kann wieder in mehrere Schritte eingeteilt werden, in die Thrombozytenanheftung, -aktivierung und -aggregation (11–13).

1.1.1.1.1 Thrombozytenanheftung

Sobald es zu einer Verletzung der Gefäßwand kommt werden Kollagenfasern, die sich unter dem Endothel befinden freigelegt (11–13,15). An diese freigelegten subendothelialen Fasern binden mit Hilfe des Von-Willebrand-Faktor (vWF) die Thrombozyten (11–13,15). Dieser Faktor, der von Endothelzellen und Megakaryozyten gebildet wird, schafft zwischen einem Rezeptorkomplex, dem Glykoprotein Ib/IX (GP Ib/IX), der auf der Membran der Thrombozyten sitzt und den Kollagenfasern eine Verbindung (11–13,15). An dieser molekularen

Brückenbildung ist des Weiteren auch Fibronectin und Laminin beteiligt (11–13,15).

1.1.1.1.2 Thrombozytenaktivierung

Nachdem sich die Thrombozyten an die verletzte Stelle der Blutgefäße angelagert haben, kommt es in Folge zur Aktivierung dieser (11). Dabei kommt es neben der Freisetzung unterschiedlicher Stoffe auch zur Formveränderung (11).

1.1.1.1.2.1 Sekretion

Als Erstes erfolgt dabei die Freisetzung von Mediatoren aus elektronendichten Granula, die Adenosintriphosphat (ATP), Adenosindiphosphat (ADP), Serotonin und Calcium (Faktor IV o. Ca^{2+} o. FIV) enthalten (11,13). Diese Moleküle sind für die Aktivierung weiterer Plättchen, Gefäßverengung und für die danach ablaufende Gerinnung essentiell (12,13).

Danach werden die Inhaltsstoffe der α -Granula der Thrombozyten freigesetzt (11–13). Diese beinhalten Gerinnungsfaktoren, wie Faktor I (Fibrinogen o. FI), Faktor V (FV) und Faktor VIII (FVIII), die bei der anschließenden Gerinnung notwendig sind, Verbindungsstoffe, wie vWF, Fibronectin, Thrombospondin, die die Thrombozytenaggregation weiter fördern und Wachstumshormone, wie den Transforming growth factor β (TGF- β), den Platelet-derived growth factor (PDGF), den Vascular endothelial growth factor (VEGF) und den Basic fibroblast growth factor (bFGF) (11–13). Diese sind sowohl bei der Vasokonstriktion als auch bei der Wundheilung beteiligt (11–13).

Auch Inhaltsstoffe der Lysosomen, wie Heparatinase oder saure Hydrolasen, die später bei der Organisation des Thrombus mitwirken, werden sezerniert (11,13).

Neben der Freisetzung der Inhaltsstoffe der Thrombozytengranula und -lysosomen werden durch spezielle Stoffwechselabläufe noch andere Substanzen, wie zum Beispiel das Gewebshormon Thromboxan A_2 (TXA_2), welches stark gefäßverengend wirkt sowie die Thrombozytenaktivierung verstärkt und das Phosphatglycerin Platelet activating factor (PAF), gebildet (11). PAF unterstützt ähnlich wie TXA_2 auch die Aktivierung und Aggregation der Thrombozyten und löst eine Entzündungsreaktion aus (11).

1.1.1.1.2.2 Formveränderung

Begleitet wird die Freisetzung verschiedener Stoffe von der Formveränderung der Thrombozyten (11,12). Aus den zuerst scheibchenförmigen Strukturen werden kugelige Formen mit Ausläufern (11,12). Durch diese Fortsätze können sich die Plättchen ineinander verhaken und die Wunde verschließen (11,12). Bei diesem Ablauf findet außerdem eine Umorganisation der Membran statt, durch welche der Rezeptorkomplex, das Glykoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) exprimiert wird (11,12). Dieser ist dann für die Aggregation wichtig und verstärkt außerdem die Adhäsion, indem er es den Thrombozyten ermöglicht sich an das subendotheliale Fibronectin anzuheften (11–13). Im Rahmen dieser Umorganisation gelangen auch andere Phospholipide (PL), die bei vielen Gerinnungsreaktionen beteiligt sind, an die Außenseite der Membran (13,15).

1.1.1.1.3 Thrombozytenaggregation

Der letzte Schritt der primären Hämostase ist die Aggregation der Thrombozyten zu einem so genannten weißen Thrombus (11,13).

Plasmafibrinogen und die zuvor sezernierten Stoffe, wie FII, vWF, Thrombospondin und Fibronectin binden an den durch die Formveränderung bereitgestellten Rezeptorkomplex, dem GP IIb/IIIa und führen dazu, dass sich die Thrombozyten miteinander vernetzen und ein Aggregat bilden (11,12,15).

Außerdem wird dabei auch Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI-1) und der Plättchenfaktor 4 (PF4) freigesetzt (12). PAI-1 hemmt den Tissue plasminogen activator (t-PA) und Urokinase und führt dadurch zu einer Hemmung der Fibrinolyse, PF4 hemmt Antithrombin III (ATIII) und führt dadurch zu einer Verstärkung der Gerinnung (12). Abb. 1. zeigt eine graphische Zusammenfassung der primären Hämostase.

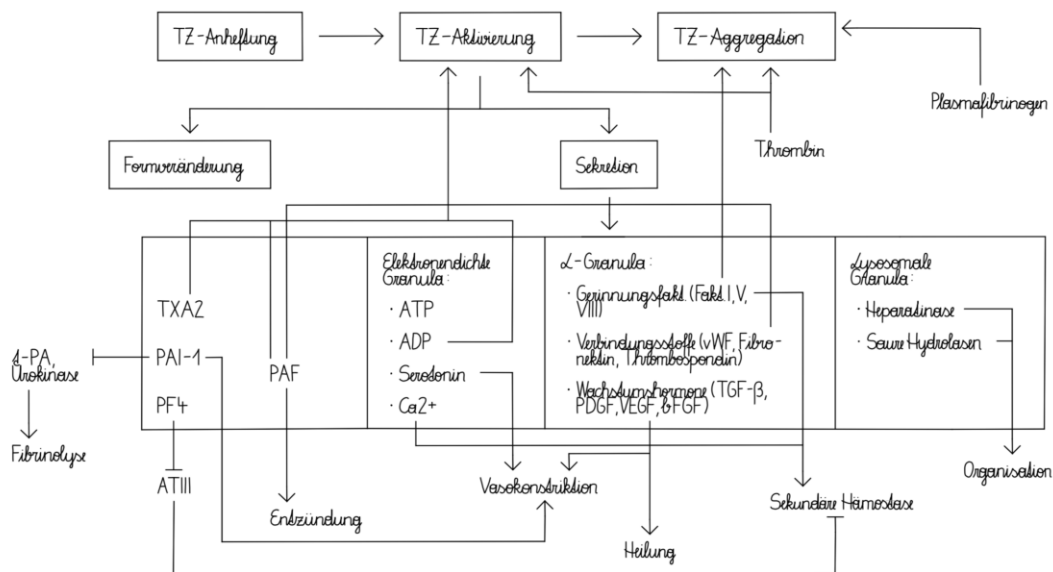


Abb. 1. Primäre Hämostase (modifiziert nach Abb. 7.14 in (11), Abb. 4.8 in (12))

1.1.1.2 Sekundäre Hämostase

Um den gebildeten Gefäßverschluss zu stabilisieren werden im Rahmen der sekundären Hämostase Fibrinfäden gebildet mit denen ein mechanisch stabiles Netz geschaffen wird (11,12,16,17). Dadurch entsteht aus dem vorher weißen Thrombus durch zusätzliche Einlagerung von Erythrozyten ein so genannter roter Thrombus (11–13,15,17). Bei der sekundären Hämostase laufen drei Phasen hintereinander ab, zuerst die Aktivierungsphase, dann die Koagulationsphase und abschließend die Retraktionsphase (11,15,17).

1.1.1.2.1 Aktivierungsphase

Das Ziel dieses Schrittes ist die Umwandlung des inaktivierten Faktor II (Prothrombin o. FII) in die aktivierte Form, den FIIa (11,12,15). Entscheidend ist dabei die Aktivierung des Faktor X (FX) durch eine Abfolge verschiedener Enzymaktivierungen (11–17). Aus dem FXa entsteht mit aktiviertem Faktor V (FVa), PL und Ca²⁺ ein Prothrombinasekomplex (11–17). Dieser Enzymkomplex bewirkt die Umwandlung von FII in FIIa (11–17). Es gibt dabei zwei Wege die zur

Bildung des FXa führen, die exogene und die endogene Aktivierung (11,12,14–17).

1.1.1.2.1.1 Exogene Aktivierung

Die exogene Aktivierung beginnt durch die Bildung des FVIIa-Faktor III (Tissue factor o. FIII o. TF)-Ca²⁺-PL-Komplex (11,12,14–16). Zu dieser Verbindung kommt es, wenn der FIII, ein membranständiges Protein, aus dem verletzten Gewebe freigesetzt wird und mit dem Faktor VII (FVII), der im Blut bereits in aktivierter Form als aktivierter Faktor VII (FVIIa) vorhanden ist, in Kontakt kommt (11,12,14–16). Diese beiden Faktoren führen mit Ca²⁺ und PL zur Bildung des Faktor FVIIa-FIII-Ca²⁺-PL-Komplex (11,12,14–16). Durch diesen Komplex wird über die Aktivierung des FVII, Faktor IX (FIX) und FX nur wenig FIIa erzeugt, da der Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) nach kurzer Zeit die Umwandlung vom inaktivierten FIX und FX in den aktivierten Faktor IX (FIXa) und FXa durch den FVIIa-FIII-Ca²⁺-PL-Komplex hemmt (11,12,16). Die geringe Menge an gebildeten FIIa aktiviert durch eine positive Rückkopplungsschleife den FV, FVIII und Faktor XI (FXI) (11,12,15,16). Als nächstes wird der Aktivatorkomplex gebildet, der aus aktiviertem Faktor VIII (FVIIIa), FIXa, welcher wiederum durch den aktivierten Faktor XI (FXIa) aktiviert wird, Ca²⁺ und PL besteht (11,12,15,16). Dieser FVIIIa-FIXa-Ca²⁺-PL-Komplex führt zur Umwandlung von FX in seine aktivierte Form, den FXa (11,12,15,16). Der FXa bindet dann an den FVa und bildet zusammen mit Ca²⁺ und PL den Prothrombinasekomplex, FVa-FXa-Ca²⁺-PL-Komplex, der schlussendlich für die Erzeugung von FIIa aus FII sorgt (11–16).

1.1.1.2.1.2 Endogene Aktivierung

Anders als bei der exogenen Aktivierung wird die Gerinnung nicht durch Verletzung eines Gefäßes mit Freisetzung des FIII aus Gewebezellen gestartet, sondern durch Kontakt mit Fremdoberflächen (z. B. zentraler Venenkatheter) (11,12,14–17). Dabei kommt es an diesen negativ geladenen Oberflächen unter Einfluss anderer Proteine zur Umwandlung vom inaktiven Faktor XII (FXII) in den aktivierten Faktor XII (FXIIa) (11,15,16). Die daran beteiligten Proteine sind hochmolekulares Kininogen, Präkallikrein und Kallikrein (11,15,16). Es wird dann

durch den FXIIa der FXI aktiviert, welcher weiters den FIX aktiviert (11,13–16). Der FIXa bildet anschließend mit FVIIIa, Ca^{2+} und PL den FVIIIa-FIXa- Ca^{2+} -PL-Komplex, der aus dem FX, den FXa erzeugt und dadurch kommt es zur Bildung von FIIa (11,13–16).

1.1.1.2.2 Koagulationsphase

Die nach der Aktivierungsphase kommende Koagulationsphase sorgt für die Bildung von vernetztem Fibrin (11,14,15). Dabei werden zuerst durch den zuvor gebildeten FIIa niedermolekulare Peptide (Fibrinopeptid A, B) abgetrennt, wodurch Fibrinmonomere entstehen, die Fibrinpolymere bilden (11–14,16). Die Kontakte zwischen den Fibrinmonomeren sind nicht kovalente Bindungen und führen daher zu einer instabilen Struktur (11–14,16). Neben der Bildung von Fibrinmonomeren führt FIIa auch zur Umwandlung des fibrinstabilisierenden inaktivierten Faktor XIII (FXIII) in den aktivierten Faktor XIII (FXIIIa) (11–16). Dieser sorgt anschließend dafür, dass die Fibrinmonomere kovalent miteinander verknüpft werden und eine stabile Bindung entsteht (11–16). Dabei verbindet sich das vernetzte Fibrin auch mit den Thrombozyten (11). Neben dem Rezeptorkomplex GP IIb/IIIa wirkt an dieser Verbindung auch Fibronectin mit (11).

1.1.1.2.3 Retraktionsphase

Im Anschluss kommt es in der Retraktionsphase zu einer Kontraktion der Thrombozyten durch FIIa und dadurch zur Verfestigung und Verkleinerung des Volumens der Thrombozyten-Erythrozyten-Fibrin-Struktur und somit zu einem dichteren Verschluss (11,12,14,15,17). Der Ablauf der sekundären Hämostase wird in Abb. 2. graphisch präsentiert.

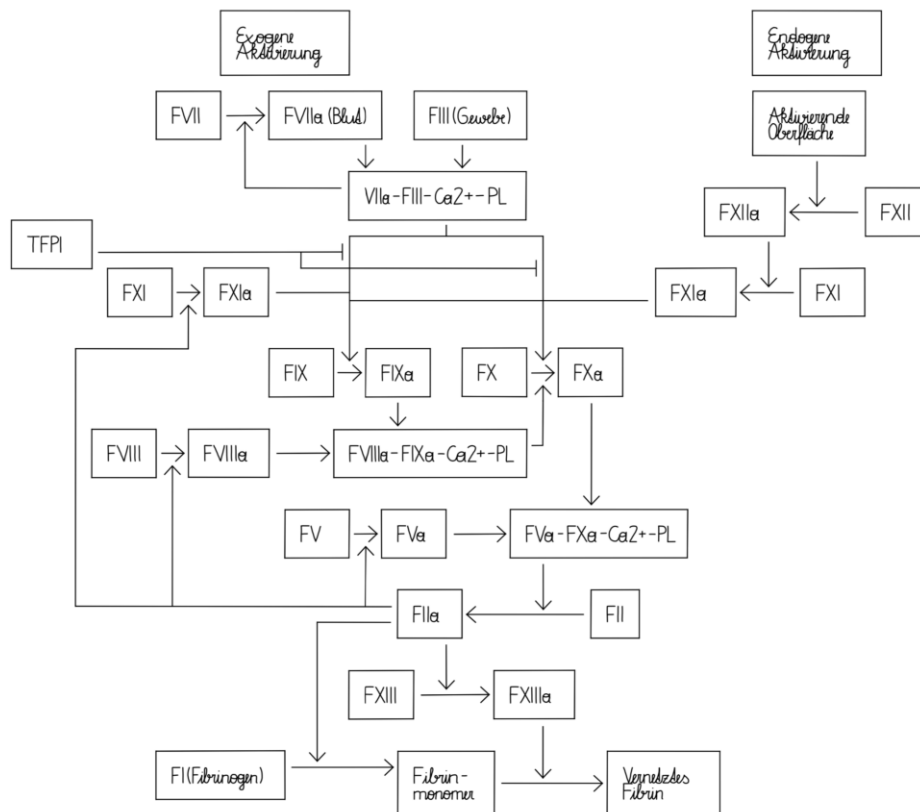


Abb. 2. Sekundäre Hämostase (modifiziert nach Abb. 7.17 in (11), Abb. 4.9 in (12))

1.1.2 Hemmstoffe der Hämostase

Um eine übermäßige Hämostase zu verhindern, sind unter normalen Umständen Hemmstoffe dieser Abläufe im Blut vorhanden (11–13,15,16). Dabei sind Faktoren wie Prostaglandin I₂ (Prostacyclin o. PGI₂), Stickstoffmonoxid (NO), Heparin, C1-Inhibitor, ATIII, Thrombomodulin, Protein C, Protein S, α₂-Makroglobulin (A2M) und α₁-Antitrypsin (AAT) beteiligt (11–13,15,16). Das von den Endothelzellen freigesetzte PGI₂ und NO wirkt gegen die Anheftung und Aktivierung der Thrombozyten (11,16). Auch Heparin und Heparin-ähnliche Glykosaminoglykane werden aus dem Endothel freigesetzt und haben eine indirekt hemmende Wirkung auf die Aktivierung und Aggregation der Thrombozyten (11,12). Außerdem wird die Fibrinbildung durch eine Reihe von Faktoren verlangsamt (11–13,15,16). Dabei werden die Faktoren FXIa, FXIIa und Kallikrein vom C1-Inhibitor gehemmt (11,16). Der wichtigste Hemmer der Gerinnungsproteasen ist ATIII (11,12,16). Durch die Bildung von Komplexen mit FIXa, FXa, FXIa, FXIIa und FIIa hemmt es

deren Aktivität (11,12,16). Diese Hemmung kann durch Heparin, das aus Mastzellen oder Granulozyten stammt, oder durch Heparin-ähnliche Glykosaminoglykane, die aus Endothelzellen freigesetzt werden, verstärkt werden (11,12,16). Ebenso kommt es durch das aus dem Endothel stammende Thrombomodulin zu einer Hemmung der Gerinnung (11,12,16). Dieses führt durch die Bindung mit FIIa zur Aktivierung von Protein C zu aktivierten Protein C (Protein Ca) (11,12,16). Als nächstes verbindet sich dieses mit Protein S und inaktiviert FVa und FVIIIa (11,12,16). Zusätzlich wirkt das A2M und AAT gegen die Funktionsfähigkeit von FIIa (11,12,16).

1.1.3 Fibrinolyse

Der Ablauf der Fibrinolyse sorgt für die Auflösung des gebildeten Fibrins durch die Serinprotease Plasmin (11–16). Durch unterschiedliche Faktoren wie den t-PA im Gewebe, Plasmakallikrein im Blut und Urokinase in den Harnwegen entsteht aus Plasminogen das Plasmin (11–16). Plasmakallikrein entsteht dabei bei der Spaltung des Präkallikrein durch FXIIa (11–16). Das Plasmin löst im Anschluss vernetztes Fibrin auf (11–16). Die daraus entstehenden Spaltprodukte hemmen ihrerseits die FIIa-Aktivität und dadurch die Fibrinneubildung (11–16). In Abb. 3. folgt die graphische Darstellung der Fibrinolyse.

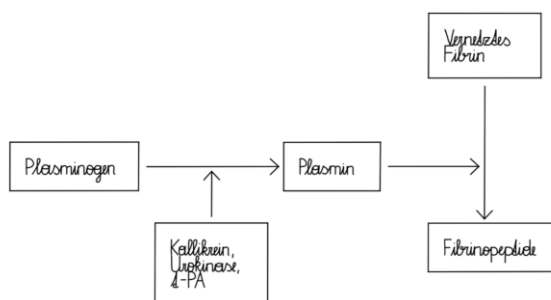


Abb. 3. Fibrinolyse (modifiziert nach Abb. 7.17 in (11), Abb. 4.10 in (12))

1.1.4 Hemmstoffe der Fibrinolyse

Ähnlich wie bei der Hämostase gibt es auch Hemmstoffe, die eine überschießende Fibrinolyse verhindern (11–13,15,16). Hier sind α_2 -Antiplasmin (α_2 -AP) und Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren Typ 1-4 (PAI 1-4) wichtig (11–13,15,16).

α_2 -AP führt zu einer Inaktivierung von nicht Fibrin gebundenem Plasmin (13,14,16). PAI 1-4 wirken im Vergleich gegen die Fibrinolyse indem sie die Aktivierung von Plasminogen hemmen (13,14,16).

Alle diese Abläufe, die physiologische Hemmung der Hämostase und die physiologische Hemmung der Fibrinolyse, führen dazu, dass unter normalen Umständen ein Gleichgewicht zwischen Hämostase und Fibrinolyse herrscht (12).

1.1.5 Krankheitsbild ›Tiefe Venenthrombose‹

1.1.5.1 Definition

Bei der tiefen Venenthrombose handelt es sich um einen teilweisen oder vollständigen thrombotischen Verschluss der tiefen Venen in den Armen (z. B. V. cava superior, V. brachiocephalica, V. jugularis interna, V. subclavia, V. axillaris, Vv. brachiales, Vv. ulnares, Vv. interosseeae, Vv. radiales), den Beinen (z. B. V. femoralis, V. poplitea, Vv. tibiales posteriores, Vv. fibulares, V. tibiales anteriores) und/oder dem Becken (z. B. V. iliaca externa, V. iliaca interna, V. cava inferior) (14).

1.1.5.2 Epidemiologie

Die mittlere Inzidenzrate dieser Erkrankung beträgt ca. 45-117/100 000 Personenjahre (18–27). Dabei machen 10 % tiefe Thrombosen in den Armen aus (2,14,28,29). Sie ist in den letzten Jahrzehnten annähernd gleichgeblieben (18,26). Vom Jahr 1985/86 zum Jahr 1988/89 stieg die mittlere Inzidenzrate von 49/100 000 auf 58/100 000, anschließend blieb sie von 1999 bis 2003 ziemlich gleich (1999: 65/100 000, 2001: 68/100 000, 2003: 68/100 000), zwischen 2003 und 2005 fiel die mittlere Inzidenzrate auf 54/100 000 um im Zeitraum 2005 bis 2009 wieder leicht anzusteigen (2007: 60/100 000, 2009: 68/100 000) (18,26).

Die Inzidenz der Krankheit steigt mit dem Alter stark an (4,17). Unter 60 Jahren beträgt das Risiko ca. 1:10.000 p. a., über 60 Jahre ca. 1:100 p. a. (4,17).

Daten bezüglich der Aufteilung unter den Geschlechtern sind nicht einheitlich, wobei einige Studien auf einen höheren Anteil der Frauen verweisen (21,22,25,30,31). Andere wiederum geben einen höheren Anteil der Männer an (23,32).

Die Ethnie der Personen ist ebenfalls entscheidend (4,30–33). Farbige Afro-Amerikaner haben die höchste, die europäische und die indianische Bevölkerung eine mittlere und die Asiaten die niedrigste Inzidenz (4,30–33). Innerhalb dieser Gruppen gibt es dann weitere geringfügige Unterschiede (4,30–33).

Die Morbidität einer tiefen Thrombose ist durch die Entwicklung einer Lungenembolie, dem Wiederauftreten einer tiefen Thrombose und dem PTS bedingt (2,34). Die Zahlen der Anzahl dieser werden im Rahmen der Komplikationen genauer angegeben (2,34).

Die Mortalitätsrate ist wie auch die Case-fatality-rate (CFR) stark abhängig von den eingeschlossenen Personengruppen und ihren Komorbiditäten (z. B. Krebserkrankung), die 30-Tage Mortalitätsrate ist bei tiefen Thrombosen 383/1 000 Personenjahre, die 31-Tage bis 1-Jahres Mortalitätsrate ist 157/1 000 Personenjahre (1). Sie ist Anfangs am höchsten und nimmt mit der Zeit ab (1).

Die 30-Tage CFR ist bei tiefen Thrombosen 4,6 %, die 1-Jahres CFR beträgt 21,0 % (22).

1.1.5.3 Ätiologie/Risikofaktoren

Die Ursachen des Thrombus in den tiefen Venen der Arme, der Beine und/oder des Beckens sind im Allgemeinen eine Reduktion des Blutflusses, eine Wandverletzung oder eine Hyperkoagulabilität, welche durch unterschiedliche angeborene und/oder erworbene Faktoren beeinflusst werden (14).

1.1.5.3.1 Erworbene Faktoren

Es gibt eine große Anzahl von erworbenen Faktoren. Schwere Verletzungen, Operationen, Frakturen der Extremitäten, Gelenkersatz, aber auch Rückenmarksverletzungen erhöhen das Risiko stark (6,31,35–45). Die genaue

Erhöhung hängt dabei von weiteren Faktoren, wie zum Beispiel die Art der Operation, Ort der Fraktur bzw. Höhe/Schwere der Rückenmarksverletzung ab (6,31,35–45). Generell kommen tiefe Thrombosen häufig bei schwerkranken Patienten*innen vor (35,46,47). So ist das Risiko bei Patienten*innen im Krankenhaus besonders auf den Intensivstationen erhöht (35,46,47). Die hohe Inzidenz bei diesen Personen ist darauf zurückzuführen, dass in diesen Bereichen oft mehrere Faktoren, wie Immobilisation, schwere Erkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz, Leberinsuffizienz, Entzündung/Sepsis), Operationen, künstliche Beatmung oder andere invasive Eingriffe aufeinandertreffen (35,46,47). Bei tiefen Thrombosen der Arme sind zusätzlich zentralvenöse Katheter (z. B. PICC, CICC), Herzschrittmacher und Defibrillatoren wichtige Faktoren (2,48–50). Auch eine Krebserkrankung kann zur Induktion einer tiefen Thrombose beitragen (8,51). Die jährliche Inzidenzrate ist im Vergleich mit Patienten*innen ohne Krebserkrankung stark erhöht (8,51). Das Risiko hängt dabei von der Krebsart, dem Krebsstadium und den Behandlungsmaßnahmen ab (31,51,52). Weiters können Schwangerschaft, Kontrazeption oder Hormonersatztherapien das Risiko einer tiefen Thrombose erhöhen (10,31,53–55). Erworbene Thrombophilien (z. B. Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom) und frühere tiefe Thrombosen sind genauso Risikofaktoren, wie unter anderem auch das Rauchen, Übergewicht und Adipositas (14,56,57).

1.1.5.3.2 Angeborene Faktoren

Zu den angeborenen Faktoren zählen Thrombophilien wie zum Beispiel die Aktivierte Protein C-Resistenz (APC-Resistenz), die FII-G20210A-Mutation, der Protein C-Mangel, der Protein S-Mangel oder der ATIII-Mangel (56,58,59). Sie führen über verschiedene Wege zu einem Mangel oder Defekt von Faktoren die der Gerinnung entgegenwirken (58). An diese Faktoren sollte vor allem beim Auftreten von Thrombosen im jungen Alter, Thrombosen bei Familienmitgliedern ersten Grades im jungen Alter oder rezidivierenden Thrombosen im jungen Alter gedacht werden (56).

Die häufigste angeborene Thrombophilie ist die APC-Resistenz (14,58). Die Prävalenz liegt bei 3-7 %, das Risiko für das Auftreten einer Thrombose ist bei diesem Krankheitsbild um das 6-8-fache gesteigert (58). Pathophysiologisch liegt

am häufigsten eine Mutation vor, wodurch die Hemmung vom FVa verringert ist (14,58). Die zweithäufigste Thrombophilie ist die FII-G20210A-Mutation (58). Die Prävalenz liegt hier bei 1-3 % und das Thromboserisiko ist um das 3-6-fache gesteigert (58). Aufgrund der Mutation kommt es zu einer gesteigerten Synthese von FII, welcher im Anschluss aktiviert werden kann (14,58). Weniger häufig ist der Protein C-Mangel (58). Hier liegt die Prävalenz nur bei 0,2-0,5 % (58). Das Thromboserisiko ist aber um das 6-10-fache gesteigert (58). Man unterscheidet beim Protein C-Mangel zwei Typen (14,58). Typ 1 ist ein quantitativer Mangel und Typ 2 ein qualitativer Defekt des Protein C (58). Dadurch ist die Hemmung von FVa und FVIIIa vermindert (14,58). Auch der Protein S-Mangel kommt seltener vor (58). Die Prävalenz liegt auch hier nur bei 0,2-0,5 % (58). Das Risiko für das Auftreten einer Thrombose ist aber um das 2-8-fache gesteigert (58). Bei dieser Art der Thrombophilie gibt es drei unterschiedliche Typen (14,58). Typ 1 führt zu einem quantitativen Mangel an freiem und gesamtem Protein S, Typ 2 führt zu einem qualitativen Defekt und Typ 3 zu einem quantitativen Mangel an freiem, nicht aber an gesamtem Protein S (14,58). Da Protein S ein Cofaktor von Protein C ist kommt es dadurch auch zu einer Verminderung der Hemmung von FVa und FVIIIa (14,58). Der ATIII-Mangel ist die schwerste Thrombophilie (58). Die Prävalenz ist mit 0,1-0,3 % am niedrigsten, aber das Risiko für das Auftreten einer Thrombose ist um das 10-15-fache stark gesteigert (58). Es gibt wie beim Protein C-Mangel zwei Arten, dabei unterscheidet man analog zum Protein C-Mangel den Typ 1 als quantitativen Mangel vom Typ 2 als qualitativen Defekt des ATIII (58). Durch den Mangel oder den Defekt kommt es zu einer verminderten Hemmung von FIIa und FXa (58).

Das Risiko bei den einzelnen angeborenen Thrombophilien kann durch zusätzliche erworbene Faktoren weiter gesteigert werden, eine Zusammenfassung der Risikofaktoren wird noch einmal in Tab. 1. gezeigt.

Erworbene Faktoren	Angeborene Faktoren
Schwere Verletzungen	APC-Resistenz
Operationen	FII-G20210A-Mutation
Frakturen der oberen, unteren Extremität	Protein C-Mangel
Gelenksersatz	Protein S-Mangel
Rückenmarksverletzungen	ATIII-Mangel
Hospitalisierung, Intensivstationen	
Immobilisation	
Schwere Krankheiten (z. B. Herzinsuffizienz, Leberinsuffizienz, Entzündung/Sepsis)	
Zentralvenöse Katheter (PICC, CICC), Herzschrittmacher und Defibrillatoren	
Krebserkrankung, -therapie	
Schwangerschaft, Kontrazeption, Hormonersatztherapie	
Erworbene Thrombophilien (z. B. Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom)	

Tab. 1. Erworbene, angeborene Risikofaktoren (modifiziert nach Tab. 28.1 (60))

1.1.5.4 Einteilung

Die Einteilung der tiefen Venenthrombosen kann anhand unterschiedlicher Kriterien erfolgen (14). Sie können zum Beispiel nach dem Ort und/oder dem Ausdehnungsweg des Thrombus eingeteilt werden (14).

1.1.5.4.1 Ort des Thrombus

Die tiefen Thrombosen können nach dem Ort des Thrombus in tiefe Thrombosen der oberen Extremität und tiefe Thrombosen der unteren Extremität eingeteilt werden (17). Erstere sind mit einem Anteil von ca. 10 % seltener als Zweitere (2,29). Die tiefen Thrombosen der Beine und/oder des Beckens können nach der Höhe in proximale und distale Thrombosen weiter unterteilt werden (61).

Proximale tiefe Thrombosen sind definiert als Thrombosen der V. poplitea oder proximaleren tiefen Venen, wie der V. femoralis, V. iliaca externa, V. iliaca interna oder V. cava inferior (61). Distale Thrombosen sind Thrombosen der Vv. tibiales posteriores, Vv. fibulares oder V. tibiales anteriores (61). Auch die tiefen Thrombosen der Arme können in proximale und distale tiefe Thrombosen eingeteilt werden (62). Tiefe Thrombosen in der V. axillaris, V. subclavia, V. jugularis interna, V. brachiocephalica und/oder V. cava superior sind proximale Thrombosen, wohingegen Thrombosen in den Vv. brachiales, Vv. ulnares, Vv. interosseae und/oder Vv. radiales distale Thrombosen sind (62). In den Beinen und/oder dem Becken ist am häufigsten die V. femoralis, in den Armen sind am häufigsten die V. axillaris und V. subclavia von tiefen Thrombosen betroffen (17,62).

Thrombosen der Beine und/oder des Beckens können neben dieser Einteilung auch noch in 4 Etagen gegliedert werden (17). Die erste Etage wird von den Vv. tibiales posteriores, Vv. fibulares und Vv. tibiales anteriores gebildet, die zweite von der V. poplitea, die dritte von der V. femoralis und die vierte von der V. iliaca externa, V. iliaca interna und V. cava inferior (17).

1.1.5.4.2 Ausdehnungsweg des Thrombus

Auch nach dem Ausdehnungsweg der Thrombosen kann man diese in deszendierende, von proximal nach distal absteigende Thrombosen, aszendierende, von distal nach proximal aufsteigende Thrombosen und transfasziale, von den oberflächlichen in die tiefen Venen wachsende Thrombosen unterscheiden (14). Die häufigsten sind dabei die aszendierenden Thrombosen (14).

1.1.5.5 Pathophysiologie

Pathophysiologisch sind für die Entstehung eines Thrombus die drei Faktoren, (i) Reduktion des Blutflusses, (ii) Wandverletzungen und (iii) Hyperkoagulabilität (Virchow'sche Trias) ursächlich (14,63).

1.1.5.5.1 Reduktion des Blutflusses

Die Reduktion des Blutflusses erhöht den Kontakt der Thrombozyten mit der Gefäßwand und den im Blut vorliegenden aktivierten Gerinnungsfaktoren, wodurch das Risiko für die Aktivierung der Hämostase erhöht ist (63). Derartige Abläufe kommen in verschiedenen Situationen (z. B. Immobilisation, chronisch venöse Insuffizienz) vor (63).

1.1.5.5.2 Wandverletzungen

Aufgrund einer Verletzung der Gefäßwand kommt es zur Auslösung der Hämostase (11,63). Entsprechende Verletzungen können auf unterschiedliche Arten (z. B. Operationen, Entzündungen/Sepsis) entstehen (63).

1.1.5.5.3 Hyperkoagulation

Bei erhöhter prokoagulatorischer Aktivität und verminderter antikoagulatorischer Aktivität ist das Risiko von Thrombosen ebenfalls erhöht (11,14,63). Das kann im Rahmen verschiedener Krankheiten vorkommen (z. B. angeborene Thrombophilien, erworbene Thrombophilien, Krebserkrankungen, Schwangerschaft, Kontrazeption, Hormonersatztherapie) (56,58,59,63).

1.1.5.6 Klinische Erscheinung

Die Symptome und Zeichen können in der Klinik sehr uncharakteristisch sein und auch fehlen (64). Zu den typischen Symptomen gehören Schmerzen, Schwellungen, Ödeme, Parästhesien, Arm-/Beinschwäche, Verfärbungen der Haut und sichtbare Hautvenen (z. B. Pratt-Warnvenen) (2,24,65,66). Sie finden sich nur in ca. 10 % der Fälle (60). Ein Zeichen der tiefen Thrombose der unteren Extremität kann der Wadenschmerz bei Dorsalextension des Fußes (Homan-Zeichen), der Druckschmerz bei Druck auf die Innenseite der Fußsohle (Payr-Zeichen), der Druckschmerz bei Kompression der Wade (Meyer-Zeichen) und/oder bei Druck entlang der V. saphena (Meyer-Druckpunkte), der Schmerz bei Ballottement der Wade (Ducuing-Zeichen), der Kulissendruckschmerz bei ausgestrecktem Bein (Bisgaard-Zeichen), der Schmerz beim Aufblasen einer um

die Wade gelegten Blutdruckmanschette auf ca. 100 mmHg (Lowenberg-Zeichen), der Schmerz bei Druck in der Leiste (Riellander-Zeichen) oder der Druckschmerz der Oberschenkelinnenseite im Bereich des Adduktorenkanals sein (14,65,66). Auch bei tiefen Thrombosen der Arme können die gleichen Symptome auftreten, klinische Zeichen wie bei den tiefen Thrombosen der Beine und/oder des Beckens gibt es aber keine (29). Die individuell schwankende Sensitivität und Spezifität der Symptome und Zeichen erlaubt es nicht anhand der Symptome und Zeichen alleine eine Diagnose zu stellen (24,29,67). Sie haben aber neben der Anamnese in der Vorhersage der Wahrscheinlichkeit bei der strukturierten Diagnosestellung eine wichtige Rolle (34).

1.1.5.7 Diagnostik

Die richtige Diagnose einer tiefen Thrombose in den Venen der Arme, der Beine und/oder des Beckens ist sehr wichtig (3,24,29). Da die Krankheit bei keiner adäquaten Therapie mit einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden ist (3,4,24,29). Hingegen ist auch eine durchgeführte Therapie mit Nebenwirkungen, Risiken und Komplikationen verbunden (3,4,24,29). Daher ist ein strukturiertes Vorgehen wichtig, um Patienten*innen mit einer geringen Wahrscheinlichkeit keiner Überdiagnostik und umgekehrt Patienten*innen mit hoher Wahrscheinlichkeit einer ausreichenden Diagnostik zu unterziehen (24,29). Die drei wichtigsten Säulen sind dabei die Vorhersage der Wahrscheinlichkeit (z. B. Wells-Score, Constans-Score), die Labordiagnostik (z. B. D-Dimer) und die Bildgebung (z. B. Sonografie [Kompressionssonografie, farbcodierte Duplexsonografie], Phlebografie, Computertomografie- [CT-], Magnetresonanztomografie-Phlebografie [MR-Phlebografie]) (3,24,29,65).

1.1.5.7.1 Vorhersage der Wahrscheinlichkeit (Wells-, Constans-Score)

Daher wird anhand der Anamnese und den klinischen Erscheinungen eine Vorhersage der Wahrscheinlichkeit, die sogenannte Vortestwahrscheinlichkeit, mit Hilfe von Vorhersageregeln bestimmt (3). Anhand dieser kann die erwartete Prävalenz einer tiefen Thrombose geschätzt werden (3). Als klinische Vorhersageregeln bei einer tiefen Thrombose der Beine und/oder des Beckens

kann der Wells-Score (Tab. 2.), bei einer tiefen Thrombose der Arme der Constans-Score (Tab. 3.) verwendet werden (3,68). Durch diese Vorhersageregeln werden Patienten*innen mit tiefen Thrombosen der Beine und/oder des Beckens je nach Anzahl der Punkte in drei Gruppen eingeteilt (niedrige Vorhersagewahrscheinlichkeit: ≤ 0 Punkte; mittlere Vorhersagewahrscheinlichkeit: 1-2 Punkte; hohe Vorhersagewahrscheinlichkeit: ≥ 3 Punkte) (3,24). Dabei wird die erwartete Prävalenz der Patienten*innen mit niedriger, mittlerer und hoher Vorhersagewahrscheinlichkeit auf $\leq 10\%$, $25 \pm 10\%$, $\geq 50\%$ geschätzt (3,24). Eine Einteilung der tiefen Thrombosen der Beine und/oder des Beckens in zwei Gruppen (unwahrscheinliche Vorhersagewahrscheinlichkeit: ≤ 1 Punkt; wahrscheinliche Vorhersagewahrscheinlichkeit: ≥ 2 Punkte) wäre auch möglich (14). Die Einteilung bei tiefen Thrombosen der Arme erfolgt in zwei Gruppen (unwahrscheinliche Vorhersagewahrscheinlichkeit: ≤ 1 Punkt; wahrscheinliche Vorhersagewahrscheinlichkeit: ≥ 2 Punkte), dabei schätzt man die erwartete Prävalenz auf 10% und 40% (3,29). Diese Einschätzung alleine reicht aber noch nicht aus um eine Thrombose auszuschließen oder zu bestätigen (3). Daher muss auch bei niedriger oder unwahrscheinlicher Vortestwahrscheinlichkeit eine weitere Diagnostik durchgeführt werden (3). Das weitere Vorgehen wird aber entsprechend der Einteilung angepasst und durchgeführt (3).

Wells-Score	
Charakteristika	Punkte
Aktive Krebserkrankung	1
Schmerzen/Verhärtung entlang der tiefen Venen	1
Schwellung des ganzen Beines	1
Wadenschwellung > 3 cm	1
Eindrückbare Ödeme	1
Kollaterale oberflächliche Venen	1
Frühere tiefe Venenthrombose	1
Bettlägerigkeit (≥ 3 Tage)/Operation (≤ 12 Wochen)	1
Lähmung	1
Alternative Diagnose	- 2
Score ≤ 0 : Niedrige Vorhersagewahrscheinlichkeit (Prävalenz ≤ 10 %)	
Score 1-2: Mittlere Vorhersagewahrscheinlichkeit (Prävalenz 25 ± 10 %)	
Score ≥ 3 : Hohe Vorhersagewahrscheinlichkeit (Prävalenz ≥ 50 %)	

Tab. 2. Wells-Score (modifiziert nach Tab. 1. in (3), (69))

Constans-Score	
Charakteristika	Punkte
Venöses Material (z. B. zentraler Katheter, Herzschrittmacher)	1
Lokalisierter Schmerz	1
Einseitiges Ödem	1
Alternative Diagnose	- 1
Score ≤ 1 : Unwahrscheinliche Vorhersagewahrscheinlichkeit (Prävalenz 10 %)	
Score 2-3: Wahrscheinliche Vorhersagewahrscheinlichkeit (Prävalenz 40 %)	

Tab. 3. Constans-Score (modifiziert nach Tab. 3. in (3), (70))

1.1.5.7.2 Labor (D-Dimere)

Die D-Dimere sind Fibrinospaltprodukte, die bei der Fibrinolyse entstehen und aus dem Blut bestimmt werden (14).

Der D-Dimer Test hat eine hohe Sensitivität und eine niedrige Spezifität (3,24,29). Bei den tiefen Thrombosen der Beine und/oder des Beckens ergibt sich eine Sensitivität des D-Dimers von 0,96 und eine Spezifität des D-Dimers von 0,35 (24). Die Sensitivität und Spezifität bei den tiefen Thrombosen der Arme zeigen Werte von 0,96 und 0,47 (29). Dabei ist für die Testung ein hoch sensitiver Test erforderlich (3). Das D-Dimer ist zum Ausschluss einer Thrombose bei niedriger oder unwahrscheinlicher Vortestwahrscheinlichkeit gut geeignet, jedoch zur Diagnose einer Thrombose nicht (3,14). Unter anderem kann es in gewissen Situationen (z. B. postoperative, schwangere, onkologische, septische Patienten*innen) generell erhöht sein und ist daher nur begrenzt geeignet (3,14,24,29).

Bei dem Verdacht einer tiefen Thrombose des Beines und/oder des Beckens mit einer niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit und einer erwarteten Prävalenz von $\leq 10\%$ wird als nächstes das D-Dimer angesehen (3). Ist das D-Dimer im Normalbereich kann die Krankheit ausgeschlossen werden (3). Wenn das Ergebnis eine Erhöhung zeigt oder ein D-Dimer Test nicht möglich ist, müssen weitere Untersuchungen durchgeführt werden (3). Auch bei einer mittleren Vortestwahrscheinlichkeit und einer erwarteten Prävalenz von $25 \pm 10\%$ kann zuerst das D-Dimer gemessen werden (3). Dies ist aber hier nicht die erste Wahl (3).

Gleich wie bei der tiefen Thrombose der unteren Extremität wird bei der tiefen Thrombose der oberen Extremität bei einer unwahrscheinlichen Vortestwahrscheinlichkeit und einer erwarteten Prävalenz von 10% zuerst ein D-Dimer bestimmt und bei normalem Wert eine Thrombose ausgeschlossen (3). Wenn das D-Dimer aber über dem Normalwert liegt oder kein D-Dimer Test möglich ist, werden weitere Untersuchungen notwendig (3). Bei einer wahrscheinlichen Vortestwahrscheinlichkeit oder einer erwarteten Prävalenz von 40% ist es ebenfalls möglich zuerst das D-Dimer zu bestimmen und erst bei auffälligen Werten eine weitere Diagnostik zu veranlassen (3).

1.1.5.7.3 Bildgebung

1.1.5.7.3.1 Sonografie

Als Bildgebung der tiefen Thrombosen wird im Allgemeinen als erste Wahl immer eine Sonografie (Kompressionssonografie, farbkodierte Duplexsonografie) eingesetzt (71). Bei der Kompressionssonografie wird der Schallkopf im Querschnitt über die zu untersuchenden Stellen gesetzt und dann leichte Kompression aufgebracht, dadurch lassen sich die tiefen Venen normalerweise wegdrücken (71). Bei einer Thrombose ist dies nicht der Fall (71). Um die venösen Flusssignale abzuleiten wird der Schallkopf dagegen im Längsschnitt aufgesetzt und man schaltet in den Farbmodus um (71). So kann man die Atemmodulation der venösen Strömung erkennen (71). Diese ist bei Thrombosen aufgehoben (71). Da die Kompressionssonografie bei den proximalen tiefen Venen (z. B. V. cava inferior, V. iliaca externa, V. iliaca interna, V. cava superior, V. brachiocephalica, V. subclavia) nur eingeschränkt möglich ist, ist hier die farbkodierte Duplexsonografie besonders wichtig (71).

Eine Sonografie hat anders als der D-Dimer Test neben einer hohen Sensitivität auch eine hohe Spezifität (3,24,29). Wobei die Sensitivität und Spezifität bei der Sonografie der tiefen Thrombosen der oberen Extremität niedriger ist als bei den unterschiedlichen Sonografieverfahren der tiefen Thrombosen der unteren Extremität (3,24,29). Bei den tiefen Thrombosen der Beine und/oder des Beckens ergibt sich eine Sensitivität und eine Spezifität der proximalen Kompressionssonografie von 0,90 und 0,99, der Sonografie des ganzen Beines von 0,93 und 0,98 und der Seriensonografie von 0,98 und 0,998 (3,24). Die Sensitivität und Spezifität bei der Sonografie der tiefen Thrombosen der Arme zeigen Werte von nur 0,87 und 0,85 (3,29).

Bei den tiefen Thrombosen der Beine und/oder des Beckens wird eine Sonografie bei niedriger Vortestwahrscheinlichkeit erst nach einem positiven D-Dimer Test eingesetzt oder wenn der D-Dimer Test nicht zur Verfügung steht (3). Dabei wird entweder eine Sonografie der proximalen unteren Extremität oder eine Sonografie des ganzen Beines gemacht (3). Bei der mittleren Vortestwahrscheinlichkeit wird sie schon als erste Untersuchung nach dem Bestimmen der Vortestwahrscheinlichkeit durchgeführt (3). Dabei kann entweder gleich das ganze Bein mittels Sonografie begutachtet werden oder es wird zuerst nur die proximale

untere Extremität untersucht und im Verlauf nach einer Woche eine weitere Sonografie der proximalen unteren Extremität gemacht, wenn keine andere Ursache für die Symptome und Zeichen gefunden wird (3). Auch bei sehr hoher Vortestwahrscheinlichkeit soll als Erstes eine Sonografie entweder der proximalen unteren Extremität oder des gesamten Beines gemacht werden (3). Dabei soll diese bei negativem Ergebnis und nicht finden einer anderen Ursache erneut durchgeführt werden (3).

Die Sonografie ist somit in der Diagnostik der tiefen Thrombose ein zentrales Untersuchungsmittel (3).

Auch bei der Anwendung der Sonografie unterscheidet sich die tiefe Thrombose der oberen Extremität kaum von der tiefen Thrombose der unteren Extremität (3). So ist bei unwahrscheinlicher Vortestwahrscheinlichkeit nach einem positiven D-Dimer Test eine Sonografie angezeigt (3). Wenn es keinen D-Dimer Test gibt ist andernfalls auch die Sonografie alleine möglich (3). Ist die Vortestwahrscheinlichkeit wahrscheinlich kann auf den D-Dimer Test verzichtet und direkt eine Sonografie oder mehrere Sonografien gemacht werden (3).

1.1.5.7.3.2 Phlebografie

Heute kaum mehr in Verwendung ist die Phlebografie, also die Untersuchung der tiefen Venen der Arme, der Beine und/oder des Beckens mit Kontrastmittel und Röntgenstrahlen (73). Eine Ablaufphlebografie erfolgt indem in eine oberflächliche Vene des Fuß-/Handrückens bei liegendem Stauschlauch über dem Knöchel/Handgelenk Kontrastmittel injiziert wird und dann vom Bein/Arm mehrere Röntgenaufnahmen gemacht werden um den Abfluss darzustellen (66,71,72). Sie ist noch immer die Standardmethode, an der die Sensitivität und die Spezifität anderer Verfahren gemessen wird (66,71,72).

Durch die Verbesserung der Sonografie und der hohen Sensitivität und Spezifität dieser ist dieses Verfahren jedoch kaum mehr im Einsatz (71,72). Sie wird noch in unklaren Fällen oder vor einer eingreifenden Therapie wie der Thrombektomie oder der Fibrinolyse verwendet (58,66).

1.1.5.7.3 CT-, MR-Phlebografie

Diese Verfahren sind auch nur bei speziellen Situationen (z. B. Operationsplanung, Ursachenabklärung [z. B. Krebserkrankung], Schwangerschaft [MR-Phlebografie]) in Verwendung (66). Sie haben im alltäglichen Ablauf der Diagnostik einer tiefen Thrombose noch keinen bekannten Stellenwert, sondern werden eher zur genauen Abschätzung der Situation vor einem Eingriff eingesetzt oder kommen zum Einsatz, wenn die Sonographie und die Phlebografie unklare Ergebnisse zeigen (66).

1.1.5.7.4 Algorithmus

Um dem*der Patienten*in eine optimale Versorgung zu ermöglichen, die Ressourcen des Gesundheitssystem zu schonen und einen geregelten Ablauf der Untersuchungen zu gewährleisten gibt es einen Algorithmus für das Vorgehen bei einer tiefen Thrombose der Arme, der Beine und/oder des Beckens (3). Es werden dabei die einzelnen diagnostischen Schritte verbunden und ein strukturiertes Vorgehen erstellt (3). Hierbei ist anfangs eine genaue Anamneseerhebung und eine klinisch-physikalische Untersuchung wichtig, um die Risikofaktoren, Symptome und Zeichen einer tiefen Thrombose herauszufiltern und anschließend mit Vorhersageregeln, wie dem Wells-Score oder dem Constans-Score, die Personen in Risikogruppen einzuteilen und die erwartete Prävalenz einer tiefen Thrombose zu schätzen (3). Im Anschluss folgt bei den Gruppen mit niedriger, mittlerer oder unwahrscheinlicher Vortestwahrscheinlichkeit der D-Dimer Test (3). Der Wells-Score, Constans-Score und der D-Dimer Test haben eine hohe Sensitivität, aber niedrige Spezifität (3,24,29). Daher kann bei unauffälligen Ergebnissen des D-Dimers zwar eine Thrombose ausgeschlossen, aber noch nicht bestätigt werden (3). Die folgenden Schritte, wie die Sonografie, die Phlebografie, die CT- und/oder MR-Phlebografie, haben eine hohe Sensitivität und auch eine hohe Spezifität (3,24,29). Nach einem positiven D-Dimer Test oder wenn die Vortestwahrscheinlichkeit bereits hoch oder wahrscheinlich ist, soll als nächster Schritt eine Sonografie durchgeführt werden (3). Je nach dem Befund wird anschließend die Diagnose einer tiefen Venenthrombose gestellt (3). In Ausnahmen ist eine weitere Abklärung durch eine Phlebografie, CT- oder MR-

Phlebografie angezeigt (66,71,72). Abb. 4. und Abb. 5. fassen den oben beschriebenen Algorithmus graphisch zusammen.

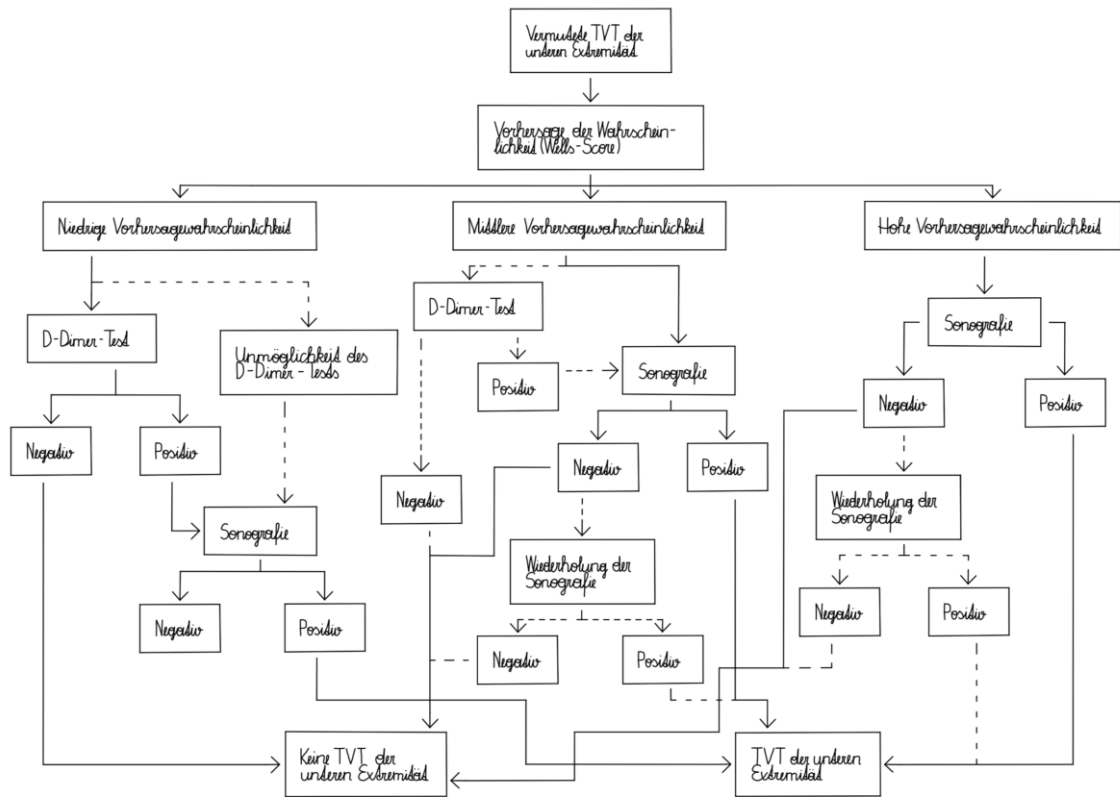


Abb. 4. Algorithmus der vermuteten TVT der unteren Extremität (modifiziert nach Fig. 5., 6., 7. in (3))

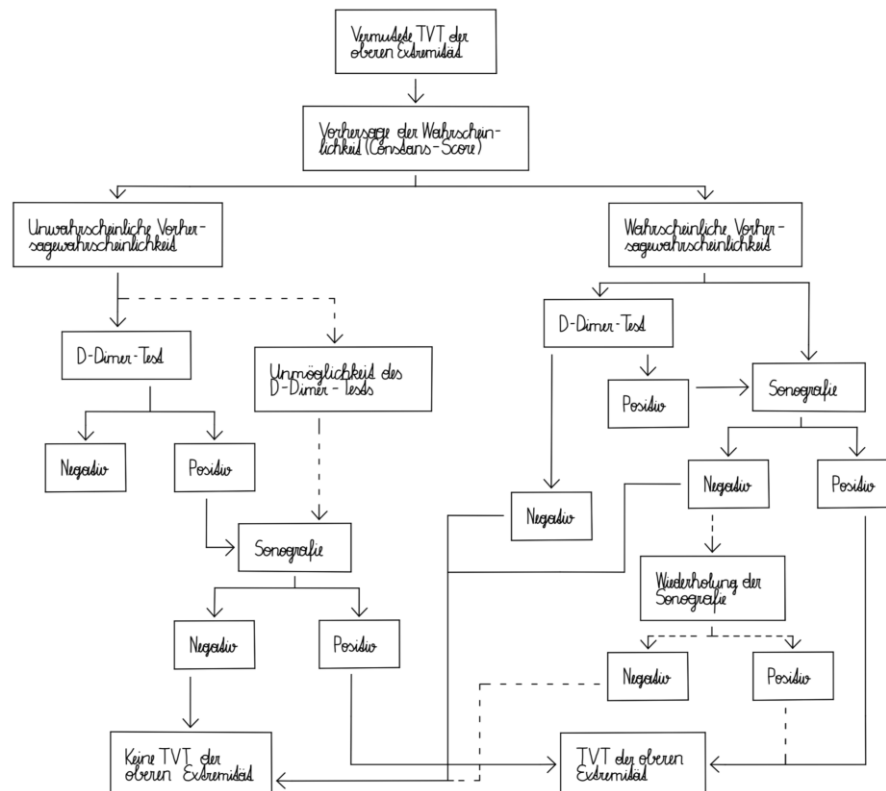


Abb. 5. Algorithmus der vermuteten TVT der oberen Extremität (modifiziert nach Fig. 9., 10. in (3))

1.1.5.7.5 Weitere Diagnostik

Bei einem positiven Ergebnis können anschließend bei Verdacht auf spezielle Ursachen, wie Thrombophilie oder Krebserkrankung, diese weiter abgeklärt werden (14,56,58).

1.1.5.8 Komplikationen

Die drei wichtigsten Komplikationen und Ursachen für die erhöhte Morbidität und Mortalität einer tiefen Thrombose in den Armen, den Beinen und/oder dem Becken sind die Lungenembolie, das Wiederauftreten einer Thrombose innerhalb von 12 Monaten und das PTS (2,34). Dabei sind die Komplikationen bei den tiefen Thrombosen der oberen Extremität weniger häufig als bei den tiefen Thrombosen der unteren Extremität (2,34). Die Lungenembolie ist mit 6 % bei tiefen Thrombosen der Arme und mit 15-32 % bei tiefen Thrombosen der Beine und/oder

des Beckens, das Wiederauftreten mit 2-5 % bzw. 10 % und das PTS mit 5 % bzw. 56 % angegeben (2).

2 Material und Methoden

2.1 Literaturrecherche

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde eine Literaturrecherche durchgeführt, um die Beeinflussung der Blutgerinnung durch Antikoaganzien und Fibrinolytika, die für die Prophylaxe und/oder Therapie der tiefen Thrombosen der Arme, der Beine und/oder des Beckens in Österreich zugelassen und verfügbar sind, zu erheben und miteinander zu vergleichen.

Dazu ist auf Fachzeitschriften und Fachbücher zurückgegriffen worden und es wurden Datenbanken wie PubMed, OvidSP, UpToDate, Pschyrembel Online und Google Scholar verwendet.

Als Schlüsselwörter sind dabei krankheitsdefinierende und therapiespezifische Wörter, wie zum Beispiel Hämostase, Fibrinolyse, tiefe Venenthrombose, Phlebothrombose, Antikoaganzien, Fibrinolytika, Thromboseprophylaxe und Thrombosetherapie benützt worden. Diese wurden auch zusammen mit zusätzlichen Schlüsselwörtern wie Leitlinie, Definition, Epidemiologie, Ätiologie, Risikofaktoren, Einteilung, Pathophysiologie, Diagnostik, Komplikationen, Pharmakodynamik, Pharmakokinetik, Anwendungsgebiete, Dosierung, Monitoring, Nebenwirkungen, Kontraindikationen, Effektivität, Sicherheit, Prophylaxe, Therapiephasen (Anfangstherapie, Primärtherapie, Sekundärprophylaxe) oder Wirkstoffnamen für die Suche in diesen Datenbanken eingesetzt.

Im Anschluss sind von 01/2020 bis 08/2021 für die Arbeit Leitlinien, Artikel, Studien, Buchinhalte in deutscher oder englischer Sprache von ihren jeweiligen Startdaten bis 08/2021 als Informationsquelle herangezogen und damit ein strukturierter Überblick über Prophylaxe und Therapie verfasst worden.

Zur Literaturverwaltung wurde die Software Mendeley verwendet und die Arbeit mit dieser Software im Vancouver Style zitiert.

2.2 Datenanalyse

Bei der Analyse der Daten der Prophylaxe und Therapie wurde die Effektivität und Sicherheit der Wirkstoffe genauer betrachtet, wobei die Effektivität bei der Prophylaxe am Auftreten von tiefen Thrombosen oder VTE und die Sicherheit an

der Anzahl starker Blutungen bewertet wurde. Ähnlich ist auch bei der Therapie vorgegangen worden, wo die Effektivität am Wiederauftreten einer tiefen Venenthrombose oder im Allgemein einer VTE und die Sicherheit an der Anzahl starker Blutungen und allgemeiner Todesfälle gemessen wurde. Die Effektivität und Sicherheit bei der Prophylaxe bzw. der Therapie der HIT II ist am Auftreten oder Wiederauftreten thromboembolischer Komplikationen und starker Blutungen eruiert worden. Bei den Fibrinolytika wurden als Outcomes die 30-Tage Mortalität, die Mortalität zwischen 30 Tagen bis zu maximal 6 Jahren nach Start der Therapie, das Auftreten einer nicht tödlichen Lungenembolie, das Wiederauftreten einer tiefen Thrombose, das Auftreten eines PTS und starker Blutungen herangezogen.

3 Ergebnisse

3.1 Pharmakoprophylaxe und -therapie

Die Prophylaxe und/oder Therapie einer tiefen Thrombose in den Venen der Armen, der Beinen und/oder des Becken mit Antikoagulanzen und Fibrinolytika ist die erste Wahl zur medikamentösen Reduktion des Auftretens einer Lungenembolie, des Auftretens bzw. Wiederauftretens einer tiefen Thrombose oder im Allgemeinen einer VTE und/oder des Auftretens eines PTS (4,5).

3.1.1 Wirkstoffe der Antikoagulation

Es gibt zahlreiche Pharmaka die zu den Antikoagulanzen gehören (73). Sie haben unterschiedliche Angriffspunkte, die ihren antikoagulatorischen Charakter ausmachen (73).

Eingeteilt können sie in Hinsicht auf die Beeinflussung der Hämostase in indirekte und direkte Hemmer der Hämostase werden (74). Zu den indirekten Antikoagulanzen zählen die ATIII-Aktivatoren mit den Heparinen (UFH, NMH), Pentasacchariden (Fondaparinux) und Heparinoiden (Danaparoid) sowie die Cumarine (Phenprocoumon, Acenocoumarol, Warfarin) (74). Die direkten Antikoagulanzen umfassen die direkten FIIa-Hemmer (Argatroban, Dabigatran) sowie die direkten FXa-Hemmer (Rivaroxaban, Edoxaban, Apixaban) (74). In der Abb. 6. sind die unterschiedlichen Angriffspunkte der Antikoagulanzen graphisch dargestellt.

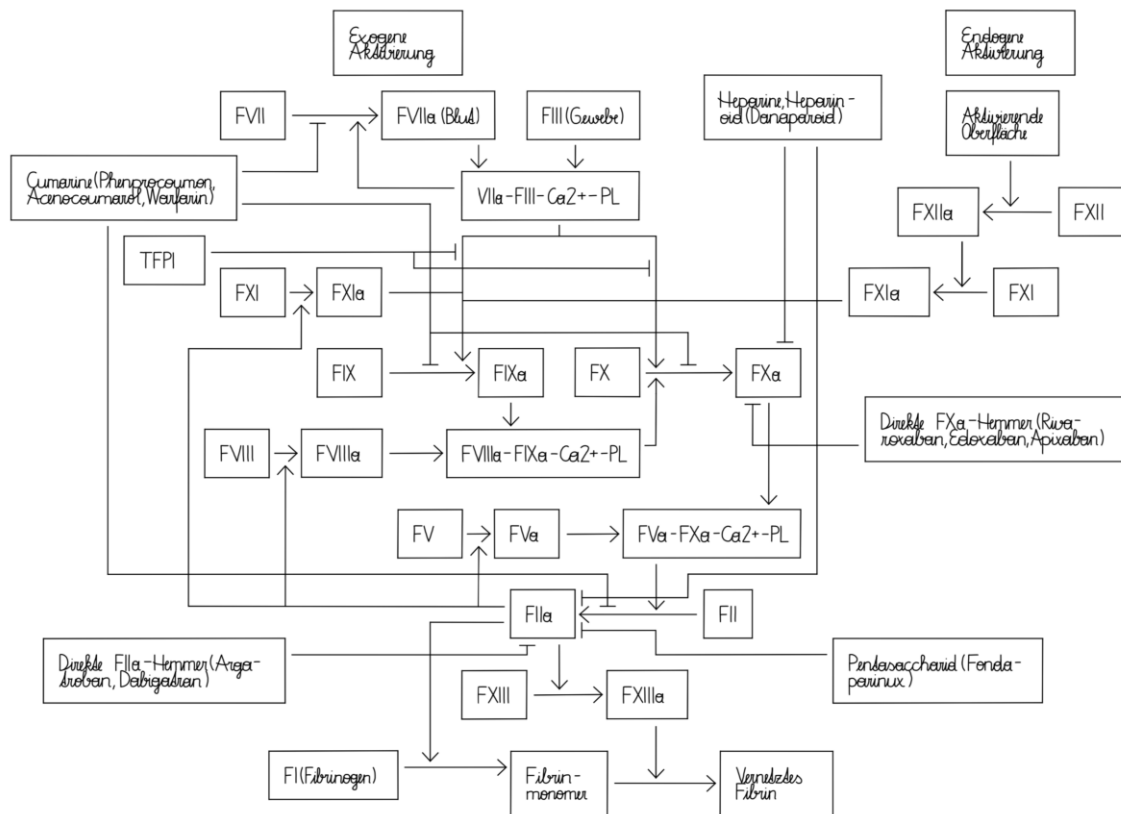


Abb. 6. Prophylaktische/therapeutische Angriffspunkte der Antikoagulanzen (modifiziert nach Abb. 6.28 in (73), Abb. 14.1 in (75))

3.1.1.1 Indirekte Hemmstoffe der Hämostase

3.1.1.1.1 ATIII-Aktivatoren

3.1.1.1.1.1 Unfraktioniertes Heparin

Allgemeines:

Das UFH (Heparin [z. B. Heparin Gilvasan®]) ist eines der ältesten Antikoagulanzen (75,76). Es wird aus der Schleimhaut von Schweinedärmen gewonnen und ist ein hochpolymeres Glykosaminoglykan, dessen Polymerkette abwechselnd aus D-Glucosaminen und Hexuronsäuren (D-Glucuronsäure, L-Iduronsäure) aufgebaut ist (64,73,75–81). Die Disaccharideinheiten (D-Glucosamin + D-Glucuronsäure, D-Glucosamin + L-Iduronsäure) sind über α -1,4-glykosidische Bindungen verbunden (79). Die Monosaccharide sind entweder durch eine β -1,4-glykosidische Bindung (D-Glucosamin, D-Glucuronsäure) oder eine α -1,4-glykosidische Bindung (D-Glucosamin, L-Iduronsäure) zu

Disaccharideinheiten aneinander gebaut (80). Einige Hydroxylgruppen der einzelnen Monosaccharide sind sulfatiert, dies führt zu einem Polymer, welches stark negativ geladen ist (79). Es gibt dabei zwei unterschiedlich sulfatierte Disaccharideinheiten (3-fach sulfatierte Disaccharideinheit, 2-fach sulfatierte Disaccharideinheit) (80).

Die Schlüsselstelle des UFH ist eine Pentasaccharideinheit (Abb. 7.) (79). Das ist die niedrigste Anzahl an Monosaccharideinheiten die für die Bindung an ATIII nötig ist (76). Sie besteht aus drei D-Glucosaminen und zwei Hexuronsäuren (79). Das zentrale D-Glucosamin trägt eine 3-O-Sulfatgruppe (79). Die 3-O-Sulfatgruppe ist entscheidend für die antikoagulatorische Aktivität, eine Entfernung dieser resultiert in einem kompletten Verlust der antikoagulatorischen Effektivität (76,79,80). Auch vier andere Sulfatgruppen auf den D-Glucosaminen sind wichtig für den Erhalt der hohen antikoagulatorischen Aktivität (79). Ein Verlust einer dieser Sulfatgruppen führt zu einer starken Reduktion der antikoagulatorischen Effektivität des UFH (79). Die Verluste von anderen Sulfatgruppen, als den fünf beschriebenen, beeinflussen die antikoagulatorische Wirksamkeit nicht wesentlich (79). Diese Pentasaccharideinheit ist nur bei ca. einem Drittel vorhanden (76,80). Dieser Anteil wird als High-affinity-heparin (HAH), der Rest als Low-affinity-heparin (LAH) bezeichnet (76,80). Der HAH Anteil ist für die eigentliche antikoagulatorische Effektivität zuständig (76,80).

Das Molekulargewicht des kettenförmigen Moleküls schwankt zwischen 3 000 und 30 000 Da, das mittlere Molekulargewicht ist dabei ca. 15 000 Da (64,73,76–78,82,83). Das entspricht einer Zuckerkette von 10-90 Saccharideinheiten (82). Durch die starke Variabilität der Struktur des Polysaccharides ist auch die antikoagulatorische Wirkung unterschiedlich (64,80). Weshalb das UFH nicht in Milligramm angegeben wird, sondern die Internationale Einheit (IE) zur Quantifizierung der antikoagulatorischen Aktivität gewählt wurde (77,82).

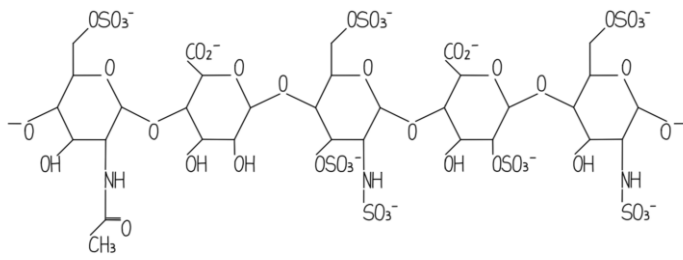


Abb. 7. Struktur der Pentasaccharideinheit der Heparine (modifiziert nach Fig. 2. in (76), Fig. 1. in (81))

Pharmakodynamik:

Die Wirkung des UFH ist ATIII abhängig (64,73,76,77,84). Dabei kommt es zu einer Komplexbildung zwischen dem UFH und dem ATIII (73,77). Das führt zu einer Konformationsänderung des ATIII, was weiter zu einer Verstärkung und Geschwindigkeitserhöhung der Bindung zwischen ATIII und FXa oder FIIa auf das 1000-fache führt (73,76,77,84). Auch andere Faktoren (z. B. FIXa, FXIa, FXIIa) können gebunden werden (76,80,83). Zur Inaktivierung von FXa reicht der Kontakt zwischen dem UFH und dem ATIII, für die Inaktivierung von FIIa muss das UFH auch mit dem FIIa Kontakt aufnehmen (73,77,84). Dazu ist neben der Pentasaccharideinheit eine Polysaccharidkette von mindestens 18-22 Monosaccharideinheiten nötig (76,80). Dabei blockiert jeweils ein ATIII ein FXa- oder FIIa-Molekül (73,80). Das Verhältnis der Anti-FXa-Aktivität zur Anti-FIIa-Aktivität beträgt 1:1 (73). Auch unabhängig vom ATIII hat UFH eine antithrombotische Wirkung (83). So führt es zum Beispiel zur Freisetzung von TFPI, der die Bildung des FVIIa-FIII-Ca²⁺-PL-Komplex und dadurch die Aktivierung von FX hemmt (83).

Pharmakokinetik (Verabreichung, Bioverfügbarkeit, Verteilung, Ausscheidung):

UFH kann wegen seiner chemischen Struktur nur intravenös und/oder subkutan gegeben werden (64,76,83). Die orale Gabe ist aufgrund der Molekülstruktur mit einer nur sehr geringen Bioverfügbarkeit nicht sinnvoll (76). Die intramuskuläre Gabe wird wegen des hohen Blutungsrisikos nicht angewendet (76). Der intrapulmonale Weg ist wegen der fehlenden Informationen über die notwendige

Konzentration und Daten zur Bioverfügbarkeit auch ausgeschlossen (76). Bei der intravenösen Gabe werden sie meist als Bolus und kontinuierlich über einen Perfusor gegeben (76). Subkutane Gaben sind intermittierende Einmalinjektionen (76). Es werden bei der subkutanen Injektion nur ca. 22-40 % der injizierten Dosis systemisch absorbiert, der Rest wird im Gewebe gebunden (76). Da aber UFH mit vielen Plasmamolekülen, zellulären Blutbestandteilen und Endothelzellen interagiert, wird die Bioverfügbarkeit im Blut bei beiden Injektionsformen schnell reduziert (64,83). Dadurch lässt sich auch die nicht-lineare Steigerung der Wirkung bei Steigerung der Dosis erklärt (16,85). Da bei zunehmender Dosis die Interaktion mit anderen Molekülen und/oder Zellen gesättigt wird, steigt die Interaktion mit ATIII und dadurch die antikoagulatorische Aktivität überproportional an (16,85).

Der Wirkungseintritt nach intravenöser Injektion ist sofort vorhanden, der der subkutanen Injektion erfolgt innerhalb von 1-2 Stunden (85). Ein Wirkmaximum wird nach ca. 4-10 Stunden erreicht (76). Die Halbwertszeit ist dosis- und zeitabhängig und liegt zwischen 1 Stunde und 2,5 Stunden (64). Die Zunahme der Halbwertszeit mit der Dosis oder der Dauer der Verabreichung liegt der dosisabhängigen Abnahme der Heparin-Clearance zugrunde (76,83). Die Heparin-Clearance setzt sich aus zwei Teilen zusammen, einen schnellen sättigbaren Mechanismus, der durch die Bindung des Heparins an die Plasmamoleküle, zellulären Blutbestandteile und Endothelzellen mit Depolymerisation gebildet wird und dem langsameren, nicht sättigbaren Mechanismus bei dem Heparin renal ausgeschieden wird (76,83). Die Elimination erfolgt im Allgemeinen nach Metabolisierung in der Leber mittels Heparinasen durch Ausscheidung über die Nieren, bei hohen Dosen kann UFH zum Teil auch unmetabolisiert ausgeschieden werden (64,76). Dabei beträgt die Eliminationshalbwertszeit bei normaler Nierenfunktion wie bereits erwähnt 1-2,5 Stunden, bei schweren Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen kann die Eliminationshalbwertszeit verlängert sein (64,76).

Anwendungsgebiete:

UFH wird für eine große Anzahl klinischer Situationen verwendet (16). Diese umfassen im Allgemeinen die Prophylaxe und Therapie von Thrombosen und Embolien, die zum Beispiel bei tiefen Thrombosen der Venen der oberen und

unteren Extremitäten, Lungenembolien, Herzproblemen, wie dem Vorhofflimmern oder dem Acute coronary syndrom (ACS) (z. B. instabile Angina pectoris, Non-ST-segment elevation myocardial infarction [NSTEMI], ST-segment elevation myocardial infarction [STEMI]), oder während des extrakorporalen Kreislaufs (z. B. Hämodialyse, Hämofiltration, Herz-Kreislauf-Maschine) vorkommen (16).

Dosierung, Monitoring:

Wegen der vielen Interaktionen von UFH mit anderen Molekülen und Zellen ist eine Vorhersage der antikoagulatorischen Wirkung nicht möglich und es ist eine individuelle Dosierung notwendig (64).

Zur Thromboseprophylaxe gibt man das UFH in niedrigen Dosen subkutan (77,78). Dazu werden im Rahmen der Low-dose-Heparinisierung 2-4 x 5 000 IE/d des UFH, je nach Risikobereich, injiziert (64,73,77,78). Dabei kommt es meist nicht zu einer signifikanten Veränderung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) oder des Anti-FXa-Spiegels (64,78). Die therapeutische Dosis, die High-dose-Heparinisierung, richtet sich jedoch nach dem aPTT-Wert (78). Anzustreben ist die Verlängerung der aPTT auf das 1,5-2,5-fache (64). Dazu wird zuerst eine Initialdosis und danach eine Erhaltungsdosis über eine Dauerinfusion mit einer gezielten Infusionsrate gegeben, diese Gaben können standardisiert oder körperlsgewichtsbezogen erfolgen (64). Wobei die körperlsgewichtsbezogene Dosierung aufgrund der individuelleren Startdosis schneller und häufiger gleich am Anfang eine Antikoagulation im therapeutischen Zielbereich ermöglicht und zur Reduktion des Rezidivrisikos und des Blutungsrisikos führt, weshalb diese Art der Anwendung eher verwendet wird (86). Die standardisierte Dosierung erfolgt durch eine Bolusgabe von 5 000 IE und einer kontinuierlichen Infusionsrate von 1 000 IE/h (86). Zur Dosiskontrolle erfolgt eine Messung der aPTT und wenn nötig eine Anpassung (86). Die körperlsgewichtsbezogene Dosierung erfolgt durch einen Bolus von 80 IE/kg KG und einer kontinuierlichen Infusionsrate von 18 IE/kg KG/h und wird auch mittels Messung der aPTT entsprechend kontrolliert und angepasst (86,87).

Die aPTT wird 6 Stunden nach der ersten UFH-Gabe gemessen, dabei ist der Zielwert der aPTT 62-91 Sekunden, bei einer aPTT Verkürzung oder Verlängerung nicht in den Zielbereich wird anhand eines Dosierungsplan für die Anpassung vorgegangen (87). Es gibt unterschiedliche Dosierungspläne, die sich

in den aPTT Zeiten gering unterscheiden (66,84). Ist die aPTT nicht ausreichend verlängert, wie bei einem Wert < 36 Sekunden oder zwischen 36-62 Sekunden wird zusätzlich eine erneute Gabe und eine Erhöhung der Infusionsrate notwendig (87). So soll bei < 36 Sekunden noch eine Bolus von 80 IE/kg KG injiziert werden und die Infusionsrate um 4 IE/kg KG/h erhöht werden, bei 36-62 Sekunden soll ein Bolus von 40 IE/kg KG injiziert werden und die Infusionsrate um 2 IE/kg KG/h erhöht werden (87). Ist die aPTT übermäßig verlängert, also sind Werte > 110 Sekunden oder zwischen 92-110 Sekunden zu messen, wird eine Reduktion der Infusionsrate oder ein vorübergehender Stopp notwendig (87). So ist bei 92-110 Sekunden eine Reduktion von 2 IE/kg KG/h und bei > 110 Sekunden ein Pausieren der Infusion für eine Stunde und dann eine Reduktion der Infusionsrate von 3 IE/kg KG/h notwendig (87). Nach einer Anpassung ist die aPTT wieder nach 6 Stunden zu messen (87). Bei Werten zwischen 62-91 Sekunden ist keine Veränderung notwendig, es kann die aPTT am nächsten Tag und später wöchentlich kontrolliert werden (87). Als Alternative zur Messung der aPTT wird auch der Anti-FXa-Spiegel derzeit hin und wieder verwendet (87–89). Häufiger verwendet wird aber dennoch die aPTT (87–89). In einem Vergleich der beiden Methoden ist zu sehen, dass beim Monitoring des Anti-FXa-Spiegels höhere Dosen zum Erreichen therapeutischer Bereiche notwendig sind, aber es sind weniger Änderungen der Infusionsraten erforderlich und das Blutungsrisiko ist gleich (88,89).

Bei der extrakorporalen Antikoagulation oder in anderen Hochdosisbereichen wird statt der aPTT die Activated clotting time (ACT) verwendet (73). Der Zielwert liegt hierbei über 400 Sekunden (73).

Als weiteres Monitoring wird auch die Kontrolle der Thrombozytenzahl vor der ersten Heparin-gabe, am 3.-5. Tag, dann für 3 Wochen alle 2-3 Tage und danach einmal in der Woche empfohlen, um eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie frühzeitig zu erkennen (78,87).

Wirkstoff	Präparat/Handelsname	Dosis	Intervall	Applikationsart
UFH	z. B. Heparin Gilvasan® 1 000 IE/ml; Heparin Gilvasan® 5 000 IE/ml	5 000 IE	2-4 x/d	s. c.

Tab. 4. Prophylaktische Dosierung von UFH (modifiziert nach Tab. 36.2 in (16))

Wirkstoff	Präparat/Handelsname	Initialdosis	Erhaltungsdosis	Applikationsart
UFH	z. B. Heparin Gilvasan® 1 000 IE/ml; Heparin Gilvasan® 5 000 IE/ml	5 000 IE o. 80 IE/kg KG	1 000 IE/h o. 18 IE/kg KG/h	i. v.

Tab. 5. Therapeutische Dosierung von UFH (modifiziert nach Tab. 36.2 in (16))

Nebenwirkungen:

Blutungen sind die häufigsten Nebenwirkungen einer UFH Therapie (84). Die Häufigkeit von größeren Blutungskomplikationen liegt zwischen 1-5 % (84). Als Antidot gibt es für UFH das Protamin (Protamin Meda®) (84).

Die wichtigste Nebenwirkung außerhalb der Blutungen ist die HIT II (9). Die HIT II ist eine seltenere aber schwerwiegende Nebenwirkung die durch Heparin-abhängige Antikörper ausgelöst wird (9). Diese zielen auf Komplexe aus Heparin und Plättchenfaktor 4 (PF4) ab (9). Die Häufigkeit der HIT II reicht dabei von 2-3 % (9,73).

Eine weitere Nebenwirkung sind kutane Überempfindlichkeitsreaktionen (84). Auch Allergien können auftreten, wenn auch sehr selten (84). Zwei weitere für das UFH spezifische Nebenwirkungen sind Osteoporose und Haarausfall (84).

Kontraindikationen:

Wie bei jedem Arzneimittel ist eine Überempfindlichkeit/Allergie eine Kontraindikation (16). Aber auch bei Blutungen, erhöhtem Blutungsrisiko und/oder Blutungskomplikationen ist UFH nicht indiziert (16). Weiters sind

rückenmarksnahe Regionalanästhesien und auch eine HIT II wichtige Kontraindikationen (16).

3.1.1.1.2 Niedermolekulares Heparin

Allgemeines:

Das NMH (Enoxaparin [z. B. Lovenox®], Dalteparin [z. B. Fragmin®], Nadroparin [z. B. Fraxiparin®]) ist ein Teil von UFH mit einer antikoagulatorischen Aktivität (79). Dieses wird durch Depolymerisation und anschließender Fraktionierung aus UFH hergestellt (64,76,78,83). Durch den Herstellungsvorgang wird bei einem gewissen Anteil des NMH die Pentasaccharideinheit zerstört (16). Daher hat anschließend nur ca. ein Fünftel diese Einheit (16). Dieser Anteil wird wie bei dem UFH als HAH, der Rest als LAH bezeichnet (16).

Die Struktur entspricht ansonsten jener des UFH, wobei die Kettenlänge kürzer und daher auch das mittlere Molekulargewicht geringer ist (64,66,76,78,84). Es liegt zwischen 2 000-6 500 Da, was einer Zuckerkette von 7-30 Saccharideinheiten entspricht (64,66,76,78,84,90).

Pharmakodynamik:

Der Wirkmechanismus des NMH unterscheidet sich von dem des UFH indem es durch die Änderung der Kettenlänge zur Abnahme der Anti-FIIa-Aktivität kommt (66,90). Aber sie zeichnen sich durch eine 2-8-fach höhere Anti-FXa-Aktivität aus (66). Das Verhältnis Anti-FXa-Aktivität zur Anti-FIIa-Aktivität ist uneinheitlich zwischen den einzelnen Präparaten und liegt zwischen 1,5 und 6,1 (16,64,66,78). Der Vorgang der Inaktivierung ist aber gleich wie beim UFH (64,78,90).

Pharmakokinetik (Verabreichung, Bioverfügbarkeit, Verteilung, Ausscheidung):

NMH wird im Allgemeinen subkutan durch Einmalinjektionen injiziert (66,90). Ein großer Unterschied zum UFH ist, dass NMH nach subkutaner Gabe eine sehr hohe Bioverfügbarkeit hat (66,90). Die genaue Bioverfügbarkeit hängt vom Präparat ab (90). Sie kommt dadurch zu Stande, dass NMH im Gewebe weniger stark gebunden wird (90). Im Vergleich zu UFH hat NMH auch eine 2-4-fach längere Halbwertszeit (66,90). Diese höhere Halbwertszeit hängt mit der geringeren Interaktion mit Plasmamolekülen, zellulären Blutbestandteilen und

Endothelzellen zusammen (90). Dadurch ist auch eine Gabe von 1-2 x/d ausreichend (16). Das Wirkmaximum wird nach 3-4 Stunden erreicht (16). Ein weiterer großer Unterschied ist, dass die Halbwertszeit nicht dosisabhängig ist (16). Die Heparin-Clearance bei NMH ist nicht sättigbar, da im Gegensatz zu UFH Endothelbindungen oder Internalisierungen als sättigbare Mechanismen kaum eine Rolle spielen (76,90). Die Elimination erfolgt im Allgemeinen wie bei UFH nach Metabolisierung in der Leber über die Nieren (16). Im Gegensatz zu UFH wird bei NMH aber ein gewisser Anteil (< 10 %) unverändert ausgeschieden (16). Die Eliminationshalbwertszeit beträgt dabei abhängig vom Präparat ca. 2-4 Stunden, bei Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen kann die Eliminationshalbwertszeit verlängert sein (73). Das führt dann aufgrund der verlangsamten Ausscheidung nicht metabolisierter Moleküle zur Anhäufung dieser und dadurch zu einem erhöhten Blutungsrisiko (16).

Anwendungsgebiete:

Die Anwendungsgebiete sind wie bei UFH sehr umfangreich und können grundsätzlich bei jeder Indikation von UFH als Alternative eingesetzt werden (16,83). Daher wird auch der Einsatz von UFH seltener (16). Die Anwendungsgebiete sind vom Wirkstoff der NMH abhängig, wobei Enoxaparin am vielfältigsten einsetzbar ist (16).

Dosierung, Monitoring:

Anders als bei UFH, ist eine genaue individuelle Dosierung aufgrund der anderen Pharmakokinetik nicht notwendig (84). Die Dosierung der Prophylaxe erfolgt in der Regel standardisiert oder gewichtsadaptiert, die der Therapie typischerweise gewichtsadaptiert (84). Sie ist von dem verwendeten Wirkstoff abhängig (64,84). Die Therapie unterscheidet sich dabei von der Prophylaxe durch die häufigere Anwendung (64,84). Als Faustregel kann man im Allgemeinen sagen, dass für die Prophylaxe 1 x/d und für die Therapie 2 x/d eine Einmalinjektion notwendig ist (64,84).

Ein Monitoring wie bei UFH ist grundsätzlich nicht erforderlich (64,91). Bei Bedarf, wie zum Beispiel bei einem erhöhten Blutungsrisiko oder einer schweren Niereninsuffizienz, müsste man zum Monitoring den Anti-FXa-Spiegel messen (91). Der Zielbereich hier liegt bei der therapeutischen Dosierung zwischen 0,5-1,0

Anti-FXa-IE/ml (91). Er wird 4 Stunden nach Erstgabe des NMH gemessen, bei einem Anti-FXa-Spiegel unter oder über dem Zielbereich wird für die Anpassung anhand eines Dosierungsplans, wie für die aPTT bei UFH, vorgegangen (91). Ist der Anti-FXa-Spiegel erniedrigt, wie bei einem Wert $< 0,35$ Anti-FXa-IE/ml oder zwischen $0,35-0,49$ Anti-FXa-IE/ml wird eine Änderung der aktuellen Dosierung durch eine Steigerung um 25 % bei einem Wert $< 0,35$ Anti-FXa-IE/ml oder durch eine Steigerung um 10 % bei einem Wert zwischen $0,35-0,49$ Anti-FXa-IE/ml durchgeführt (91). Nach einer Änderung ist eine erneute Messung 4 Stunden später wieder erforderlich (91). Andersherum verhält es sich, wenn der Anti-FXa-Spiegel erhöht ist, wie bei Werten zwischen $1,1-1,5$ Anti-FXa-IE/ml, zwischen $1,6-2,0$ Anti-FXa-IE/ml oder $> 2,0$ Anti-FXa-IE/ml (91). Auch hier ist eine Änderung der aktuellen Dosierung notwendig (91). Dazu wird bei einem Wert zwischen $1,1-1,5$ Anti-FXa-IE/ml die Dosierung um 20 %, bei einem Wert zwischen $1,6-2,0$ Anti-FXa-IE/ml um 30 % reduziert (91). Ist der Wert $> 2,0$ wird abgewartet bis der Anti-FXa-Spiegel $< 0,5$ Anti-FXa-IE/ml ist und dann mit einer um 50 % reduzierten Dosierung erneut begonnen (91). Hier ist eine erneute Messung erst vor der nächsten Gabe notwendig, beziehungsweise bei einem Wert $> 2,0$ Anti-FXa-IE/ml ist eine tägliche Messung ausreichend (91). Ist der Wert im erwünschten therapeutischen Zielbereich soll die Dosierung so weiter geführt werden und eine Kontrolle des Anti-FXa-Spiegel am nächsten Tag und später wöchentlich erfolgen (91). Gleich wie bei UFH ist die Kontrolle der Thrombozytenzahl insbesondere vor der ersten Heparin-gabe und in den ersten 2-3 Wochen nach Therapiebeginn wichtig, um auch hier eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie frühzeitig zu erkennen (64,78).

Wirkstoff	Präparat/Handelsname	Dosis	Intervall	Applikationsart
Enoxaparin	z. B. Lovenox®/Inhixa® 2 000 IE (20 mg)/0,2 ml; Lovenox®/Inhixa® 4 000 IE (40 mg)/0,4 ml; Lovenox®/Inhixa® 6 000 IE (60 mg)/0,6 ml; Lovenox®/Inhixa® 8 000 IE (80 mg)/0,8 ml; Lovenox®/Inhixa® 10 000 IE (100 mg)/1 ml	4 000 Anti-FXa-IE	1 x/d	s. c.
Dalteparin	z. B. Fragmin® 2 500 IE/0,2 ml; Fragmin® 5 000 IE/0,2 ml; Fragmin® 7 500 IE/0,3 ml; Fragmin® 10 000 IE/0,4 ml	5 000 Anti-FXa-IE	1 x/d	s. c.
Nadroparin	Fraxiparin® 2 850 IE/0,3 ml	2 850 Anti-FXa-IE	1 x/d	s. c.

Tab. 6. Prophylaktische Dosierung des NMH (modifiziert nach Tab. 6.93 in (73))

Wirkstoff	Präparat/Handelsname	Dosis	Intervall	Applikationsart
Enoxaparin	z. B. Lovenox®/Inhixa® 2 000 IE (20 mg)/0,2 ml; Lovenox®/Inhixa® 4 000 IE (40 mg)/0,4 ml; Lovenox®/Inhixa® 6 000 IE (60 mg)/0,6 ml; Lovenox®/Inhixa® 8 000 IE (80 mg)/0,8 ml; Lovenox®/Inhixa® 10 000 IE (100 mg)/1 ml	1,0 mg/kg KG	2 x/d	s. c.
Dalteparin	z. B. Fragmin® 2 500 IE/0,2 ml; Fragmin® 5 000 IE/0,2 ml; Fragmin® 7 500 IE/0,3 ml; Fragmin® 10 000 IE/0,4 ml	100 Anti-FXa-IE/kg KG	2 x/d (Erhöhtes Blutungsrisiko)	s. c.
		200 Anti-FXa-IE/kg KG	1 x/d	
Nadroparin	Fraxiparin® 2 850 IE/0,3 ml	95 Anti-FXa-IE/kg KG	2 x/d	s. c.

Tab. 7. Therapeutische Dosierung des NMH (modifiziert nach Tab. 36.9 in (16))

Nebenwirkungen:

Die Nebenwirkungen sind ähnlich denen des UFHs, wenn auch die Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen anders ist (73,84). Die häufigsten Nebenwirkungen

sind wie bei UFH Blutungen (84). Diese treten jedoch mit einem Risiko von 1-3 % seltener auf (84). Ein Nachteil des NMH ist, dass das Antidot Protamin (Protamin Meda®) schlechter wirkt, dies liegt vermutlich an der im Vergleich zum UFH stärkeren Anti-FXa-Aktivität, der genaue Grund ist noch nicht geklärt (73,84). Die schwerwiegendste durch Heparine ausgelöste Nebenwirkung, die HIT II, ist bei NMH um das 10-fache seltener als bei UFH und liegt bei 0,2-0,3 % (9,73). Genauso wie bei UFH können kutane Überempfindlichkeitsreaktionen oder Allergien auftreten (84). Osteoporose und/oder Haarausfall kommt bei NMH dagegen kaum vor (84).

Kontraindikationen:

Die Kontraindikationen entsprechen denen des UFHs (16). Ausnahme ist die rückenmarksnahe Regionalanästhesie, die für NMH keine definitive Gegenanzeige darstellt (16). Hingegen ist je nach Präparat eine Niereninsuffizienz ab einem gewissen Wert eine Kontraindikation (16).

Vergleichsstudien des UFH und NMH:

Da beide Antikoagulanzen schon seit langer Zeit für die Prophylaxe und Therapie der tiefen Thrombose der Arme, der Beine und/oder des Beckens eingesetzt werden, gibt es eine große Anzahl an Studien die sich mit dem Einsatz von UFH und NMH bei tiefen Thrombosen bzw. im Allgemeinen bei VTE beschäftigen (92–98). Für die Prophylaxe der tiefen Venenthrombose gibt es eine Vielzahl an Studien die UFH und NMH in den unterschiedlichen Situationen vergleichen (92–97). Dabei ist die Effektivität von NMH und UFH gleich bzw. die des NMH der des UFH teilweise überlegen (92–97). Ein ähnliches Bild ergibt sich auch bei der Therapie (92–97). So wurde in vielen Studien die Therapie mit UFH mit jener mit NMH verglichen (98). Neben den oben genannten Unterschieden zwischen UFH und NMH gibt es auch in der Effektivität und Sicherheit Unterschiede (98). Eine Zusammenfassung einiger dieser Studien zeigte die Unterschiede für den Anteil eines Auftretens/Wiederauftretens einer VTE, tiefen Thrombose oder Lungenembolie, den Anteil des Auftretens einer starken Blutung und den Anteil des Auftretens eines allgemeinen Todesfalles bei der Therapie einer VTE und der Therapie einer proximalen tiefen Thrombose auf (98). Es wurde in den einzelnen Studien UFH gegen Nadroparin, Enoxaparin, Dalteparin, Tinazaparin, Reviparin,

Certoparin und Ardeparin verglichen, wobei die Wirkstoffe Tinazaparin, Reviparin, Certoparin und Ardeparin in Österreich nicht zugelassen oder erhältlich sind (98,99).

Der Anteil für ein Wiederauftreten einer VTE ist dabei bei Präparaten mit NMH niedriger (98). In den ersten 15 Tagen lag der Anteil des Wiederauftretens von einer VTE bei NMH bei 1,7 % im Vergleich zu 2,4 % bei UFH und die Odds-Ratio (OR) lag bei 0,69 (98). Ein Monat nach dem Therapiebeginn lag der Anteil eines Rezidivs bei NMH bei 3,9 % bzw. bei 4,4 % bei UFH (98). Die OR lag hierbei bei 0,9, das war somit der einzige Messpunkt bei dem der Anteilsvergleich keinen signifikanten Unterschied ergab (98). Nach 3 Monaten war die Signifikanz mit einem Anteil von 3,5 % bei NMH und 5,1 % bei UFH sowie einer OR von 0,71 wieder gegeben (98). Auch nach 6 Monaten zeigte sich eine signifikante Anteilsreduktion zwischen dem NMH (3,8 %) und dem UFH (5,5 %) (98). Die OR wurde zu diesem Messzeitpunkt mit 0,68 angegeben (98). Am Ende des Follow-up war der Anteil für ein Wiederauftreten einer VTE bei NMH bei 3,5 % und bei UFH bei 5,0 % (98). Die OR lag dabei bei 0,72 (98). In dem Review wurde auch speziell auf proximale tiefe Venenthrombosen eingegangen (98). Hier zeigten sich alle Endpunkte als signifikant (98). Im Rahmen des Wiederauftretens wurde der Anteil des Wiederauftretens einer tiefen Venenthrombose einerseits mit 2,8 % für NMH andererseits mit 4,5 % für UFH, bei einer OR von 0,61 angegeben (98).

Das Auftreten einer Lungenembolie wurde mit 1,3 % und 3,0 % für NMH und UFH definiert, die OR lag dabei bei 0,45 (98).

Insgesamt erfasste man den Anteil des Wiederauftretens jeglicher Form der VTE von nur 3,5 % für NMH und 6,0 % für UFH (98). Die OR der beiden Anteile liegt in diesem Fall bei 0,57 (98).

Auch das Auftreten von starken Blutungen ist bei NMH geringer als bei UFH (98). Eine Therapie einer VTE oder speziell proximalen Venenthrombose zeigt dabei eine Erniedrigung des Anteils an starken Blutungen von 2,1 % für VTE und proximale tiefe Venenthrombosen bei UFH auf 1,5 % für VTE oder 1,0 % für tiefe Thrombosen bei einer Therapie mit NMH (98). Die OR bei der VTE liegt bei 0,69 und bei der proximalen tiefen Venenthrombose bei 0,50 (98). Beide Ergebnisse zeigen sich signifikant (98).

Beim Vergleich der allgemeinen Todesfälle der Therapie mit UFH oder NMH zeigt sich bei der proximalen tiefen Venenthrombose ein signifikanter Unterschied im

Anteil (98). Der Anteil der allgemeinen Todesfälle liegt dabei bei UFH bei 5,2 % und bei NMH nur bei 3,3 %, die OR wird mit 0,63 angegeben (98). Anders sieht es beim Anteil der allgemeinen Todesfälle bei der Therapie der VTE aus (98). Hier zeigt sich zwischen dem Anteil von 5,7 % für UFH und von 4,7 % für NMH mit einer OR von 0,84 kein signifikanter Unterschied (98).

In diesem Review konnte somit die Effektivität und Sicherheit der NMH im Vergleich mit den UFH eindeutig aufgezeigt werden (98). Die Outcomes sind in Abb. 8. und Abb. 9 graphisch zusammengefasst.

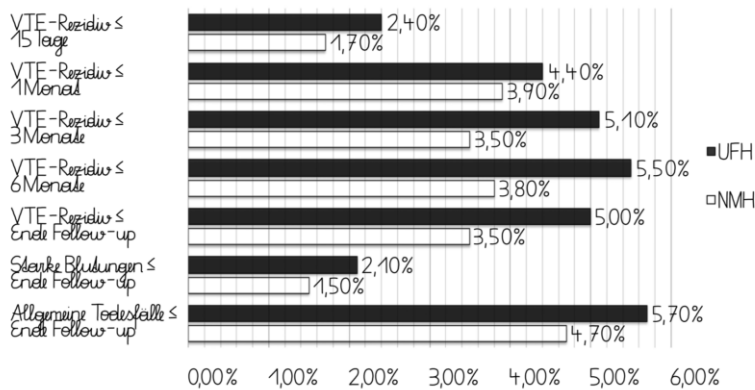


Abb. 8. Outcomes der UFH/NMH-VTE-Therapie (modifiziert nach Outcomes in (98))

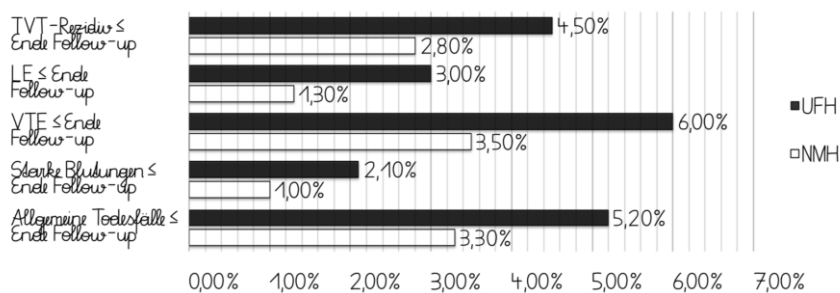


Abb. 9. Outcomes der UFH/NMH-proximalen TVT-Therapie (modifiziert nach Outcomes in (98))

3.1.1.1.3 Pentasaccharide

3.1.1.1.3.1 Fondaparinux

Allgemeines:

Fondaparinux (Arixtra®) ist ein synthetisches Pentasaccharid (75,78,91,100,101). Es wurde erstmals 2002 eingesetzt und die Herstellung ist sehr komplex (100,101). Die Struktur entspricht der Pentasaccharideinheit des UFHs bzw. des NMHs (Abb. 10.) (100). Sie ist wie bei diesen aus drei D-Glucosaminen und zwei Hexuronsäuren (1 x D-Glucuronsäure, 1 x L-Iduronsäure) mit Sulfatgruppen aufgebaut (16,101). Es hat ein Molekulargewicht von 1 728 Da (16,100). Aufgrund der nicht vorhandenen Chargenvariabilität wird Fondaparinux, anders als UFH bzw. NMH in Milligramm angegeben (102).

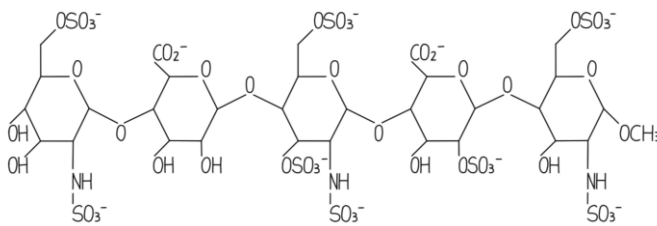


Abb. 10. Struktur des Fondaparinux (modifiziert nach Fig. 1. in (100))

Pharmakodynamik:

Es wirkt genauso wie UFH bzw. NMH ATIII-vermittelt (78). Anders als UFH bzw. NMH hat Fondaparinux ausschließlich eine Anti-FXa-Aktivität, es hat keine Anti-FIIa-Aktivität (78). Die Anti-FXa-Aktivität durch körpereigenes ATIII wird dabei um das 340-fache beschleunigt (100).

Pharmakokinetik (Verabreichung, Bioverfügbarkeit, Verteilung, Ausscheidung):

Wie auch NMH wird Fondaparinux subkutan mittels Einmalinjektionen appliziert (78). Dabei ist die Bioverfügbarkeit 100 % (101). Es wird nicht an Proteine oder Zellen gebunden (102). Nach der Injektion erreicht der Wirkstoff nach ca. 2-3 Stunden sein Maximum (101). Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 17 Stunden, wobei es unmetabolisiert über die Nieren ausgeschieden wird (78,101).

Gleich wie bei NMH besteht aufgrund der renalen Elimination die Gefahr der Kumulation bei einer Kreatinin-Clearance (KrCl) von < 30 ml/min (78).

Anwendungsgebiete:

Fondaparinux kann für die gleichen Anwendungsgebiete wie NMH, mit Ausnahme der Anwendung bei Hämodialyse und -filtration, eingesetzt werden (16). Zudem ist es als erstes Antikoagulans für die Therapie oberflächlicher Thrombosen zugelassen (16).

Eine Zulassung für die Therapie der HIT II gibt es noch nicht, aber einige Studien beschäftigen sich bereits mit diesem Thema und es wird teilweise auch schon im Off-Label-Use verwendet (9,16).

Dosierung, Monitoring:

Fondaparinux braucht wegen der langen Halbwertszeit nur 1 x/d angewandt werden (78). Dabei gibt man zur Prophylaxe eine Dosis von 2,5 mg/d, diese ist bei einer KrCl zwischen 20-50 ml/min auf 1,5 mg/d zu reduzieren (16,78). Bei einer Operation ist Fondaparinux erst 6 Stunden postoperativ zu geben, um das Risiko für das Auftreten von Blutungen zu verringern (16,78). Die Therapie wird drei Körpergewichtsbereichen angepasst (16,66,78). Bei einem Gewicht < 50 kg beträgt die Dosis 5 mg/d, von 50-100 kg liegt sie bei 7,5 mg/d und > 100 kg werden 10 mg/d empfohlen (16,66,78).

Ein Routinemonitoring ist nicht notwendig ebenso wenig wie eine Thrombozytenzahlkontrolle (16,78). Möglich wäre ein Monitoring jedoch durch die Messung des Anti-FXa-Spiegels (78).

Wirkstoff	Präparat/Handelsname	Dosis	Intervall	Applikationsart
Fondaparinux	Arixtra® 1,5 mg/0,3 ml; Arixtra® 2,5 mg/0,5 ml; Arixtra® 5 mg/0,4 ml; Arixtra® 7,5 mg/0,6 ml; Arixtra® 10 mg/0,8 ml	2,5 mg	1 x/d	s. c.

Tab. 8. Prophylaktische Dosierung des Fondaparinux (modifiziert nach Tab. 36.16 in (16))

Wirkstoff	Präparat/Handelsname	Dosis	Intervall	Applikationsart
Fondaparinux	Arixtra® 1,5 mg/0,3 ml; Arixtra® 2,5 mg/0,5 ml; Arixtra® 5 mg/0,4 ml; Arixtra® 7,5 mg/0,6 ml; Arixtra® 10 mg/0,8 ml	< 50 kg KG: 5 mg; 50-100 kg KG: 7,5 mg; > 100 kg KG: 10 mg	1 x/d	s. c.

Tab. 9. Therapeutische Dosierung des Fondaparinux (modifiziert nach Tab. 36.16 in (16))

Nebenwirkungen:

Die wichtigsten und häufigsten Nebenwirkungen sind auch hier Blutungen (16,73). Dabei existiert für Fondaparinux kein Antidot, Protamin (Protamin Meda®) hilft anders als bei UFH bzw. NMH nicht (16). Ursächlich dafür ist das Fehlen der Proteinbindung (16). In vereinzelt Fällen kann es auch zur Entwicklung einer HIT II kommen oder es können wie auch bei anderen Antikoagulanzen Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen auftreten (73).

Kontraindikationen:

Fondaparinux ist nur in einigen Situationen kontraindiziert (16). Dazu zählt die Unverträglichkeit oder Allergie gegen den Wirkstoff, eine aktive klinisch relevante Blutung und eine schwere Niereninsuffizienz bei der Prophylaxe mit einer $KrCl < 20$ ml/min oder bei der Therapie mit einer $KrCl < 30$ ml/min (16).

Studien:

In vier Phase III-Studien zur Prophylaxe der tiefen Thrombose oder im Allgemeinen einer VTE bei unfallchirurgischen, orthopädischen Operationen konnte erstmals gezeigt werden, dass Fondaparinux eine gute Wirksamkeit und Sicherheit hat (102–107). Die Wirksamkeit wurde am Auftreten von einer tiefen Thrombose und generell einer VTE gemessen, die Sicherheit am Auftreten klinisch relevanter Blutungen (102–107). Verglichen wurde dabei Fondaparinux

(Dosierung: 2,5 mg/d; Start: 6 Std. nach Operation) mit Enoxaparin (Dosierung: 30 mg 2 x/d oder 40 mg 1 x/d; Start: 12 Std. vor bis 24 Std. nach Operation) (102–107). Dabei waren das Auftreten einer tiefen Thrombose bei Fondaparinux im Durchschnitt bei 6,5 %, das Auftreten aller VTEs im Durchschnitt bei 6,8 %, bei Enoxaparin war das Auftreten bei 13,5 % für eine tiefe Thrombose und bei 13,7 % für alle VTEs (102–107). Daraus zeigt sich eine allgemeine, signifikante Risikoreduktion um ca. 55,2 % (102–107). Andererseits sind unter Fondaparinux im Durchschnitt mit 2,7 % gegenüber 1,7 % bei Enoxaparin signifikant mehr starke Blutungen aufgetreten (102–107). Klinisch relevante Blutungen, definiert als Blutungen die zum Tod, zu einer erneuten Operation führen und/oder in einem kritischen Organ auftreten, ergaben hingegen keine signifikanten Unterschiede (102–107). Im Laufe der Jahre kamen einige weitere Studien über die prophylaktische Anwendung des Fondaparinux in anderen Situationen hinzu und sie werden laufend weiter ergänzt (108).

Auch die Effektivität und Sicherheit in der Therapie der tiefen Thrombose konnte bereits in einer Phase II-Studie zur Evaluierung der therapeutischen Dosierung erahnt werden und wurde durch eine Phase III-Studie im Jahr 2004 gestützt (109,110). Dabei wurde Fondaparinux (Dosierung: < 50 kg: 5 mg/d, 50-100 kg: 7,5 mg/d, > 100 kg: 10 mg/d) auch mit Enoxaparin (Dosierung: 1 mg/kg KG 2 x/d) verglichen (110). Die Effektivität wurde an der Inzidenz des Wiederauftretens einer tiefen Thrombose gemessen (110). Die Sicherheit am Auftreten starker Blutungen und an der Mortalität (110). Das Wiederauftreten lag bei Fondaparinux im Durchschnitt bei 3,9 %, bei Enoxaparin bei 4,1 % (110). Eine signifikante Differenz konnte nicht zu erhoben werden (110). Auch das Auftreten starker Blutungen mit 1,1 % bei Fondaparinux und 1,2 % bei Enoxaparin oder die Mortalität mit 3,8 % und 3,0 % war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (110). In Abb. 11. und Abb. 12. werden die Outcomes graphisch dargestellt.

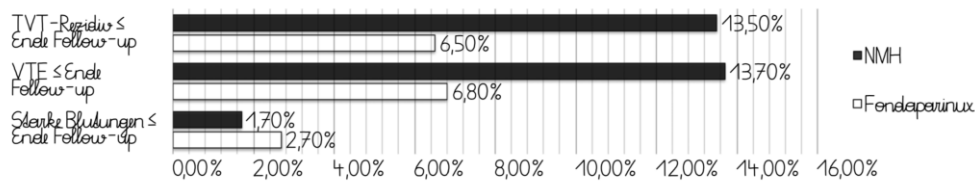


Abb. 11. Outcomes der NMH/Fondaparinux-Prophylaxe (modifiziert nach Outcomes in (102–107))

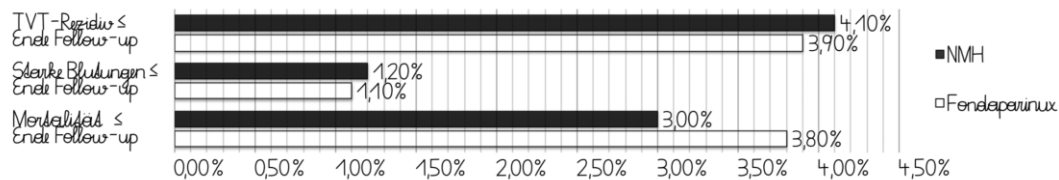


Abb. 12. Outcomes der NMH/Fondaparinux-Therapie (modifiziert nach Outcomes in (110))

3.1.1.1.4 Heparinoide

3.1.1.1.4.1 Danaparoid

Allgemeines:

Danaparoid (Orgaran®) ist als Heparinoid eine Mischung aus Glykosaminoglykanen (111). Es wird aus der Schleimhaut von Schweinedärmen gewonnen (111,112). Die Struktur ist zum Hauptteil aus Heparansulfat (84 %), einem kleineren Teil aus Dermatansulfat (12 %) und zu einem sehr kleinen Teil aus Chondroitinsulfat (4 %) zusammengesetzt (78,111). Nur ein kleiner Teil (4 %) des Heparansulfates hat aufgrund der enthaltenen Pentasaccharideinheit eine hohe Affinität zu ATIII und wird als High-affinity Heparansulfat (HA Heparansulfat) bezeichnet, der andere Teil (80 %) des Heparansulfates hat eine niedrige Affinität zu ATIII, weshalb es als Low-affinity Heparansulfat (LA Heparansulfat) bezeichnet wird (111). Die antikoagulatorische Wirkung wird sowohl durch die HA

Heparansulfat als auch durch die LA Heparansulfat Anteile vermittelt (111). Im Vergleich mit den Heparinen fehlen beim Danaparoid Heparinbestandteile und es weist nur eine geringgradige Sulfatierung und negative Ladung auf (112). Das Molekulargewicht liegt zwischen 4 000-10 000 Da, wobei das mittlere Molekulargewicht ca. 6 000 Da beträgt (73).

Pharmakodynamik:

Die antikoagulatorische Wirkung ist wie bei den Heparinen und dem Pentasaccharid ATIII-vermittelt (78). Die Anti-FXa-/Anti-FIIa-Ratio ist aber wesentlich höher als bei den Heparinen und liegt bei > 20:1 (64,73,78).

Pharmakokinetik (Verabreichung, Bioverfügbarkeit, Verteilung, Ausscheidung):

Danaparoid wird subkutan oder intravenös verabreicht (73,112). Die pharmakokinetischen Eigenschaften des Wirkstoffes werden anhand der Anti-FXa-Aktivität gemessen (16). Es hat ähnlich wie das Pentasaccharid Fondaparinux eine fast 100 % Bioverfügbarkeit nach subkutaner Gabe (16,113). Die Halbwertszeit der Anti-FXa-Aktivität beträgt etwa 24-25 Stunden und ist nicht dosisabhängig (9,16,64,73,78,113). Das Wirkmaximum wird nach 4-5 Stunden nach Verabreichung, der Steady-state Spiegel erst nach 4-5 Tagen erreicht (16,73,113). Die Elimination erfolgt zum Großteil renal ohne Metabolisierung in der Leber (9,16,78). Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist daher die Elimination verlangsamt und die Anti-FXa-Aktivität verstärkt (16).

Anwendungsgebiete:

Danaparoid wird nur bei einer Unverträglichkeit gegen Heparine oder bei HIT II eingesetzt (9,16,73,112).

Dosierung, Monitoring:

Zur Prophylaxe einer tiefen Thrombose bei Heparinunverträglichkeit oder einer akuten HIT II wird Danaparoid subkutan verabreicht (78,112). Es werden 2-3 x 750 Anti-FXa-IE in Einzelinjektionen injiziert (78,91,112). Bei einer Niereninsuffizienz ist eine Reduktion der Dosis auf 1 x 750 Anti-FXa-IE/d empfohlen (91). Ein Monitoring ist bei der Prophylaxe im Allgemeinen nicht notwendig (112). Bei einer Niereninsuffizienz ist aber das Monitoring des Anti-FXa-Spiegels anzuraten (112).

Dabei soll der Anti-FXa-Spiegel zwischen 0,2 und 0,4 Anti-FXa-IE/ml liegen (73,112).

Bei der Therapie einer tiefen Thrombose im Rahmen einer Heparinunverträglichkeit oder akuten HIT II wird zuerst eine intravenöse Therapie mit einem Bolus von 1 500 Anti-FXa-IE bei < 60 kg KG, 2 250 Anti-FXa-IE bei 60-75 kg KG, 3 000 Anti-FXa-IE bei 75-90 kg KG oder 3 750 Anti-FXa-IE bei > 90 kg KG, gefolgt von einer Initialinfusion von 400 Anti-FXa-IE/h für 4 Stunden und dann 300 Anti-FXa-IE/h für 4 Stunden durchgeführt (9). Zur Erhaltungstherapie wird anschließend eine Infusion mit 200 Anti-FXa-IE/h verabreicht (9). Bei einer Niereninsuffizienz ist diese Dosis auf 150 Anti-FXa-IE/h zu reduzieren (9). Nach 5-7 Tagen kann auf eine subkutane Therapie umgestellt werden (9). Ein Monitoring bei therapeutischer Gabe sollte durch die Messung des Anti-FXa-Spiegels durchgeführt werden (9). Dabei wird empfohlen den Anti-FXa-Spiegel anders als bei der Prophylaxe zwischen 0,5 und 0,8 Anti-FXa-IE/ml einzustellen (9,73). Bei einem Abweichen ist eine Anpassung in diesen Bereich erforderlich (9).

Wirkstoff	Präparat/ Handelsname	Dosis	Intervall	Applikations- art
Danaparoid	Orgaran® 750 IE/0,6 ml	750 Anti- FXa-IE	2 x/d (Heparin- unverträglichkeit)	s. c.
			3 x/d (akute HIT II)	

Tab. 10. Prophylaktische Dosierung des Danaparoid (modifiziert nach Tab. 36.13 in (16))

Wirkstoff	Präparat/ Handelsname	Initialdosis	Erhaltungsdosis	Applikationsart
Danaparoid	Orgaran® 750 IE/0,6 ml	< 60 kg KG: 1 500 Anti-FXa-IE; 60-75 kg KG: 2 250 Anti- FXa-IE; 75-90 kg KG: 3 000 Anti-FXa- IE; > 90 kg KG: 3 750 Anti-FXa-IE → 400 Anti-FXa- IE/h (4 Std.) → 300 Anti-FXa- IE/h (4 Std.)	200 Anti- FXa-IE/h	i. v.

Tab. 11. Therapeutische Dosierung des Danaparoid (modifiziert nach Tab. 36.13 in (16))

Nebenwirkungen:

Die wichtigsten und häufigsten Nebenwirkungen sind wie bei den anderen Antikoagulanzen auch die Blutungskomplikationen (16). Im Vergleich zu den Anderen sind diese besonders bei Überdosierung aufgrund der langen Halbwertszeit sehr hoch (91). Wie bei dem Pentasaccharid Fondaparinux ist ein Antidot nicht verfügbar (16). In seltenen Fällen kommt es zu einer Kreuzreaktion mit HIT II Antikörpern (73). Kutane Überempfindlichkeitsreaktionen kommen im Vergleich dazu häufiger vor (16).

Kontraindikationen:

Bei Danaparoid gibt es nur wenige Kontraindikationen zu denen einerseits eine Unverträglichkeit/Allergie gegen den Wirkstoff bzw. andererseits ein erhöhtes Blutungsrisiko zählen (16).

Studien:

Danaparoid ist neben Argatroban das einzige in Österreich zugelassene Antikoagulans zur Prophylaxe und Therapie der HIT II (9,99). Andere Antikoagulanzen, wie Fondaparinux, Bivalirudin, Apixaban, Dabigatran oder

Rivaroxaban sind noch nicht für die Therapie der HIT II zugelassen, werden aber teilweise schon im Off-Label-Use verwendet (9,16,99). In einigen Studien konnte die Effektivität und Sicherheit von Danaparoid gezeigt werden (9,114). Die Effektivität wird dabei oft an dem Auftreten oder Wiederauftreten von thromboembolischen Komplikationen gemessen (9,114). Die Anzahl schwerer Blutungen spiegelt die Sicherheit wieder (9,114). Dabei ist die Auswertung der Studien oft durch die geringe Anzahl der Patienten*innen eingeschränkt (9). In einer Studie von Farner B, et al. wurde das Auftreten aller erhobenen thromboembolischen Komplikationen (Thrombosen, Amputationen, Todesfälle) unter prophylaktischer Dosis mit einem Anteil von 30,2 % und unter therapeutischer Dosis mit einem Anteil von 18,9 % angegeben (114,115). Der Anteil speziell der Thrombosen bei der Prophylaxe ergab 18,6 %, der bei der Therapie 9,4 % (114,115). Starke Blutungen lagen bei der Prophylaxe bei 0 % bei der Therapie bei 3,8 % (114,115). Die Outcomes sind in Abb. 13 graphisch dargestellt. Die prophylaktische Dosis war durch 750 Anti-FXa-IE 2-3 x/d, die therapeutische Dosis durch eine Initialdosis mit einem Bolus von 2 500 Anti-FXa-IE, gefolgt von 400 Anti-FXa-IE/h für 4 Stunden, dann von 300 Anti-FXa-IE/h für 4 Stunden und einer Erhaltungsdosis von 200 Anti-FXa-IE/h definiert (114,115). In der Prophylaxe-Gruppe war der Anteil an Patienten*innen ohne einer Thrombose am Anfang bei 58,1 % verglichen mit 88,7 %, die bereits am Anfang der Studie eine Thrombose aufwiesen, in der Therapie-Gruppe (114,115). Andere Studien zeigen ähnliche Ergebnisse (114,116,117).

Danaparoid kann auch in der Prophylaxe und Therapie einer normalen tiefen Thrombose bei der Unverträglichkeit gegen Heparine eingesetzt werden (118). Die Effektivität und Sicherheit in der Anwendung wurde durch Studien in denen Danaparoid in unterschiedlichen klinischen Situationen mit anderen Antikoagulanzen verglichen wurde, verifiziert (118).

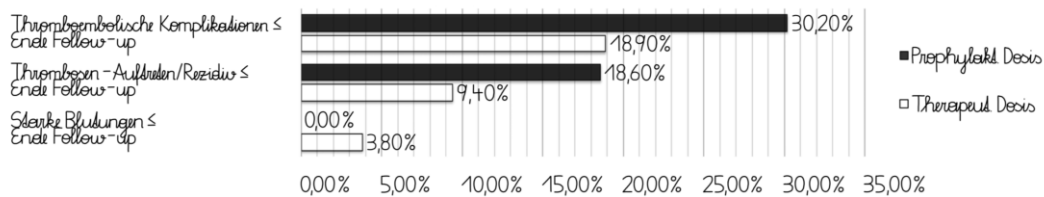


Abb. 13. Outcomes der akuten HIT II-Prophylaxe/Therapie abhängig von der prophylaktischen/therapeutischen Dosis des Danaparoids (modifiziert nach Outcomes in (114,115))

Charakteristika	Heparine		Pentasaccharid	Heparinoid
	UFH	NMH	Fondaparinux	Danaparoid
Molekülmasse (Da)	3 000-30 000	2 000-6 500	1 728	4 000-10 000
Anti-FXa/Anti-FIIa-Ratio	1	1,5-6,1	0	> 20
FIIa-Hemmung	stark	gering	–	kaum
Auslösen einer Immuntrombozytopenie	2-3 %	0,2-0,3 %	vereinzelt	–
Kreuzreaktion mit HIT II-Antikörpern		nahezu 100 %	unklar	relevant 2-3 %
Antagonisierbarkeit durch Protamin	sehr gut	ca. 50 %	–	kaum
Monitoring	aPTT	Anti-FXa-Spiegel	Anti-FXa-Spiegel	Anti-FXa-Spiegel
Eliminations-HWZ	60-150 Minuten	120-140 Minuten	17 Stunden	24-25 Stunden
Eliminationsweg	endothelial, hepatisch, renal	hepatisch, renal, (endothelial)	renal	renal

Tab. 12. Charakteristika der Heparine, des Pentasaccharids und des Heparinoids (modifiziert nach Tab. 6.90 in (73))

3.1.1.1.2 Cumarine

3.1.1.1.2.1 Phenprocoumon, Acenocoumarol, Warfarin

Allgemeines:

Die Cumarine (Vitamin-K-Antagonisten; Phenprocoumon [Marcoumar[®]], Acenocoumarol [Sintrom[®]]) sind die zweitältesten Antikoagulanzen (16). Daneben gibt es noch Warfarin (Coumadin[®]), welches in Österreich nicht mehr im Handel ist, aber aufgrund der vielen zugehörigen Studien mitangeführt wird (16,99). Cumarine werden synthetisch hergestellt, als Grundstruktur weisen sie das 4-Hydroxycoumarin auf (16,73). Durch unterschiedliche Syntheseschritte entsteht aus dem Ausgangsmaterial entweder 3-(α -Ethylbenzyl)-4-Hydroxycoumarin (Phenprocoumon, Abb. 14.), 3-(α -Acetyl-p-nitrobenzyl)-4-Hydroxycoumarin (Acenocoumarol, Abb. 15.) oder 3-(α -Acetylbenzyl)-4-Hydroxycoumarin (Warfarin, Abb. 16.) (119,120).

Einteilen lassen sich die Cumarine abhängig von der Anzahl an 4-Hydroxycumarinen in Mono- und Dicumarole (73). Phenprocoumon, Acenocoumarol und Warfarin gehören dabei zu den Monocumarolen (73).

Die drei Wirkstoffe sind Racemate, bei denen es (-)- und (+)-Enantiomere gibt, dabei ist bei Warfarin das (-)-Enantiomer drei Mal so potent wie das (+)-Enantiomer (120,121). Das (-)-Enantiomer des Phenprocoumon ist ebenfalls potenter als das (+)-Enantiomer (120,121). Und auch bei Acenocoumarol ist ähnlich wie bei den anderen erwähnten Wirkstoffen das (-)-Enantiomer potenter als das (+)-Enantiomer (121). Die Molekülmasse beträgt für Phenprocoumon 280,3 Da, für Acenocoumarol 253,3 Da und für Warfarin 308,3 Da (122).

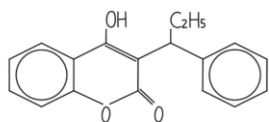


Abb. 14. Struktur des Phenprocoumon (modifiziert nach Fig. 1. in (122))

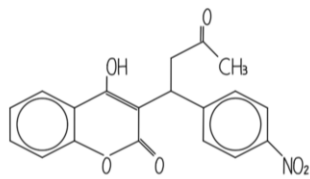


Abb. 15. Struktur des Acenocoumarol (modifiziert nach Fig. 1. in (122))

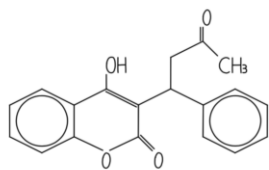


Abb. 16. Struktur des Warfarin (modifiziert nach Fig. 1. in (122))

Pharmakodynamik:

Die Coumarine wirken wegen ihrer Strukturähnlichkeit zu Vitamin K als kompetitive Antagonisten zu diesen, indem sie die Vitamin K-Epoxid-Reduktase und die Vitamin K-Chinon-Reduktase für das Vitamin K hemmen (16,73,123). Dadurch kann kein Vitamin K-Epoxid in Vitamin K-Chinon umgewandelt und in weiterer Folge durch die Vitamin K-Chinon-Reduktase in die aktive Form, das Vitamin K-Hydrochinon, reduziert werden (16,73,123). Aufgrund dessen ist die γ -Carboxylierung des FII, FVII, FIX, FX zu FIIa, FVIIa, FIXa, FXa durch Oxidation von Vitamin K-Hydrochinon zu Vitamin K-Epoxid nicht mehr möglich (16,73,123). Auch das antikoagulatorische Protein C und Protein S können nicht mehr carboxyliert und somit nicht mehr aktiviert werden (16,73,123).

Pharmakokinetik (Verabreichung, Bioverfügbarkeit, Verteilung, Ausscheidung):

Die Anwendung der Coumarine erfolgt ausschließlich oral (73). Dabei ist die Bioverfügbarkeit nahezu 100 % (73). Jedoch ist der Eintritt der antikoagulatorischen Wirkung zeitverzögert, da die vorhandenen Faktoren und Proteine erst abgebaut werden müssen (73). Frühestens nach 36-48 Stunden

macht sich diese durch Ansteigen des International Normalized Ratio-Wertes (INR-Wert), früher durch Absinken des Quick-Wertes, bemerkbar (73). Die Faktoren haben dabei unterschiedliche Halbwertszeiten (73). Zuerst nimmt die FVII-Aktivität (HWZ: 2-5 Std.), dann die FIX-Aktivität (HWZ: 20-30 Std.) und die FX-Aktivität (HWZ: 20-40 Std.) und als Letztes die FII-Aktivität (HWZ: 40-70 Std.) ab (73). Auch das antikoagulatorisch wirksame Protein C und Protein S haben verschiedene Halbwertszeiten (73). So ist die des Protein C (HWZ: 6-8 Std.) kürzer und jene des Protein S (HWZ: 25-60 Std.) ähnlich der Halbwertszeiten der Gerinnungsfaktoren (73). Daher ist zur Überbrückung der Anfangszeit bis zum antikoagulatorischen Wirkungseintritt eine zusätzliche Therapie mit einem zweiten Antikoagulans, wie einem Heparin, notwendig, um einer Hyperkoagulation entgegenzuwirken (16). Die Proteinbindung im Plasma ist mit > 99 % sehr hoch (16,73). Die Halbwertszeiten der einzelnen Wirkstoffe unterscheidet sich sehr stark und werden mit ungefähr 156-172 Stunden für Phenprocoumon, 2-8 Stunden für Acenocoumarol und 32-43 Stunden für Warfarin angegeben (16,121). Eliminiert werden die Cumarine nach der Metabolisierung durch das Cytochrom P450-System, hauptsächlich durch Cytochrom P450 2C9 (CYP2C9) und Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4), über die Nieren (16,73,121,122). Metaboliten können auch biliär ausgeschieden werden, unterliegen dann aber dem enterohepatischen Kreislauf (16,73). Zum Teil kann Phenprocoumon auch unmetabolisiert ausgeschieden werden (16,73,122).

Anwendungsgebiete:

Es gibt viele Indikationen für den Einsatz von Cumarinen, neben der Therapie von tiefen Arm-, Bein- und/oder Beckenvenenthrombosen werden sie auch zum Beispiel zur Prophylaxe und/oder Therapie einer Thrombose nach einem Herzklappenersatz/-rekonstruktion, bei Rhythmusstörungen, die einer antikoagulatorischen Prophylaxe und/oder Therapie bedürfen oder der Therapie einer Lungenembolie eingesetzt (73).

Dosierung, Monitoring:

Bei den Cumarinen ist wie bei UFH eine genaue individuelle Dosierung aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften notwendig (16). Die Dosierung erfolgt in der Initialtherapie in der Regel standardisiert, in der Erhaltungstherapie wird sie an

den INR-Wert, früher dem Quick-Wert, angepasst (16,73). Aufgrund der verzögerten Wirkung ist anfangs eine Therapie mit einem zweiten Antikoagulans, wie einem Heparin, durchzuführen (16). Die Initialtherapie bei Phenprocoumon wird mit einer Dosis von 6-9 mg an Tag 1 und 6 mg an Tag 2 durchgeführt, bei Acenocoumarol mit 2-4 mg an Tag 1 und Tag 2 (16). Eine Anpassung der Initialtherapie kann in einigen Situationen (z. B. hohes Alter, Komorbiditäten, kürzliche Operation) empfohlen sein (16). An Tag 3 ist zum Monitoring der INR-Wert zu messen, dabei liegt der Zielwert für die Prophylaxe und Therapie zwischen 2,0-3,0 (16). Anhand des Wertes wird im Anschluss nach einem Dosierungsplan eine Dosisanpassung durchgeführt (16). Dieser Plan ist für alle Wirkstoffe analog (16). Ist der INR-Wert im therapeutischen Bereich wird dem*der Patienten*in eine Tagesdosis von 3 mg (Phenprocoumon, Acenocoumarol) gegeben (16,73). Bei einem INR-Wert unterhalb oder oberhalb des Zielbereiches ist entsprechend des Dosierungsplans eine Anpassung vorzunehmen (16,73). Ist der INR-Wert erniedrigt, also $< 2,0$, wird die Dosis auf eine Tagesdosis von 4,5 mg (Phenprocoumon, Acenocoumarol) gesteigert (16,73). Ist der INR-Wert erhöht, also $> 3,5$ oder $> 4,5$, wird die Dosis bei $> 3,5$ auf eine Tagesdosis von 1,5 mg (Phenprocoumon, Acenocoumarol) gesenkt oder bei $> 4,5$ wird die Tagesdosis ausgesetzt (16,73). Dieser Dosisplan ist eine grobe Richtlinie, die tatsächliche Dosierung ist immer individuell auf den*die Patienten*in abzustimmen (16,73). Die INR-Werte werden am Tag 5 erneut kontrolliert und danach erfolgen die Kontrollen ungefähr alle 3 Tage (73). Nach spätestens 14 Tagen können diese bei passendem INR-Wert anschließend auf Intervalle von einer Woche verlängert und bei einer Langzeittherapie weiter auf 2-4 wöchentliche Abstände ausgedehnt werden (73). Entsprechend der INR-Werte ist die Dosis dabei immer wieder anzupassen (73).

Wirkstoff	Präparat/ Handelsname	Initialdosis	Erhaltungsdosis	Applikationsart
Phenprocoumon	Marcoumar® 3 mg	Tag 1: 6-9 mg; Tag 2: 6 mg; Tag 3: INR < 2,0 → 4,5 mg, INR = 2,0- 3,0 → 3 mg, INR > 3,5 → 1,5 mg, INR > 4,5 → Keine Gabe	1,5-4,5 mg/d	p. o.
Acenocoumarol	Sintrom® 4 mg	Tag 1: 2-4 mg; Tag 2: 2-4 mg; Tag 3: INR < 2,0 → 4,5 mg, INR = 2,0- 3,0 → 3 mg, INR > 3,5 → 1,5 mg, INR > 4,5 → Keine Gabe	1-8 mg/d	p. o.

Tab. 13. Therapeutische Dosierung der Cumarine (modifiziert nach Tab. 36.23 in (16))

Nebenwirkungen:

Blutungen sind auch bei diesen Antikoagulanzen die wichtigsten zu beachtenden Nebenwirkungen (73). Für eine Antagonisierung steht das natürliche Antidot Vitamin K₁ (Phytomenadion [Konaktion®]) zur Verfügung, aber das Einsetzen der Wirkung des Vitamin K₁ dauert einige Stunden (73). Bei lebensbedrohlichen Blutungen ist die sofortige Wirkung durch ein Prothrombinkomplex-Konzentrat möglich (73). Hautnekrosen sind bei der Cumarintherapie auch eine schwere Nebenwirkung (73). Sie kommen mit einer Häufigkeit von < 1 % vor und treten typischerweise zwischen dem 3.-5. Therapietag auf (73). Weiters können

Interaktionen aufgrund der Pharmakokinetik auftreten, die dann zu einer Wirkungssteigerung oder einem Wirkungsverlust führen (73). Auch andere Symptome, wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Haarausfall und/oder Osteoporose können vorkommen (16,73).

Kontraindikationen:

Neben den allgemeinen Kontraindikationen einer antikoagulatorischen Therapie, wie einem erhöhten Blutungsrisiko, sind die Cumarine bei einer Leberzirrhose, bei der die Synthese der Gerinnungsfaktoren bereits eingeschränkt ist, einem chronischen Alkoholismus und einer mangelnden Adhärenz des*der Patienten*in kontraindiziert (16,73). Auch eine Schwangerschaft stellt, aufgrund der fruchtschädigenden Wirkung, eine Kontraindikation dar (16,73).

Studien:

Es gibt eine große Anzahl an unterschiedlichen Studien zum Einsatz der Cumarine (124,125). Dabei ist das am häufigsten untersuchte Cumarin das Warfarin, da dieses im angloamerikanischen Raum verwendet wird (16). Für Phenprocoumon und Acenocoumarol die hauptsächlich im europäischen Raum verwendet werden, gibt es weniger Studien (16). Im Rahmen der aktuellsten Studien werden die Cumarine oft mit den direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) verglichen (124,125). Genauer wird auf diese Vergleiche im Kapitel der DOAKs eingegangen.

Die Effektivität und Sicherheit zeigen in einer Zusammenfassung mehrerer Studien für die Cumarine die unten angeführten Werte (125). Dabei wurde traditionellerweise eine Initialtherapie mit einem Cumarin und einem Heparin als zweites Antikoagulans und dann eine Erhaltungstherapie mit einem Cumarin für mindestens 3 Monate mit dem Ziel eines INR-Wertes von 2,0-3,0 durchgeführt (125). Als Vergleichscumarin ist dabei in allen Studien Warfarin verwendet worden (125). Die Effektivität des Cumarins wurde am Wiederauftreten einer VTE und der Anzahl an Todesfällen, die mit der VTE verbunden waren, gemessen (125). 2,17 % hatten ein Wiederauftreten einer VTE und 0,24 % hatten einen mit der VTE verbundenen Todesfall (125). Die Sicherheit wurde durch das Auftreten aller Todesfälle und dem Auftreten starker Blutungen angezeigt (125). Dabei lag unter Cumarintherapie der Anteil der aller Todesfälle bei 2 % und jener starker

Blutungen bei 1,73 % (125). Abb. 24. zeigt eine graphische Darstellung dieser Outcomes.

3.1.1.2 Direkte Hemmstoffe der Hämostase

3.1.1.2.1 Direkte FIIa-Hemmer

3.1.1.2.1.1 Argatroban

Allgemeines:

Argatroban (Argatra®) ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der nicht peptidischen FIIa-Hemmer (75). Hergestellt wird es synthetisch als Derivate des L-Arginin (73). Die Struktur ähnelt zum Teil der der Aminosäure Arginin (Abb. 17.) (16). Dieser Anteil bindet an das aktive Zentrum des FIIa und ist für die antikoagulatorische Wirkung wichtig (16). Die Molekülmasse beträgt 526,65 Da (16). Argatroban ist ein Gemisch aus 21-R-Diastereomeren und 21-S-Diastereomeren (126,127). Diese liegen in einem Verhältnis von 64:36 vor, wobei das 21-S-Diastereomer im Vergleich zu dem 21-R-Diastereomer ungefähr zwei Mal so potent ist (126,127).

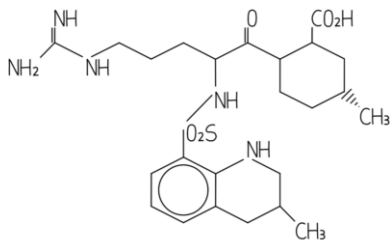


Abb. 17. Struktur des Argatroban (modifiziert nach Fig. 1. in (126))

Pharmakodynamik:

Argatroban wirkt direkt am FIIa und hier nicht nur am Freien sondern auch am Gebundenen (16,73,126). Die Bindung dieses synthetischen L-Arginin-Derivats an das aktive Zentrum führt zu einer reversiblen Hemmung aller Wirkungen des FIIa (16,73,126). Auf dieser Reaktion beruht die antikoagulatorische Wirkung (16,73,126).

Pharmakokinetik (Verabreichung, Bioverfügbarkeit, Verteilung, Ausscheidung):

Argatroban wird intravenös appliziert und zu 54 % an Proteine gebunden (9,73,126,127). Es erreicht sein Wirkmaximum kurz nach der Verabreichung und seinen Steady-state Spiegel nach ca. 1-3 Stunden (16,127). Seine Eliminationshalbwertszeit liegt bei 40-50 Minuten und es wird nach Metabolisierung durch das Cytochrom P450-System, vor allem durch CYP3A4 und Cytochrom P450 3A5 (CYP3A5), fast ausschließlich hepatobiliär ausgeschieden (9,73,126,127). Aufgrund dieser Charakteristika ist Argatroban sehr gut steuerbar (16).

Anwendungsgebiete:

Argatroban ist das Mittel der ersten Wahl bei einer akuten HIT II und ist alleinig für diese Indikation zugelassen (73).

Dosierung, Monitoring:

Zur Prophylaxe und Therapie von Thrombosen in der akuten HIT II wird Argatroban kontinuierlich intravenös verabreicht (9,126). Dabei wird die Infusion auf 2 µg/kg KG/min eingestellt (9,126). Bei einer Leberinsuffizienz mit einem Bilirubinwert > 1,5 mg/dl soll die Dosis auf 0,5-1,2 µg/kg KG/min gesenkt werden (9). Auch bei einer Herzinsuffizienz, Anasarca oder nach einer Herzoperation ist eine Adjustierung der Dosis auf 0,5-1,2 µg/kg KG/min empfohlen (9). Generell ist eine Anpassung der Dosis auf einen aPTT-Wert des 1,5-3,0-fachen des Normalwertes anzustreben (9,126). Die aPTT ist zum Monitoring vor dem Anfang der Prophylaxe/Therapie, 2 Stunden nach Therapiebeginn bzw. bei Dosisanpassung wiederum 2 Stunden danach zu bestimmen (126). Wenn der Wert im angestrebten Zielbereich liegt sollte er einmal am Tag gemessen werden (126). Liegt die aPTT außerhalb der angestrebten Werte ist die Dosis entsprechend zu modifizieren (126). Dabei beträgt die Höchstdosis 10 µg/kg KG/min (126).

Wirkstoff	Präparat/Handelsname	Dosis	Applikationsart
Argatroban	Argatra® 1 mg/ml; Argatra Multidose® 100 mg/ml; Argatroban Accord® 1 mg/ml	2 µg/kg KG/min	i. v.

Tab. 14. Dosierung des Argatroban (modifiziert nach Table 2. in (9))

Nebenwirkungen:

Auch hier sind wiederum Blutungen eine wichtige Nebenwirkung (16). Ein spezifisches Antidot gegen den Wirkstoff steht nicht zur Verfügung (16). Im Vergleich mit Danaparoid weist Argatroban darüber hinaus ein höheres Amputationsrisiko auf (16).

Kontraindikationen:

Argatroban wird nur bei einer HIT II eingesetzt (73,99). Da dies eine sehr schwerwiegende Erkrankung ist und einer entsprechenden Therapie bedarf, ist es nur in wenigen Situationen absolut kontraindiziert (16). So ist ein Einsatz bei unkontrollierbaren Blutungen, Allergie/Überempfindlichkeit, schwerer Leberinsuffizienz oder Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (16,73).

Studien:

Wie schon erwähnt ist Argatroban neben Danaparoid in Österreich das zweite zugelassene Antikoagulans zur Prophylaxe und Therapie der akuten HIT II (9,99). In zwei Studien konnte die Effektivität und Sicherheit gemessen werden (127–129). Dazu wurde die Effektivität am Auftreten oder Wiederauftreten von thromboembolischen Komplikationen bei akuter HIT II ohne Thrombosen und mit Thrombosen zu Beginn ausgewertet (127–129). Zur Evaluierung der Sicherheit hat man die Anzahl der starken Blutungen gemessen (127–129). In beiden Studien wurde Argatroban anfangs mit 2 µg/kg KG/min intravenös dosiert um den aPTT-Wert auf das 1,5-3,0-fache einzustellen und zu halten (127–129). Es zeigten sich in beiden Studien ähnliche Ergebnisse (127–129). Das Auftreten aller thromboembolischer Komplikationen (Thrombosen, Amputationen, Todesfälle) wurde bei einer akuten HIT II ohne bereits vorbestehender Thrombose mit 25,6 %

und 28,0 % angegeben, das Wiederauftreten aller thromboembolischer Komplikationen bei einer akuten HIT II mit bereits vorbestehender Thrombose lag bei 43,8 % bzw. 41,5 % (127–129). Der Anteil der Thrombosen alleine liegt bei einer akuten HIT II ohne Thrombose bei 8,1 % und 5,8 % und bei einer akuten HIT II mit Thrombose bei 19,4 % bzw. 13,1 % (127–129). Starke Blutungen traten in der einen Studie mit 3,1 % und in der anderen mit 5,3 % bei akuter HIT II ohne Thrombose auf (127–129). 11,1 % und 6,1 % waren die Werte starker Blutungen bei einer akuten HIT II mit Thrombose (127–129). Die Outcomes sind in Abb. 18. graphisch dargestellt. Auch in einigen anderen Studien konnte die Effektivität und Sicherheit gezeigt werden (127). Eine Studie zum Vergleich mit Danaparoid wurde nicht gefunden.

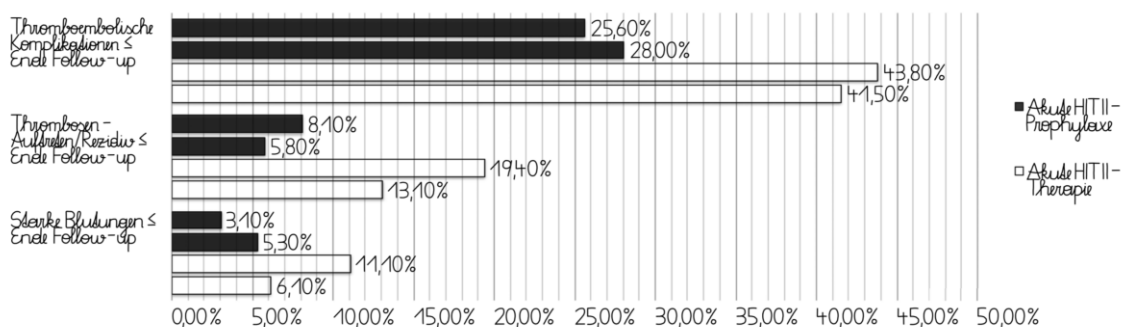


Abb. 18. Outcomes der akuten HIT II-Prophylaxe/Therapie des Argatroban (modifiziert nach Outcomes in (127–129))

3.1.1.2.1.2 Dabigatran

Allgemeines:

Dabigatran etexilat (Pradaxa®) ist wie Argatroban ein inaktiver Wirkstoff aus der Gruppe der nicht peptidischen FIIa-Hemmer und gehört auch zu der Gruppe der direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) (73,75). Es wird synthetisch hergestellt (16). Die aktive Form, das Dabigatran, ist ein hochpolares, zwitterionisches Molekül (16). Aufgrund seiner polaren Eigenschaften weist der aktive Wirkstoff keine ausreichende perorale Bioverfügbarkeit auf (16). Beim Dabigatran etexilat (Abb. 19) ist anders als beim Dabigatran (Abb. 20) die negativ geladene

Carboxylgruppe durch einen Ethylester und die positiv geladene Benzamidingruppe durch einen Carbamatester ersetzt, wodurch eine ausreichende wenn auch geringe orale Bioverfügbarkeit gewährleistet wird (16). Das Dabigatran etexilat kann dann in ein Salz, das Dabigatran etexilatmesilat, umgewandelt werden (16). Die Molekülmassen der einzelnen Einheiten betragen 471,5 Da für Dabigatran, 627,7 Da für Dabigatran etexilat und 723,9 Da für Dabigatran etexilatmesilat (16).

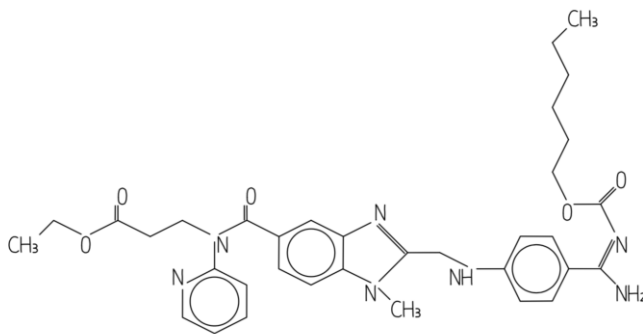


Abb. 19. Struktur des Dabigatran etexilat (modifiziert nach Figure 1. in (130))

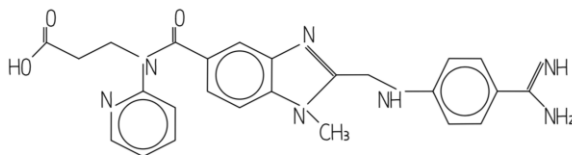


Abb. 20. Struktur des Dabigatran (modifiziert nach Figure 1. in (130))

Pharmakodynamik:

Gleich wie bei Argatroban wirkt auch Dabigatran direkt am FIIa (16). Dazu bindet es reversibel an dessen aktives Zentrum und hemmt seine Wirkungen (16).

Pharmakokinetik (Verabreichung, Bioverfügbarkeit, Verteilung, Ausscheidung):

Dabigatran etexilat wird anders als Argatroban oral verabreicht (16,73). Nach der Resorption über den Darm wird es durch Esterasen in das aktive Dabigatran

umgewandelt (16,73). Die Bioverfügbarkeit des Dabigatran etexilat ist dabei mit 6-7 % niedrig (16,131). Zu 35 % wird es an Proteine gebunden und nach 2 Stunden erreicht es die maximale Wirkung (16,131). Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 12-14 Stunden (16,73,131). Eliminiert wird die Substanz hauptsächlich unverändert renal und zu einem kleinen Teil hepatobiliär (16,73,131).

Anwendungsgebiete:

Dabigatran kann bei orthopädischen Operationen, wie Hüftgelenksersatz und Kniegelenksersatz, als Antikoagulans zur Prophylaxe einer Thrombose und generell zur Therapie einer VTE angewendet werden (16). Prävention eines Schlaganfalles oder einer systemischen Embolie bei Vorhofflimmern und Sekundärprophylaxe nach einem ACS sind weitere Indikationen (16).

Dosierung, Monitoring:

Die Prophylaxe beginnt 1-4 Stunden nach der Operation mit einer Initialdosis von 110 mg am Tag der Operation und setzt sich mit einer Erhaltungsdosis von 2 x 110 mg/d fort (16,73). Ist eine Dosisreduktion angezeigt, wie zum Beispiel bei einer Niereninsuffizienz mit einer KrCl von 30-50 ml/min, kann die Dosis auf eine Initialdosis von 75 mg am Tag der Operation und auf eine Erhaltungsdosis von 2 x 75 mg/d gesenkt werden (16).

Zur Therapie ist eine Dosis von 2 x 150 mg/d nach einer ≥ 5 Tagen andauernden parenteralen Antikoagulation angezeigt (16,73). Auch hier ist eine Reduktion auf 2 x 110 mg/d bei einer Niereninsuffizienz mit einer KrCl von 30-50 ml/min empfohlen (16,73).

Ein Monitoring ist in der Regel nicht notwendig (16,73). Vor Beginn der Therapie ist aber auf jeden Fall die Nierenfunktion zu prüfen und auch während der Therapie sollte die Nierenfunktion bei Patienten*innen mit einer KrCl ≥ 50 ml/min alle 6-12 Monate und bei Patienten*innen mit einer KrCl < 50 ml/min jedes dritte Monat kontrolliert werden (7,16,73).

Wirkstoff	Präparat/Handelsname	Initialdosis	Erhaltungsdosis	Applikationsart
Dabigatran	Pradaxa® 75 mg; Pradaxa® 110 mg; Pradaxa® 150 mg	110 mg	2 x 110 mg/d	p. o.

Tab. 15. Prophylaktische Dosierung des Dabigatran (modifiziert nach Tab. 36.27 in (16))

Wirkstoff	Präparat/Handelsname	Initialdosis	Erhaltungsdosis	Applikationsart
Dabigatran	Pradaxa® 75 mg; Pradaxa® 110 mg; Pradaxa® 150 mg	≥ 5 Tage parenterale Antikoagulation	2 x 150 mg/d	p. o.

Tab. 16. Therapeutische Dosierung des Dabigatran (modifiziert nach Tab. 6.99 in (73))

Nebenwirkungen:

Wie bei allen Antikoagulanzen sind auch hier Blutungen als Hauptnebenwirkung anzuführen (73). Akute Blutungen können aber mit dem Antidot Idarucizumab (Praxbind®) therapiert werden (132). Das ist ein humanisiertes monoklonales Antikörperfragment gegen Dabigatran (132). Auch gastrointestinale Symptome, wie Dyspepsie und Übelkeit können auftreten (16). Da Dabigatran etexilat ein Substrat des Transporters P-Glykoprotein (P-gp) ist, können Interaktionen mit Medikamenten die diesen inhibieren oder induzieren auftreten und so entweder zu einer Wirkungsverstärkung oder einem Wirkungsverlust führen (16). Außerdem ist auch eine Allergie oder Unverträglichkeit möglich (16).

Kontraindikationen:

Neben einem erhöhten Blutungsrisiko und einer Überempfindlichkeit/Allergie, ist Dabigatran auch bei einer $KrCl < 30$ ml/min kontraindiziert, da der Haupteliminationsweg über die Nieren erfolgt und es bei Niereninsuffizienz zu einer Akkumulation kommen kann (16).

Studien:

Es wurden zwei Studien zur Zulassung der Prophylaxe der tiefen Thrombose bei Hüft- und Kniegelenksersatz durchgeführt (133,134). Des Weiteren gibt es auch eine Reihe anderer Studien die sich mit der Prophylaxe durch Dabigatran beschäftigen (135,136). Dabigatran wurde in den beiden Zulassungsstudien entweder mit einer Erhaltungsdosis von 220 mg/d oder 150 mg/d gegeben, wobei eine einmalige Initialdosis mit der halben Erhaltungsdosis durchgeführt wurde und mit subkutanem Enoxaparin 40 mg/d verglichen (133,134). Dabei wurde mit Dabigatran 1-4 Stunden nach der Operation und mit Enoxaparin am Abend vor der Operation begonnen (133,134). Im direkten Vergleich war Dabigatran Enoxaparin nicht unterlegen (133,134).

Um die Outcomes der Therapie zusammen zu fassen wurde eine Meta-Analyse durchgeführt, bei der die Studien der unterschiedlichen DOAKs aufgelistet und ausgewertet wurden (125). In drei Studien wurde Dabigatran mit 2 x 150 mg/d nach einer ≥ 5 Tagen parenteralen Antikoagulation verabreicht (125,137–139). Die Antikoagulation erfolgte in den Studien für 6-36 Monate (125,137–139). Zur Messung der Effektivität wurde das Wiederauftreten einer VTE und die Anzahl an Todesfällen, die mit der VTE verbunden waren, gemessen (125,137–139). Der Anteil an allen Todesfällen und dem Auftreten starker Blutungen während der Therapie zeigte die Sicherheit an (125,137–139). Dabigatran zeigt einen Anteil von 2,16 % für das Wiederauftreten einer VTE und einen Anteil von 0,13 % für einen mit der VTE verbundenen Todesfall (125,137–139). Der Anteil an allen Todesfällen lag bei Dabigatran bei 1,58 % und die starken Blutungen machten einen Anteil von 1,21 % aus (125,137–139). Die Outcomes sind in Abb. 24. noch einmal wiedergegeben.

3.1.1.2.2 Direkte FXa-Hemmer

3.1.1.2.2.1 Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban

Allgemeines:

Neben Dabigatran zählen auch Rivaroxaban (Xarelto[®]), Apixaban (Eliquis[®]) und Edoxaban (Lixiana[®]) zu den DOAKs (73,75). Alle drei werden wie Dabigatran synthetisch hergestellt, liegen aber anders als Dabigatran bereits von Anfang an in

ihrem aktiven Zustand vor (Abb. 21., Abb. 22., Abb. 23.) (16). Die Molekülmasse von Rivaroxaban beträgt 436 Da, die von Apixaban 459,5 Da und die von Edoxaban 720,3 Da (16,140–142).

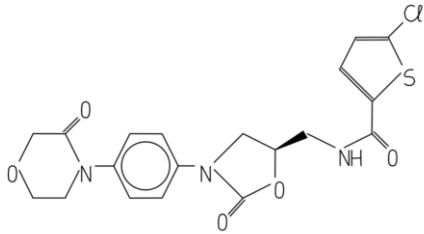


Abb. 21. Struktur des Rivaroxaban (modifiziert nach Abb. 36.9 in (16))

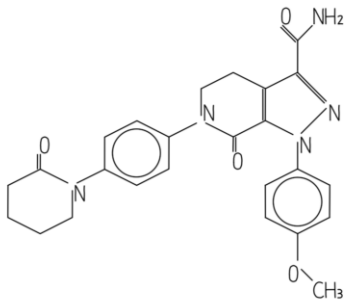


Abb. 22. Struktur des Apixaban (modifiziert nach Abb. 36.9 in (16))

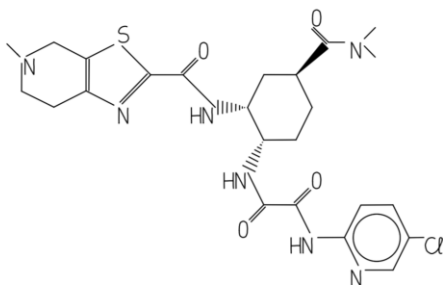


Abb. 23. Struktur des Edoxaban (modifiziert nach Fig. 1. in (143))

Pharmakodynamik:

Der Angriffspunkt von Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban ist der FXa, an den die Wirkstoffe direkt binden (16,73,140–142,144). Ähnlich wie bei Argatroban und Dabigatran wird auch bei diesen drei Wirkstoffen nicht nur der Freie sondern auch der Gebundene reversibel gehemmt (16,140–142,144). Dadurch verliert FXa die Fähigkeit über den FVa-FXa-Ca²⁺-PL-Komplex den FII zu aktivieren (16,140–142,144). Die Moleküle binden dabei an das aktive Zentrum des FXa (16).

Pharmakokinetik (Verabreichung, Bioverfügbarkeit, Verteilung, Ausscheidung):

Anders als in der Pharmakodynamik unterscheiden sich Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban in ihrer Pharmakokinetik gering voneinander (131). Sie werden alle oral angewendet und weisen eine Bioverfügbarkeit von 92-95 % (Rivaroxaban), 50 % (Apixaban) und 62 % (Edoxaban) auf (131). Auch die Proteinbindung reicht von 92-95 % für Rivaroxaban über 87 % für Apixaban zu 40-59 % für Edoxaban (131). Das Wirkmaximum wird bei allen drei Wirkstoffen schnell erreicht (131). Bei Rivaroxaban dauert es mit 2-4 Stunden am Längsten, gefolgt von Apixaban mit 1-3 Stunden und Edoxaban mit 1-2 Stunden (131). Die Eliminationshalbwertszeiten zeigen sich mit 9-13 Stunden (Rivaroxaban), 8-15 Stunden (Apixaban) und 9-14 Stunden (Edoxaban) fast gleich (131). Die Eliminationswege sind allerdings unterschiedlich, so wird Rivaroxaban zu 33 %, Apixaban nur zu 25 % und Edoxaban zu 50 % renal ausgeschieden (131).

Anwendungsgebiete:

Die Indikationen entsprechen denen des Dabigatran, wobei Edoxaban nur zur Therapie einer tiefen Thrombose, jedoch noch nicht zur Prophylaxe zugelassen ist (16,73,131).

Dosierung, Monitoring:

Die Prophylaxe mit Rivaroxaban beginnt 6-20 Stunden nach der Operation mit der ersten Dosis von 10 mg und setzt sich anschließend mit 1 x 10 mg/d fort (16). Bei Apixaban ist der Anfang erst 12-24 Stunden nach der Operation mit 2,5 mg gefolgt von 2 x 2,5 mg/d (16).

Zur Therapie einer tiefen Venenthrombose ist bei Rivaroxaban eine Dosis von 2 x 15 mg/d für 21 Tage und anschließend 1 x 20 mg/d empfohlen (16,131). Bei

eingeschränkter Nierenfunktion mit einer KrCl von 15-49 ml/min ist eine Reduktion auf 1 x 15 mg/d möglich (16). Auch bei Apixaban wird zuerst eine höhere Dosis von 2 x 10 mg/d für 7 Tage empfohlen und diese danach auf 2 x 5 mg/d gesenkt (131). Liegen zwei der folgenden Charakteristika, wie Alter \geq 80 Jahre, Gewicht \leq 60 kg oder Serumkreatinin \geq 1,5 mg/dl vor, ist eine Reduktion der Dosis auf 2 x 2,5 mg/d indiziert (144).

Die Dosierung des Edoxaban ähnelt der des Dabigatran, da hier zuerst \geq 5 Tage eine parenterale Antikoagulation begonnen und im Anschluss auf 1 x 60 mg/d Edoxaban umgestellt wird (131). Bei einer KrCl von 15-49 ml/min ist eine Halbierung der Dosis auf 1 x 30 mg/d empfehlenswert (131).

Gleich wie bei Dabigatran ist auch bei diesen DOAKs normalerweise kein Monitoring notwendig, aber die Nierenfunktion vor Therapiebeginn zu prüfen sowie während der Therapie bei Patienten*innen mit einer KrCl \geq 50 ml/min alle 6-12 Monate und bei Patienten*innen mit einer KrCl $<$ 50 ml/min jedes dritte Monat zu kontrollieren (7,16,73).

Wirkstoff	Präparat/ Handelsname	Dosis	Intervall	Applikations- art
Rivaroxaban	z. B. Xarelto® 10 mg; Xarelto® 15 mg; Xarelto® 20 mg	10 mg	1 x/d	p. o.
Apixaban	Eliquis® 2,5 mg; Eliquis® 5 mg	2,5 mg	2 x/d	p. o.

Tab. 17. Prophylaktische Dosierung des Rivaroxaban, Apixaban (modifiziert nach Tab. 36.27 in (16))

Wirkstoff	Präparat/ Handelsname	Initialdosis	Erhaltungsdosis	Applikationsart
Rivaroxaban	z. B. Xarelto® 10 mg; Xarelto® 15 mg; Xarelto® 20 mg	2 x 15 mg/d	1 x 20 mg/d	p. o.
Apixaban	Eliquis® 2,5 mg; Eliquis® 5 mg	2 x 10 mg/d	2 x 5 mg/d	p. o.
Edoxaban	Lixiana® 15 mg; Lixiana® 30 mg; Lixiana® 60 mg	≥ 5 Tage parenterale Antikoagulation	1 x 60 mg/d	p. o.

Tab. 18. Therapeutische Dosierung des Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban (modifiziert nach Table 3. in (131))

Nebenwirkungen:

Auch Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban haben als wichtigste Nebenwirkung Blutungen (16). Als Antidot steht dabei Andexanet alfa (Ondexxya®), ein rekombinantes Analog von humanem FXa ohne katalytische Aktivität, für Rivaroxaban und Apixaban zur Verfügung (131,145). Für Edoxaban ist es in Österreich noch nicht zugelassen (99). Weiters können Interaktionen über CYP3A4 und P-gp bei Rivaroxaban und Apixaban und nur P-gp bei Edoxaban zum Wirkverlust oder zur Wirkverstärkung führen (16). Es können auch Transaminasenerhöhungen oder wie bei allen Medikamenten Unverträglichkeiten/Allergien als Nebenwirkungen auftreten (16).

Kontraindikationen:

Außer bei erhöhtem Blutungsrisiko, einer Unverträglichkeit/Allergie, einer schweren Leberinsuffizienz oder Schwangerschaft und Stillzeit gibt es keine Kontraindikationen für diese drei Wirkstoffe (16).

Studien zu Rivaroxaban:

Es wurden auch bei Rivaroxaban drei Studien zur Zulassung der Prophylaxe der tiefen Thrombose bei Hüft- und Kniegelenksersatz durchgeführt (146–148). Rivaroxaban wurde in diesen Studien mit einer Dosis von 1 x 10 mg/d verabreicht

und mit subkutanem Enoxaparin 40 mg/d verglichen (146–148). Dabei ist mit Rivaroxaban 6-8 Stunden nach der Operation angefangen worden (146–148). Die Verabreichung von Enoxaparin erfolgte bereits 12 Stunden vor der Operation (146–148). Es zeigte sich im Vergleich eine signifikant bessere Effektivität für Rivaroxaban wobei die Sicherheit bei beiden Wirkstoffen ähnlich war (146–148). Auch Studien in denen die Anwendung von Rivaroxaban in anderen Situationen untersucht wird, nehmen in den letzten Jahren zu (149).

Die Outcomes der Therapie mit Rivaroxaban wurden in der gleichen Meta-Analyse, in der auch Dabigatran beleuchtet wurde, zusammengefasst (125). Dabei wurde in zwei Studien Rivaroxaban 2 x 15 mg/d für 21 Tage und dann 1 x 20 mg/d für 3, 6 oder 12 Monate dosiert (125,150,151). Die Effektivität und Sicherheit sind an den gleichen Outcomes wie bei Dabigatran gemessen worden (125,150,151). Das Wiederauftreten einer VTE betrug 2,07 %, die Anzahl an Todesfällen, die mit der VTE verbunden waren, 0,34 %, der Anteil aller Todesfälle 2,31 % und das Auftreten starker Blutungen unter der Therapie 0,97 % (125,150,151). Weitere nicht enthaltene Studien zur Therapie einer VTE bestärkten die Ergebnisse (152). Abb. 24. zeigt diese Outcomes.

Studien zu Apixaban:

Ähnlich wie bei Dabigatran und Rivaroxaban wurden auch bei Apixaban als Erstes zwei Studien zur Zulassung der Prophylaxe bei Hüft- und Kniegelenksersatz durchgeführt (153,154). In diesen beiden Studien wurde Apixaban (Dosierung: 2 x 2,5 mg/d; Start: 12-24 Std. nach der Operation) mit subkutanem Enoxaparin (Dosierung: 40 mg/d; Start: 12 Std. vor der Operation) verglichen (153,154). Gleich wie bei Rivaroxaban ist auch bei Apixaban die Sicherheit anhand des Auftretens starker Blutungen bestimmt und eine Gleichwertigkeit zu Enoxaparin festgestellt worden (153,154). Die Effektivität, welche am Auftreten von VTE gemessen wurde, war bei Behandlung mit Apixaban sogar besser als bei Enoxaparin (153,154). Im Laufe der Zeit wurden auch bei Apixaban Studien zum prophylaktischen Einsatz in anderen Situationen durchgeführt (155).

Dieselbe Meta-Analyse, wie bei den anderen DOAKs, führt in einer Studie auch die Outcomes von Apixaban an (125,156). Apixaban wurde in dieser Studie zuerst für 7 Tage mit 2 x 10 mg/d und dann für 6 Monate mit 2 x 5 mg/d gegeben (125,156). Das Wiederauftreten einer VTE betrug 2,26 %, die Anzahl an

Todesfällen, die mit der VTE verbunden waren, 0,46 %, der Anteil aller Todesfälle 1,53 % und das Auftreten starker Blutungen unter der Therapie 0,56 % (125,156). Graphisch dargestellt werden die Outcomes in Abb. 24.

Studien zu Edoxaban:

Letztendlich ist auch eine Studie zu Edoxaban in dieser Meta-Analyse enthalten (125,157). Die Therapie wurde dabei nach initialer parenteraler Antikoagulanzenztherapie mit Edoxaban in einer Dosierung von 1 x 60 mg/d oder bei eingeschränkter Nierenfunktion (KrCl 30-50 ml/min) in einer Dosierung von 1 x 30 mg/d für 3-12 Monate durchgeführt (125,157). Die Outcomes zeigen sich mit einem Wiederauftreten einer VTE von 1,77 %, einer Anzahl an Todesfällen, die mit der VTE verbunden waren, von 0,10 % und einem Auftreten starker Blutungen unter der Therapie von 1,36 % (125,157). Zahlen über den Anteil aller Todesfälle wurden in der Studie nicht gesammelt (125,157). In Abb. 24. lassen sich die Outcomes graphisch nachvollziehen.

Vergleichsstudien der DOAKs und Cumarine:

Wie schon im Kapitel der Cumarine erwähnt, gibt es einige Studien die die Effektivität und Sicherheit der DOAKs (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) mit denen der Cumarine vergleichen (125). Die Ergebnisse mehrerer dieser Studien wurden im Rahmen der schon mehrmals erwähnten Meta-Analyse zusammengefasst (125). Dabei wird bei den Cumarinen eine Initialtherapie mit Heparin und Cumarin und darauffolgend eine Erhaltungstherapie mit einem Cumarin mit einer Ziel-INR zwischen 2,0 und 3,0 durchgeführt (125). Cumarine werden in drei Studien mit Dabigatran, in zwei Studien mit Rivaroxaban, in jeweils einer Studie mit Apixaban bzw. Edoxaban verglichen (125). In den Studien wurden wie schon erwähnt für die Effektivität das Wiederauftreten einer VTE und die Anzahl der Todesfälle, die mit der VTE verbunden waren, gemessen (125). Die Sicherheit wurde durch den Anteil aller Todesfälle und dem Auftreten starker Blutungen während der Therapie aufgezeigt (125). Auch andere Outcomes wurden zusätzlich bestimmt (symptomatische tiefe Thrombosen, symptomatische nicht tödliche Lungenembolien, klinisch relevante, nicht starke Blutungen) (125).

Im Vergleich zu den Cumarinen zeigte sich das Wiederauftreten einer VTE mit einem Anteil von 2,05 % (Dabigatran: 2,16 %, Rivaroxaban: 2,07 %, Apixaban:

2,26 %, Edoxaban: 1,77 %) minimal aber nicht signifikant niedriger (125). Gleich wie bei den Cumarinen trat auch bei den DOAKs ein Todesfall in Verbindung mit einer VTE in 0,24 % (Dabigatran: 0,13 %, Rivaroxaban: 0,34 %, Apixaban: 0,46 %, Edoxaban: 0,10 %) der Fälle auf (125). Der Anteil an allen Todesfällen bei den DOAKs fällt mit 1,85 % (Dabigatran: 1,58 %, Rivaroxaban: 2,31 %, Apixaban: 1,53 %) ebenfalls geringfügig niedriger aus, die Differenz ist aber nicht signifikant (125). Zu einem signifikanten niedrigeren Unterschied beim Anteil starker Blutungen (125). Dieser liegt bei den DOAKs im Vergleich mit dem Cumarin bei 1,07 % (Dabigatran: 1,21 %, Rivaroxaban: 0,97 %, Apixaban: 0,56 %, Edoxaban: 1,36 %) und ist signifikant niedriger (125). Abb. 24. fasst alle Outcomes noch einmal zusammen.

Ähnliche Ergebnisse zeigen sich schon in früheren Meta-Analysen (124).

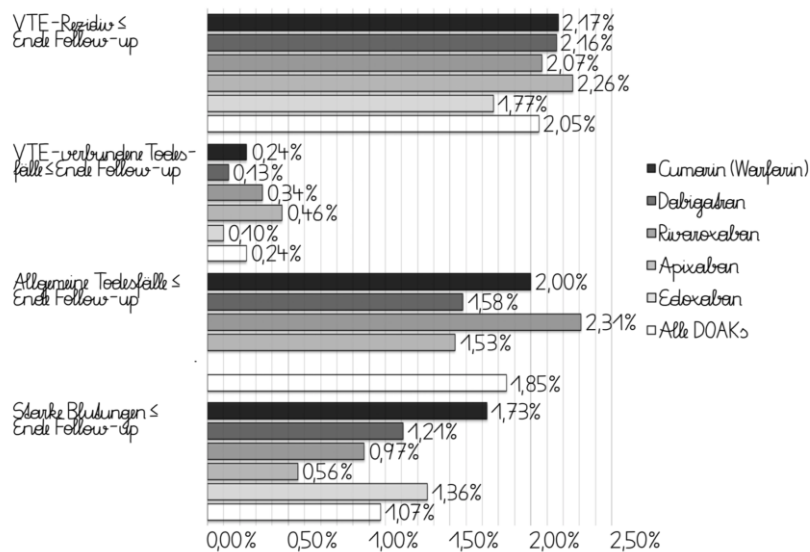


Abb. 24. Outcomes der Cumarin/DOAK-VTE-Therapie (modifiziert nach Outcomes in (125))

3.1.2 Wirkstoffe der Fibrinolyse

Anders als bei den Antikoagulanzen steht für die Fibrinolytika zur Therapie der tiefen Thrombose der Venen der Arme, der Beine und/oder des Beckens nur ein Pharmakon zur Verfügung (99).

Dabei handelt es sich um die Urokinase, die Plasminogen zu Plasmin umwandelt und mit diesem das unlösliche Fibrin in Fibrinolyseprodukte zerteilt (73,75). Andere Fibrinolytika sind für diese Indikation in Österreich nicht zugelassen, wie die Recombinant tissue plasminogen activators (rt-PA [Alteplase, Tenecteplase, Reteplase]) oder nicht erhältlich, wie die Streptokinase (73,75,99). In der Abb. 25. ist der Angriffspunkt des Fibrinolytikums Urokinase graphisch dargestellt.

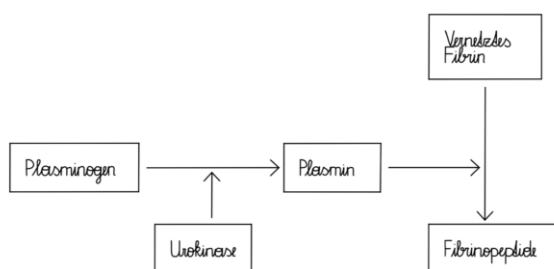


Abb. 25. Therapeutischer Angriffspunkt des Fibrinolytikums Urokinase (modifiziert nach Abb. 14.4 in (75), Abb. 5.13 in (77))

3.1.2.1 Urokinase

Allgemeines:

Die Urokinase (Urokinase®) ist das einzige in Österreich verfügbare und zugelassene Fibrinolytikum zur Therapie tiefer Thrombosen der Venen der oberen und unteren Extremitäten (73). Es wird mittels biotechnologischer Methoden aus kultivierten Nierenzellen gewonnen (158). In seiner chemischen Struktur ist es ein Glykoprotein, das aus Pro-Urokinase umgewandelt wird und aus zwei Polypeptidketten besteht (159). Unterscheiden lassen sich zwei Formen eine High-molekular weight Urokinase (HMW-Urokinase) und eine Low-molekular weight Urokinase (LMW-Urokinase) (159). Die Erstere hat ein Molekulargewicht von 54 000 Da, Zweitere ein Molekulargewicht von 33 000 Da (159). Die fibrinolytische Aktivität ist in beiden Formen ähnlich, da beide einen Proteaseanteil aufweisen, der für die Plasminogenspaltung verantwortlich ist (159).

Pharmakodynamik:

Urokinase führt zur direkten Bildung von Plasmin aus Plasminogen (73,75). Plasminogen wird durch den Proteaseanteil der Urokinase in das aktive Plasmin gespalten (158). Plasmin wiederum spaltet die vernetzten Fibrinpolymere in kleine Fibrinospaltprodukte auf (73,75). Es wird sowohl gebundenes als auch freies Fibrinogen zerlegt (73). Die entstehenden Fibrinospaltprodukte führen in weiterer Folge zu einer Hemmung der Hämostase (73). Daneben werden zum Teil auch FV und FVIII gespalten (73,75).

Pharmakokinetik (Verabreichung, Bioverfügbarkeit, Verteilung, Ausscheidung):

Urokinase wird intravenös appliziert (73). Die möglichen Infusionsarten der Lyse sind die systemische, lokoregionale oder gezielte Verabreichung (160). Dabei wird bei der systemischen Thrombolyse das Fibrinolytikum über einen peripheren oder zentralen Katheter, bei der lokoregionalen über einen peripheren Katheter am Fuß-/Handrücken der betroffenen Extremität und bei der gezielten über Kathetergesteuerte Verfahren direkt in den Thrombus eingebracht (160). Das Wirkmaximum wird dabei erst nach 2-4 Tagen erreicht (16). Die Halbwertszeit ist kurz und beträgt ungefähr 10-15 Minuten (73).

Anwendungsgebiete:

Urokinase kann bei vielen Indikationen für eine Fibrinolyse eingesetzt werden (73). Neben tiefen Thrombosen der Venen in den oberen und unteren Extremitäten ist es zum Beispiel auch bei einer Lungenembolie, arteriellen Thrombose, akutem Myokardinfarkt und Thrombosen arteriovenöser Shunts indiziert (73).

Dosierung, Monitoring:

Zur Therapie einer tiefen Thrombose wird bei der Urokinase zuerst eine Initialdosis von 250 000-600 000 IE über 20-30 Minuten gegeben und dann eine Erhaltungsdosis von 80 000-150 000 IE/h verabreicht (66,73). Oft sind bei der Initialdosis die 250 000 IE ausreichend (73). Begleitend ist eine parenterale Antikoagulation, typischerweise mit UFH, in niedrigerer Dosis von 1 000 IE/h durchzuführen (73). Als Monitoring wird bei einer Lyse die Thrombinzeit (TZ) und die aPTT herangezogen (73). Die TZ soll dabei das 2-4-fache und die aPTT das 2-3-fache des Ausgangswertes haben (73). Auch der Quick-Wert, die

Fibrinospaltprodukte, das D-Dimer, der Fibrinogenwert und die Thrombozytenzahl sind zu kontrollieren (73).

Wirkstoff	Präparat/Handelsname	Initialdosis	Erhaltungsdosis	Applikationsart
Urokinase	Urokinase medac® 50 000 IE	250 000- 600 000 IE	80 000- 150 000 IE/h	i. v.

Tab. 19. Therapeutische Dosierung der Urokinase (modifiziert nach Tab. 6.104 in (73))

Nebenwirkungen:

Die wichtigsten Nebenwirkungen sind Blutungen (73). Oft ist dabei eine Unterbrechung der Therapie ausreichend (73). Bei anhaltenden, starken Blutungen ist die Gabe eines Antifibrinolytikums, wie zum Beispiel Tranexamsäure (Cyklokapron®), möglich (73). Eine Embolie durch Ablösen von Lysefragmenten und Unverträglichkeiten/Allergien können auch vorkommen (73).

Kontraindikationen:

Es gibt eine Reihe an Kontraindikationen für Fibrinolytika (73). Dazu gehören unter anderem Faktoren die zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen, wie zum Beispiel die ersten Tage nach Operationen/invasiven Maßnahmen, die ersten Wochen nach Gehirn- bzw. Rückenmarksoperationen, Schädel-Hirn- oder Rückenmarktraumata, apoplektische Insulte oder Reanimationen dazu (73). Auch die postpartale Phase, Magen-, Darmulzera, Ösophagusvarizen, arterielle Hypertonie, hämorrhagische Diathesen, Thrombozytopenie und -pathie stellen Kontraindikationen für Fibrinolytika dar (73).

Studien zu Urokinase und anderen Fibrinolytika:

In einer Meta-Analyse wurden mehrere Fibrinolytika im Rahmen einer tiefen Thrombose eingesetzt und deren Outcomes zusammengefasst (160). Darunter waren 3 Studien in denen Urokinase als Fibrinolytikum angewandt wurde (160). Urokinase wurde in zwei Studien gemeinsam mit UFH und in einer Studie mit NMH gegeben (160). Verglichen hat man in den drei Studien die gemeinsame Gabe eines Fibrinolytikum und Antikoagulans mit der alleinigen Gabe eines

Antikoagulans, welches demselben in der Vergleichsgruppe entsprach (160). Es wurde in der Meta-Analyse auch zwischen der systemischen, lokoregionalen oder gezielten Thrombolyse unterschieden (160). In zwei Studien ist die Urokinase systemisch und in einer gezielt appliziert worden (160). Bei der systemischen Anwendung wurde in einer Studie eine Dosis von 1 500 000 IE durch drei 250 000 IE Bolusgaben und einer 750 000 IE entsprechenden 25-minütigen Infusion, in der anderen Studie wurden 200 000 IE in einer 24-stündigen Infusion verabreicht (160). Die gezielte Anwendung wurde mit Dosen von 800 000-1 200 000 IE/d durchgeführt (160). Die anderen Wirkstoffe in den angeführten Studien der Meta-Analyse waren Streptokinase und rt-PA, in unterschiedlichen Dosierungsschemata (160). Die Outcomes der einzelnen Studien sind in der Meta-Analyse bis auf die starken Blutungen nicht angeführt worden (160). Allgemein wurde für die Effektivität und Sicherheit von Fibrinolytika zur Therapie der tiefen Thrombosen der Venen der Arme, der Beine und/oder des Beckens folgendes erhoben (160). Die 30-Tage Mortalität, bewertet an allen Todesfällen der ersten 30 Tage, und auch die Mortalität nach den ersten 30 Tagen bis zu maximal 6 Jahren nach Therapiebeginn zeigt im Vergleich zu den Kontrollen keinen signifikanten Unterschied (160). Der Anteil an allgemeinen Todesfällen innerhalb der ersten 30 Tage nach Start der Therapie in der Fibrinolytikagruppe war 0,5 % verglichen mit 0,8 % in der Kontrollgruppe, die RR betrug 0,77 (160). Die allgemeinen Todesfälle nach den ersten 30 Tagen bis zu maximal 6 Jahren nach Therapiebeginn zeigten einen Anteil von 3,1 % in der Fibrinolytikagruppe und 4,9 % in der Kontrollgruppe mit einer RR von 0,89 (160). Das Risiko für eine nicht tödliche Lungenembolie zeigte keine Reduktion bei der Fibrinolytikagruppe, der Anteil war sogar mit 4,4 % höher als in der Kontrollgruppe mit 3,0 %, was sich auch in der RR mit 1,33 zeigte (160). Das Wiederauftreten einer tiefen Thrombose zeigte auch keinen Unterschied zwischen den Gruppen, so hatten 10,9 % der Fibrinolytikagruppe und 11,2 % der Kontrollgruppe ein Rezidiv (160). Die RR lag bei 0,99 (160). Bei dem PTS war der Anteil bei der Fibrinolytikagruppe bei 50,9 % und in der Kontrollgruppe bei 61,8 %, die RR ergab 0,7 (160). Bis auf eine Studie war die Reduktion des Risikos eines PTS bei allen signifikant (160). Ein weiterer signifikanter Unterschied liegt im Auftreten starker Blutungen (160). Dieses hat bei der Fibrinolytikagruppe einen Anteil von 6,9 % und in der Kontrollgruppe einen Anteil von 2,4 % (160). Die RR beträgt dabei 2,06 (160). In der Fibrinolytikagruppe

ist sie somit signifikant höher (160). In Abb. 26. sind die Outcomes graphisch zusammengefasst. Es wurden auch noch einige andere Outcomes (Beinulzerationen, intrakranielle Blutungen) in dieser Meta-Analyse erhoben (160).

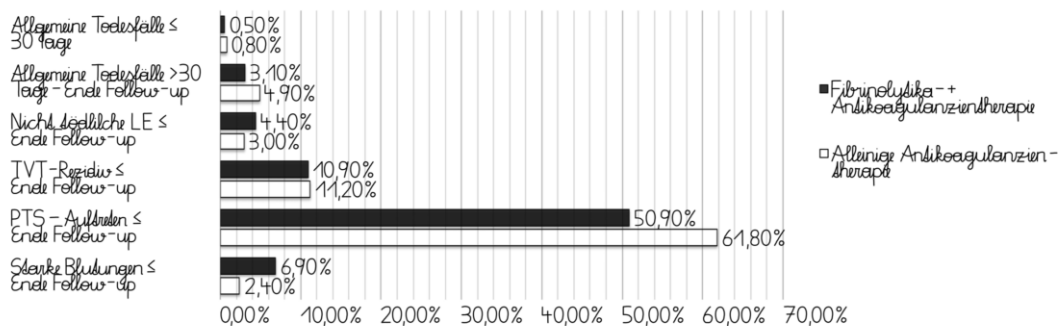


Abb. 26. Outcomes der Fibrinolytika- + Antikoagulanzen-/Alleinige Antikoagulanzen-VTE-Therapie (modifiziert nach Outcomes in (160))

3.1.3 Klinischer Einsatz von Antikoagulanzen in der Prophylaxe

Das Krankheitsbild der tiefen Thrombose der Venen der Arme, der Beine und/oder des Beckens, im Allgemeinen aller VTE, ist stark von erworbenen Risikofaktoren abhängig (5). Fast 50 % der VTE Fälle machen Patienten*innen aus, die aktuell oder kürzlich im Krankenhaus waren, entweder wegen einer akuten internistischen Krankheit (22 %) oder einer Operation (24 %) (5,6). Andere speziellere Risikofaktoren sind dann zum Beispiel noch Krebserkrankungen und die zugehörigen Therapien oder Thrombophilien (5,8). Zur Senkung des Risikos ist eine individuelle Entscheidung zur prophylaktischen Therapie und anschließend eine effektive und sichere derselben notwendig (5,6,8). Bei hospitalisierten Patienten*innen mit internistischen Krankheiten ist zuerst eine Beurteilung des Risikos durchzuführen (5). Es gibt mehrere Risk-assessment Modelle (RAMs), die das Risiko einer VTE oder einer Blutung anzeigen (5). Die zwei am besten getesteten sind der Padua-Score und der Improve-Score (5). Der Padua-Score (Tab. 20.) gibt die VTE-Inzidenz an (5). Beim Improve-Score werden der Improve VTE-Score (Tab. 21.) und der Improve Bleeding-Score (Tab. 22.) unterschieden, der eine gibt die VTE-Inzidenz, der andere die Blutungsinzidenz an (5). Die

Einteilung durch den Padua-Score erfolgt in zwei Gruppen (niedriges VTE-Risiko: 0-3 Punkte; hohes VTE-Risiko: ≥ 4 Punkte) (5). Die Inzidenz der beiden Gruppen ist dabei bei Patienten*innen mit niedrigem VTE-Risiko 0,3 %, die der Patienten*innen mit hohem VTE-Risiko 11 % (5). Eine Prophylaxe reduziert bei der Gruppe des hohen VTE-Risikos die Inzidenz auf 2,2 % (5). Die Inzidenz einer starken und/oder kritischen Blutung liegt im Fall der prophylaktischen Therapie bei Patienten*innen mit hohem VTE-Risiko bei 1,6 % (5). Anders schaut die Einteilung beim Improve-Score aus (5). Hier gibt es drei Gruppen beim Improve VTE-Scores (niedriges VTE-Risiko: 0-1 Punkte; mittleres VTE-Risiko: 2-3 Punkte; hohes VTE-Risiko: ≥ 4 Punkte) und zwei Gruppen beim Improve Bleeding-Scores (niedriges Blutungsrisiko: < 7 Punkte, hohes Blutungsrisiko: ≥ 7 Punkte) (5). Die Inzidenzen steigern sich von 0,5 % für die Gruppe des niedrigen VTE-Risikos, auf 1,5 % für die Gruppe des mittleren VTE-Risikos bis auf 5,7 % für die Gruppe des hohen VTE-Risikos (5). Die Blutungsrisiko Gruppen zeigen eine 0,4 %ige Inzidenz in der niedrig Blutungsrisiko Gruppe oder eine 4,1 %ige Inzidenz in der hohen Blutungsrisiko Gruppe (5). Anhand dieser RAMs ist in Zusammenschau mit anderen Faktoren eine individuelle Entscheidung für eine Prophylaxe zu treffen (5). Bei akut internistisch kranken Patienten*innen soll eine parenterale Prophylaxe der oralen Antikoagulation vorgezogen werden (5). Dabei stellt NMH oder Fondaparinux gegenüber dem UFH das Mittel der ersten Wahl dar (5). Auch bei kritisch kranken Patienten*innen wird NMH dem UFH bevorzugt (5). Bei chronisch kranken Patienten*innen wird keine Prophylaxe gegeben, außer es kommt zu einer akuten Änderung des Zustands (5). Nicht hospitalisierte Patienten*innen mit geringen Risikofaktoren, wie einer Infektion, Immobilität, kleinen Verletzung, sollten im Allgemeinen keine Prophylaxe erhalten (5).

Auch bei Operationen ist eine Prophylaxe genau zu überlegen und typischerweise empfohlen (6). Bei orthopädischen Operationen sind dabei die DOAKs dem NMH vorzuziehen (6). Werden keine DOAKs benutzt, bekommt das NMH den Vorzug vor den Cumarinen oder dem UFH (6). Im Speziellen bei einer Versorgung einer Hüftfraktur ist als erste Wahl NMH oder UFH zu geben (6). In anderen großen allgemeinchirurgischen, herzchirurgischen, gefäßchirurgischen, urologischen oder gynäkologischen Operationen, bei denen eine Prophylaxe eingesetzt wird, kann zwischen NMH und UFH entschieden werden (6). Auch bei schweren Traumata, die ein geringes oder mittleres Risiko haben, ist eine Prophylaxe indiziert und kann

mit NMH und UFH durchgeführt werden (6). Anders dazu sieht es bei neurochirurgischen Operationen aus, hierbei wird NMH dem UFH vorgezogen (6). Die Dauer der Antikoagulation ist abhängig von der Operation, beträgt aber im Durchschnitt ca. 3 Wochen (6). Eine weitere wichtige Gruppe für eine prophylaktische Therapie sind Patienten*innen mit einer Krebserkrankung (8). 20 % aller VTE treten bei Krebspatienten*innen auf (8). Kommen zusätzlich weitere Risikofaktoren, wie Hospitalisierung, Operationen oder systemische Krebstherapien hinzu, ist eine Prophylaxe oft unumgänglich (8). Für Krankenhauspatienten*innen mit einer Krebserkrankung wird die Nutzung von NMH über UFH empfohlen (8). Für operierte Patienten*innen mit einer Krebserkrankung gilt es auch das NMH oder Fondaparinux dem UFH vorzuziehen (8). Bei der Prophylaxe von ambulanten Krebspatienten*innen mit systemischer Therapie hängt die Prophylaxe von dem Risiko einer Thrombose ab (8). Dieses Risiko ist anhand eines Risiko-Scores (z. B. Khorana-Score), der klinischen Einschätzung und Erfahrung zu erheben (8). Ab einem hohen Risiko wird eine Prophylaxe mit einem parenteralen Antikoagulans, dem NMH, empfohlen (8). DOAKs sind zur Prophylaxe von Krebserkrankungen in Österreich noch nicht zugelassen (99). Die Entscheidung zu einer Prophylaxe ist in jedem Fall individuell zu treffen, da das Risiko des Einzelnen auch durch viele andere Risikofaktoren und Begleiterkrankungen weiter erhöht werden kann (8).

Padua-Score	
Charakteristika	Punkte
Reduzierte Mobilität	3
Aktive Krebserkrankung	3
Frühere VTE	3
Bekannte thrombophile Krankheit	3
Kürzliches Trauma/Operation (< 1 Monat)	2
Alter (> 70 Jahre)	1
Herz-/Lungenversagen	1
Akuter Herzinfarkt oder ischämischer Schlaganfall	1
Laufende Hormontherapie	1
Adipositas (BMI > 30)	1
Akute Infektion/Rheumatologische Krankheit	1
Score 0-3: Niedriges VTE-Risiko (Inzidenz 0,3 %)	
Score ≥ 4 : Hohes VTE-Risiko (Inzidenz 11 %)	

Tab. 20. Padua-Score (modifiziert nach Table 1. in (5))

Improve VTE-Score	
Charakteristika	Punkte
Frühere VTE	3
Bekannte Thrombophilie	2
Paralyse der unteren Extremität	2
Aktive Krebserkrankung	2
Immobilisation (≥ 7 Tage)	1
Aufenthalt in einer ICU/CCU	1
Alter (> 60 Jahre)	1
Score 0-1: Niedriges VTE-Risiko (Inzidenz 0,5 %)	
Score 2-3: Mittleres VTE-Risiko (Inzidenz 1,5 %)	
Score ≥ 4 : Hohes VTE-Risiko (Inzidenz 5,7 %)	

Tab. 21. Improve VTE-Score (modifiziert nach Table 1. in (5))

Improve Bleeding-Score	
Charakteristika	Punkte
Niereninsuffizienz (GFR 30-59 ml/min/m ²)	1
Männer	1
Alter (40-80 Jahre)	1,5
Aktuelle Krebserkrankung	2
Rheumatologische Krankheit	2
Zentralvenöse Katheter	2
Aufenthalt in einer ICU/CCU	2,5
Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min/m ²)	2,5
Leberinsuffizienz (INR > 1,5)	2,5
Hohes Alter (≥ 85 Jahre)	3,5
Thrombozytopenie (< 50 x 10 ⁹ /L)	4
Blutung (< 3 Monate)	4
Aktuelle gastrointestinale Ulzera	4,5
Score < 7: Niedriges Blutungs-Risiko (Inzidenz 0,4 %)	
Score ≥ 7: Hohes Blutungs-Risiko (Inzidenz 4,1 %)	

Tab. 22. Improve Bleeding-Score (modifiziert nach Table 1. in (5))

3.1.4 Klinischer Einsatz von Antikoagulanzen und Fibrinolytika in der Therapie

Das Ziel der Therapie einer bereits bestehender tiefer Venenthrombosen oder generell einer VTE ist eine Risikominimierung des Auftretens einer Lungenembolie, des Wiederauftretens, des Auftretens eines PTS und im Allgemeinen eine Reduktion der Morbidität und Mortalität (4). Die Therapie der ersten Wahl sind dabei Antikoagulanzen, aber auch Fibrinolytika werden in einigen Situationen eingesetzt (4). Sie wird in drei Phasen einteilen, in die Phase der Anfangstherapie, die der Primärtherapie und in die der Sekundärprophylaxe (4).

Die Phase der Anfangstherapie erstreckt sich vom Zeitpunkt der Diagnosestellung der tiefen Thrombose der Venen der Arme, der Beine und/oder des Beckens über die ersten 5-21 Tage (4). Sie soll wenn möglich und keine Kontraindikationen, wie zum Beispiel Phlegmasia coerulea dolens, erhöhtes Blutungsrisiko oder andere Komorbiditäten die einen Krankenhausaufenthalt erfordern, vorhanden sind zu Hause erfolgen (4). Die DOAKs werden den Cumarinen dabei vorgezogen (4). Außer bei Patienten*innen, die zum Beispiel P-gp induzierende/inhibierende Medikamente einnehmen, an einer Niereninsuffizienz oder einer milden bis schweren Leberinsuffizienz leiden, sollte eine Therapie mit Cumarinen überlegt werden (4). Cumarine sind zu Therapiebeginn gemeinsam mit UFH oder NMH für ≥ 5 Tage zu geben (4). Anders dazu ist die Therapie mit Dabigatran oder Edoxaban nach einer Vortherapie mit UFH oder NMH für $\geq 5-10$ Tage einzuleiten (4). Rivaroxaban oder Apixaban kann ohne Vortherapie mit UFH oder NMH, aber dafür mit einer höheren Initialdosis, direkt begonnen werden (4). Als spezielle Therapie ist die Fibrinolyse in der Phase der Anfangstherapie möglich (4). Sie wird für Patienten*innen erwogen in denen die tiefe Thrombose zu einer Phlegmasia coerulea dolens führt (4). Auch bei jüngeren Patienten*innen mit einer tiefen Thrombose in den proximalen Venen und einem niedrigen Blutungsrisiko kann zur Reduktion des Auftretens eines PTS eine Fibrinolyse angewendet werden (4). Die möglichen Infusionsarten der Lyse der tiefen Thrombose sind die systemische, lokoregionale und gezielte Verabreichung (160). In Studien zeigten sich undeutliche Outcomes bei der Überlegenheit der gezielten im Vergleich zur systemischer Infusion (4,160). Die Lyse sollte im Allgemeinen in den ersten 3-7 Tagen durchgeführt werden (73). Eine Spätlyse zwischen der 3. und 7. Woche ist aber auch möglich (73). Die Dauer der Lyse beträgt dabei bis zu 7-14 Tage, bei der Spätlyse 2-3 Wochen (73). Die Abwägung der Anwendung einer Lyse ist individuell zu treffen (160). Es sind der Effekt, durch Reduktion des Auftretens eines PTS, und die Sicherheit, durch Erhöhung des Auftretens starker Blutungen, in Zusammenschau mit der klinischen Präsentation und dem Blutungsrisiko, abzuwägen (160).

Nach der Phase der Anfangstherapie folgt die der Primärtherapie, sie dauert 3-6 Monate und stellt die Mindestdauer der Therapie einer tiefen Thrombose dar (4). In dieser Phase wird die angefangene Therapie mit den Antikoagulanzen fortgeführt (4). Die Ausführung ist dabei unabhängig davon ob die tiefe Thrombose

durch einen vorübergehenden Risikofaktor, wie zum Beispiel einer Operation, Schwangerschaft, Wochenbett, Östrogentherapie oder einen chronischen Risikofaktor, wie Krebserkrankungen, Autoimmunkrankheiten (z. B. Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom, Rheumatoide Arthritis), Rückenmarksverletzungen ausgelöst wurde oder keinen Auslöser hat (4). Nach dieser Zeit ist zu evaluieren ob eine weitere Therapie notwendig ist (4). Sollte dies der Fall sein schließt sich an die Primärtherapie die Phase der Sekundärprophylaxe an (4). Das Ziel für ein Fortführen der Therapie ist unter anderem ein Wiederauftreten einer tiefen Thrombose zu minimieren (4). Bei Patienten*innen mit einem vorübergehenden Risikofaktor kann typischerweise die Therapie abgebrochen werden (4). Bei einem chronischen Risikofaktor oder dem Fehlen eines Risikofaktors wird ein unbefristetes Fortführen der Therapie empfohlen (4). Die Therapie der Phase der Sekundärprophylaxe kann dabei genau wie die Therapie der Phase der Primärtherapie durchgeführt werden (4). Spezielle Therapien, wie zum Beispiel bei einer HIT II, Krebserkrankung oder Schwangerschaft werden in eigenen Leitlinien genauer behandelt (8–10). In Abb. 27. ist der Ablauf der Therapie graphisch dargestellt.

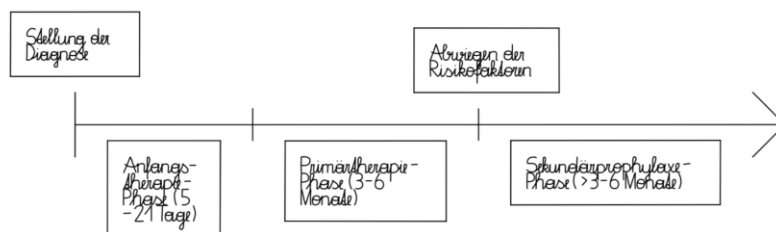


Abb. 27. Ablauf der Therapie (modifiziert nach Figure 1. in (4))

4 Diskussion

Es wurden in dieser Arbeit Antikoagulanzen und Fibrinolytika, die zur Prophylaxe und Therapie der tiefen Thrombose der Venen der Arme, der Beine und/oder dem Becken in Österreich verfügbar und zugelassen sind, aufgegriffen, um die Beeinflussung der Blutgerinnung dieser zu erheben und deren Outcomes zu evaluieren. Die von mir zur Effektivität und Sicherheit aus einigen Studien erhobenen Outcomes umfassen bei den Antikoagulanzen das Auftreten/Wiederauftreten von Thrombosen, thromboembolischer Komplikationen, starker Blutungen und allgemeiner Todesfälle, bei den Fibrinolytika die 30-Tage Mortalität, die > 30-Tage bis 6-Jahre Mortalität, das Auftreten/Wiederauftreten von nicht tödlichen Lungenembolien, Thrombosen, PTS und starken Blutungen. Im Allgemeinen sind bei den Antikoagulanzen unterschiedliche Angriffspunkte möglich (16,73). Sie können indirekt über ATIII an FXa und/oder FIIa angreifen, wie bei den Heparinen (UFH, NMH), dem Pentasaccharid (Fondaparinux) oder dem Heparinoid (Danaparoid) (16,73). Ein weiterer Weg der Antikoagulation geht über die Hemmung der Aktivierung von FII, FVII, FIX, FX in FIIa, FVIIa, FIXa, FXa durch die Cumarine (16,73). Aber auch der direkte Angriff auf FIIa, wie durch Argatroban oder Dabigatran oder auf FXa, wie bei Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban ist möglich (16,73).

Zur Prophylaxe werden in den meisten Fällen NMH oder UFH eingesetzt, wobei oft NMH dem UFH vorgezogen wird (5,6,8). In der Therapie bereits bestehender tiefer Thrombosen werden Heparine (UFH, NMH) nur am Anfang entweder als Begleittherapie einer Cumarintherapie oder als Vortherapie einer Therapie mit Dabigatran oder Edoxaban angewendet (4). Der Vorteil des NMH zum UFH liegt neben einer einfacheren Anwendung auch in einer besseren Effektivität und Sicherheit, das Auftreten/Wiederauftreten von Thrombosen, starken Blutungen, allgemeinen Todesfällen oder einer HIT II ist niedriger (16,73,92–98). Nachteilig ist, dass die Blutungen bei NMH schlechter durch Protamin antagonisierbar sind und sie bei einer Niereninsuffizienz leichter zu einer Akkumulation führen (16,73). Fondaparinux ist eine Alternative zum NMH, es zeigt ähnliche Outcomes wie NMH (102–110). Ein weiterer Vorteil ist die deutliche Reduktion des HIT II Risikos, wohingegen als Nachteil das Fehlen eines Antidot angesehen werden kann (16,73).

Danaparoid wird wie Argatroban zur Prophylaxe/Therapie von thromboembolischen Komplikationen bei HIT II eingesetzt (9,16,73,112). Vergleichsstudien zwischen den beiden konnten keine gefunden werden. Die erste Wahl stellt aber Argatroban dar (73). Auch lassen sich die aus den Studien gewonnenen Daten nicht miteinander vergleichen, da bei Dabigatran ausgehend von der Dosis (prophylaktische oder therapeutische Dosis) auf die Outcomes geachtet und bei Argatroban ausgehend von dem Krankheitsbild (akute HIT II mit oder ohne thromboembolische Komplikationen am Anfang) auf die Outcomes geachtet wurde (114,115,127–129).

Cumarine sind oft die Vergleichsantikoagulanzen zu den DOAKs. Dabei zeigt sich im Vergleich bei gleicher Effektivität ein niedrigeres Risiko für starke Blutungen (124,125). Zu erwähnen ist, dass die angeführten Studien alle mit Warfarin durchgeführt wurden, das in Österreich nicht für die Therapie zugelassen bzw. im Handel ist (99,125,137–139,150,151,156,157). Vergleichsstudien mit Phenprocoumon oder Acenocoumarol konnten nicht gefunden werden.

Das Fibrinolytikum Urokinase setzt im Rahmen der Fibrinolyse an der Induktion der Aktivierung von Plasminogen in Plasmin an (16,73). Fibrinolytika im Allgemeinen reduzieren zwar das Auftreten eines PTS, das Risiko für starke Blutungen ist aber im Vergleich mit einer alleinigen Antikoagulantientherapie höher (160).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass in der Prophylaxe die NMH die wichtigste Rolle spielen und die UFH zunehmend ersetzen (5,6,8). Weitere Antikoagulanzen die in der Prophylaxe eingesetzt werden können wie Fondaparinux oder DOAKs sind noch nicht ausreichend etabliert (5,6,8).

Ein anderes Bild zeigt sich bei den Antikoagulanzen die zur Therapie empfohlen werden (4). Hier sind DOAKs die erste Wahl und Cumarine werden dann eingesetzt wenn DOAKs kontraindiziert sind, wie zum Beispiel bei der Einnahme von P-gp induzierende/inhibierende Medikamenten oder bei bestehen einer schweren Nieren- oder Leberinsuffizienz (4).

Ein Erschwernis der Arbeit war, dass aktuelle österreichische Leitlinien zur Prophylaxe und Therapie der tiefen Thrombosen der Venen der Armen, der Beine und/oder des Beckens zur Zeit in Überarbeitung sind, weshalb kürzlich aktualisierte internationale Leitlinien herangezogen und auf die in Österreich verfügbaren und zugelassenen Wirkstoffe angepasst wurden.

Das Ergebnis dieser Arbeit zeigt, dass eine individuelle Anwendung der Antikoagulanzen und Fibrinolytika von großer Wichtigkeit ist um eine effektive und sichere Prophylaxe/Therapie zu ermöglichen. Meiner Meinung nach sind die DOAKs auch für andere Indikationen in der Prophylaxe zukunftssträftig und dies wird wahrscheinlich auch durch die Ergebnisse weiterer Studien gestützt werden. Auch direkte Vergleichsstudien zwischen den DOAKs selbst, um Vor- oder Nachteile im Vergleich zueinander festzustellen, wären für die Zukunft wünschenswert. Die Fibrinolytika könnten mit zusätzlichen Studien über andere Outcomes abhängig von der systemischen, lokoregionalen oder gezielten Anwendung der Fibrinolyse noch genauer evaluiert werden. Ähnliches gilt für das Identifizieren der Patientengruppe, die am meisten von einer Fibrinolyse profitiert.

Literaturverzeichnis

1. Søgaard KK, Schmidt M, Pedersen L, Horváth-Puhó E, Sørensen HT. 30-Year Mortality After Venous Thromboembolism: A Population-Based Cohort Study. *Circulation*. 2014;130(10):829–36.
2. Kucher N. Deep-Vein Thrombosis of the Upper Extremities. *N Engl J Med*. 2011;364(9):861–9.
3. Lim W, Le Gal G, Bates SM, Righini M, Haramati LB, Lang E, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv*. 2018;2(22):3226–56.
4. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020;4(19):4693–738.
5. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv*. 2018;2(22):3198–225.
6. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, Dentali F, Francis CW, Garcia DA, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv*. 2019;3(23):3898–944.
7. Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, Ansell J, Holbrook A, Skov J, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv*. 2018;2(22):3257–91.
8. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Nisio M Di, Hicks LK, Khorana AA, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv*. 2021;5(4):927–74.
9. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of

- venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018;2(22):3360–92.
10. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, McLintock C, Rodger MA, James AH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv.* 2018;2(22):3317–59.
 11. Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S. *Physiologie*. 9th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2019. 295–304 p.
 12. Silbernagl S, Despopoulos A, Draguhn A. *Taschenatlas Physiologie*. 9th ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2018. 120–125 p.
 13. Horn F. *Biochemie des Menschen: Das Lehrbuch für das Medizinstudium*. 7th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2019. 580–593 p.
 14. Pschyrembel W. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. 268th ed. Berlin: De Gruyter; 2020.
 15. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al. *Physiologie*. 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2017. 189–198 p.
 16. Barthels M, Alban S, Bergmann F, Czwalinna A, Ganser A, Siegemund A, et al. *Das Gerinnungskompendium*. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2013. 21–80, 895–1014, 1027–1037 p.
 17. Herold G. *Innere Medizin*. Köln: Herold, Gerd; 2020. 137–139, 826–832 p.
 18. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(8):464–74.
 19. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A 25-Year Population-Based Study. *Arch Intern Med.* 1998 Mar 23;158(6):585–93.
 20. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in Two Cohorts: The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Am J Med.* 2004;117(1):19–25.
 21. Spencer FA, Emery C, Lessard D, Anderson F, Emani S, Aragam J, et al. The Worcester Venous Thromboembolism Study: A Population-Based Study of the Clinical Epidemiology of Venous Thromboembolism. *J Gen Intern*

- Med. 2006;21(7):722–7.
22. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstroem J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2007;5(4):692–9.
 23. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A Population-Based Perspective of the Hospital Incidence and Case-Fatality Rates of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med.* 1991;151(5):933–8.
 24. Bhatt M, Braun C, Patel P, Patel P, Begum H, Wiercioch W, et al. Diagnosis of deep vein thrombosis of the lower extremity: a systematic review and meta-analysis of test accuracy. *Blood Adv.* 2020;4(7):1250–64.
 25. Spencer FA, Emery C, Joffe SW, Pacifico L, Lessard D, Reed G, et al. Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism: The Worcester VTE study. *J Thromb Thrombolysis.* 2009;28(4):401–9.
 26. Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA, Kiefe CI, Spencer FA. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester venous thromboembolism study (1985-2009). *Am J Med.* 2014;127(9):829-839.e5.
 27. Tagalakis V, Patenaude V, Kahn SR, Suissa S. Incidence of and Mortality from Venous Thromboembolism in a Real-world Population: The Q-VTE Study Cohort. *Am J Med.* 2013;126(9):832.e13-832.e21.
 28. Joffe H V., Kucher N, Tapson VF, Goldhaber SZ. Upper-Extremity Deep Vein Thrombosis: A Prospective Registry of 592 Patients. *Circulation.* 2004;110(12):1605–11.
 29. Patel P, Braun C, Patel P, Bhatt M, Begum H, Wiercioch W, et al. Diagnosis of deep vein thrombosis of the upper extremity: a systematic review and meta-analysis of test accuracy. *Blood Adv.* 2020;4(11):2516–22.
 30. White RH, Zhou H, Murin S, Harvey D. Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996. *Thromb Haemost.* 2005;93(2):298–305.
 31. Obalum DC, Giwa SO, Adekoya-Cole TO, Ogo CN, Enweluzo GO. Deep Vein Thrombosis: Risk Factors and Prevention in Surgical Patients. *West Afr J Med.* 2009;28(2):77–82.
 32. Heit JA. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk

- factors. *J Thromb Haemost*. 2005;3(8):1611–7.
33. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of Idiopathic Deep Venous Thrombosis and Secondary Thromboembolism among Ethnic Groups in California. *Ann Intern Med*. 1998;128(9):737–40.
 34. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J*. 2018 Dec 14;39(47):4208–18.
 35. Attia J, Ray JG, Cook DJ, Douketis J, Ginsberg JS, Geerts WH. Deep Vein Thrombosis and its Prevention in Critically Ill Adults. *Arch Intern Med*. 2001;161(10):1268–79.
 36. Khoury H, Lyons R, Sanaiha Y, Rudasill S, Shemin RJ, Benharash P. Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism in Cardiac Surgical Patients. *Ann Thorac Surg*. 2020;109(6):1804–10.
 37. Ruskin KJ. Deep vein thrombosis and venous thromboembolism in trauma. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018;31(2):215–8.
 38. Wang P, Kandemir U, Zhang B, Wang B, Li J, Zhuang Y, et al. Incidence and Risk Factors of Deep Vein Thrombosis in Patients With Pelvic and Acetabular Fractures. *Clin Appl Thromb*. 2019;25:1–7.
 39. Wang H, Kandemir U, Liu P, Zhang H, Wang P fei, Zhang B fei, et al. Perioperative incidence and locations of deep vein thrombosis following specific isolated lower extremity fractures. *Injury*. 2018;49(7):1353–7.
 40. Zhang BF, Wei X, Huang H, Wang PF, Liu P, Qu SW, et al. Deep vein thrombosis in bilateral lower extremities after hip fracture: a retrospective study of 463 patients. *Clin Interv Aging*. 2018;13:681–9.
 41. Lee SY, Ro DH, Chung CY, Lee KM, Kwon SS, Sung KH, et al. Incidence of Deep Vein Thrombosis after Major Lower Limb Orthopedic Surgery: Analysis of a Nationwide Claim Registry. *Yonsei Med J*. 2015;56(1):139–45.
 42. Fu YH, Liu P, Xu X, Wang PF, Shang K, Ke C, et al. Deep vein thrombosis in the lower extremities after femoral neck fracture: A retrospective observational study. *J Orthop Surg*. 2020;28(1):1–7.
 43. Nayar SK, Kuwabara AM, Flores JM, Osgood GM, LaPorte DM, Shafiq B. Venous Thromboembolism in Upper Extremity Fractures. *J hand Surg*

- Asian-Pacific Vol. 2018;23(3):320–9.
44. Yue JK, Winkler EA, Rick JW, Deng H, Partow CP, Upadhyayula PS, et al. Update on critical care for acute spinal cord injury in the setting of polytrauma. *Neurosurg Focus*. 2017;43(5):E19.
 45. Nanclares BVC, Padilla-Zambrano HS, El-Menyar A, Moscote-Salazar LR, Galwankar S, Pal R, et al. WACEM consensus paper on deep venous thrombosis after traumatic spinal cord injury. *J Emergencies, Trauma Shock*. 2019;12(2):150–4.
 46. Minet C, Potton L, Bonadona A, Hamidfar-Roy R, Somohano CA, Lugosi M, et al. Venous thromboembolism in the ICU: main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. *Crit Care*. 2015;19(1):287.
 47. Malato A, Dentali F, Siragusa S, Fabbiano F, Kagoma Y, Boddi M, et al. The impact of deep vein thrombosis in critically ill patients: a meta-analysis of major clinical outcomes. *Blood Transfus*. 2015;13(4):559–68.
 48. Geerts WH. Central venous catheter-related thrombosis. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2014;(1):306–11.
 49. Van Rooden CJ, Tesselaar MET, Osanto S, Rosendaal FR, Huisman M V. Deep vein thrombosis associated with central venous catheters - a review. *J Thromb Haemost*. 2005;3(11):2409–19.
 50. Nolan ME, Yadav H, Cawcutt KA, Cartin-Ceba R. Complication rates among peripherally inserted central venous catheters and centrally inserted central catheters in the medical intensive care unit. *J Crit Care*. 2016;31(1):238–42.
 51. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(34):5490–505.
 52. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;122(10):1712–23.
 53. Gomes MPV, Deitcher SR. Risk of Venous Thromboembolic Disease Associated With Hormonal Contraceptives and Hormone Replacement Therapy: A Clinical Review. *Arch Intern Med*. 2004;164(18):1965–76.
 54. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton III J. Trends in the Incidence of Venous Thromboembolism during Pregnancy or Postpartum: A 30-Year Population-Based Study. *Ann Intern Med*.

- 2005;143(10):697–706.
55. James AH. Pregnancy, contraception and venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism). *Vasc Med*. 2017;22(2):166–9.
 56. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1177–87.
 57. Gregson J, Kaptoge S, Bolton T, Pennells L, Willeit P, Burgess S, et al. Cardiovascular Risk Factors Associated With Venous Thromboembolism. *JAMA Cardiol*. 2019;4(2):163–73.
 58. Battegay E. Siegenthalers Differenzialdiagnose: Innere Krankheiten-vom Symptom zur Diagnose. 20th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2013. 352–254, 491–493 p.
 59. Anderson FA, Spencer FA. Risk Factors for Venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl. 1):I-9-I-16.
 60. Salttler AM. Fallbuch Kardiologie und Angiologie. 1st ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2007. 133 p.
 61. Schellong SM, Goldhaber SZ, Weitz JI, Ageno W, Bounameaux H, Turpie AGG, et al. Isolated Distal Deep Vein Thrombosis: Perspectives from the GARFIELD-VTE Registry. *Thromb Haemost*. 2019;119(10):1675–85.
 62. Engelberger RP, Kucher N. Management of Deep Vein Thrombosis of the Upper Extremity. *Circulation*. 2012;126(6):768–73.
 63. Line BR. Pathophysiology and Diagnosis of Deep Venous Thrombosis. *Semin Nucl Med*. 2001;31(2):90–101.
 64. Van Aken H, Reinhart K, Zimpfer M, Welte T. Intensivmedizin. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2007. 645, 651–659 p.
 65. Schoenenberger RA, Haefeli WE, Schifferli J. Internistische Notfälle: Sicher durch die Akutsituation und die nachfolgenden 48 Stunden. 8th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2009. 67–69 p.
 66. Ludwig M, Rieger J, Ruppert V. Gefäßmedizin in Klinik und Praxis: Leitlinienorientierte Angiologie, Gefäßchirurgie und interventionelle Radiologie. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2010. 313–335 p.
 67. Heil J, Miesbach W, Vogl T, Bechstein WO, Reinisch A. Deep vein thrombosis of the upper extremity: a systematic review. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(14):244–9.
 68. Kafeza M, Shalhoub J, Salooja N, Bingham L, Spagou K, Davies AH. A

- systematic review of clinical prediction scores for deep vein thrombosis. *Phlebology*. 2017;32(8):516–31.
69. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-Dimer in the Diagnosis of Suspected Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med*. 2003;349(13):1227–35.
 70. Constans J, Salmi LR, Sevestre-Pietri M-A, Perusat S, Nguon M, Degeilh M, et al. A clinical prediction score for upper extremity deep venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 2008;99(1):202–7.
 71. Stiegler H, Kubale R, Weskott H-P. Farbkodierte Duplexsonografie: Interdisziplinärer vaskulärer Ultraschall. 1st ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2002. 444–450, 472–477 p.
 72. Rabe E, Gerlach HE. Praktische Phlebologie: Empfehlungen zur differenzierten Diagnostik und Therapie phlebologischer Krankheitsbilder. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2006. 26–30 p.
 73. Thiel H, Roewer N. Anästhesiologische Pharmakotherapie: Von den Grundlagen der Pharmakologie zur Medikamentenpraxis. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2021. 405–420, 424–430 p.
 74. Hein L, Fischer JW. Taschenatlas Pharmakologie. 8th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2020. 158–163 p.
 75. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Hein L. Pharmakologie und Toxikologie. 18th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2016. 223–235 p.
 76. Kandrotas RJ. Heparin Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*. 1992;22(5):359–74.
 77. Kemkes-Matthes B, Oehler G, Kujath P, Spannagel U. Blutgerinnung und Thrombose. 3, editor. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2001. 148–155 p.
 78. Haverkamp W, Herth F, Messmann H. Internistische Intensivmedizin: Methoden-Diagnostik-Therapie. 1st ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2009. 79–84 p.
 79. Chaudhary A. Pharmaceutical Chemistry-IV: Medical Chemistry-II. 1st ed. Meerut: Krishna Prakashan Media; 2010. 71–72 p.
 80. Derbalah A, Duffull S, Newall F, Moynihan K, Al-Sallami H. Revisiting the Pharmacology of Unfractionated Heparin. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(8):1015–28.
 81. Casu B. Heparin Structure. *Haemostasis*. 1990;20(Suppl. 1):62–73.

82. Rietbrock N, Staib AH, Loew D. *Klinische Pharmakologie: Ein Leitfaden für die Praxis*. 2nd ed. Darmstadt: Steinkopff Verlag; 1994. 90–94 p.
83. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, et al. Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin: Mechanisms of Action, Pharmacokinetics, Dosing, Monitoring, Efficacy, and Safety. *Chest*. 2001;119(1 Suppl.):64S-94S.
84. Wehling M. *Klinische Pharmakologie*. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2011. 105–108 p.
85. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Guide to Anticoagulant Therapy: Heparin. *Circulation*. 2001;103(24):2994–3018.
86. Dobesh PP. Unfractionated Heparin Dosing Nomograms: Road Maps to Where? *Pharmacotherapy*. 2004;24(8 Pt. 2):142S-145S.
87. Merli GJ. Treatment of Venous Thromboembolism. *Am J Med*. 2008;121(11 Suppl. 1):S2–9.
88. Wahking RA, Hargreaves RH, Lockwood SM, Haskell SK, Davis KW. Comparing Anti-Factor Xa and Activated Partial Thromboplastin Levels for Monitoring Unfractionated Heparin. *Ann Pharmacother*. 2019;53(8):801–5.
89. Whitman-Purves E, Coons JC, Miller T, DiNella J V., Althouse A, Schmidhofer M, et al. Performance of Anti-Factor Xa Versus Activated Partial Thromboplastin Time for Heparin Monitoring Using Multiple Nomograms. *Clin Appl Thromb*. 2018;24(2):310–6.
90. Martineau P, Tawil N. Low-Molecular-Weight Heparins in the Treatment of Deep-Vein Thrombosis. *Ann Pharmacother*. 1998;32(5):588–601.
91. Pöttsch B, Madlener K. *Gerinnungskonsil: Rationelle Diagnostik und Therapie von Gerinnungsstörungen*. 1st ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2002. 155–150 p.
92. Matar CF, Kahale LA, Hakoum MB, Tsolakian IG, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Yosuico VE, et al. Anticoagulation for perioperative thromboprophylaxis in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7(7):CD009447.
93. Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmüller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg*. 2001;88(7):913–30.
94. Kakkar V V., Boeckl O, Boneu B, Bordenave L, Brehm OA, Brücke P, et al. Efficacy and Safety of a Low-Molecular-Weight Heparin and Standard

- Unfractionated Heparin for Prophylaxis of Postoperative Venous Thromboembolism: European Multicenter Trial. *World J Surg.* 1997;21(1):2–9.
95. Koch A, Ziegler S, Breitschwerdt H, Victor N. Low Molecular Weight Heparin and Unfractionated Heparin in Thrombosis Prophylaxis: Meta-Analysis Based on Original Patient Data. *Thromb Res.* 2001;102(4):295–309.
 96. Jacobs BN, Cain-nielsen AH, Jakubus JL, Mikhail JN, Fath JJ, Regenbogen SE, et al. Unfractionated heparin versus low-molecular-weight heparin for venous thromboembolism prophylaxis in trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017;83(1):151–8.
 97. Rothberg MB, Pekow PS, Lahti M, Lindenauer PK. Comparative Effectiveness of Low-Molecular-Weight Heparin Versus Unfractionated Heparin for Thromboembolism Prophylaxis for Medical Patients. *J Hosp Med.* 2012;7(6):457–63.
 98. Robertson L, Jones LE. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2(2):CD001100.
 99. Austria-Codex Schnellhilfe. 75th ed. Wien: Apoverlag GmbH; 2021.
 100. Zhang Y, Zhang M, Tan L, Pan N, Zhang L. The clinical use of Fondaparinux: A synthetic heparin pentasaccharide. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2019;163:41–53.
 101. Petitou M, Duchaussoy P, Herbert JM, Duc G, El Hajji M, Branellec JF, et al. The Synthetic Pentasaccharide Fondaparinux: First in the Class of Antithrombotic Agents that Selectively Inhibit Coagulation Factor Xa. *Semin Thromb Hemost.* 2002;28(4):393–402.
 102. Samama MM, Gerotziapas GT. Evaluation of the pharmacological properties and clinical results of the synthetic pentasaccharide (fondaparinux). *Thromb Res.* 2003;109(1):1–11.
 103. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, Turpie AGG. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet.* 2002;359(9319):1715–20.
 104. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AGG. Fondaparinux Compared

- with Enoxaparin for the Prevention of Venous Thromboembolism after Hip-Fracture Surgery. *N Engl J Med*. 2001;345(18):1298–304.
105. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AGG. Fondaparinux Compared with Enoxaparin for the Prevention of Venous Thromboembolism after Elective Major Knee Surgery. *N Engl J Med*. 2001;345(18):1305–10.
 106. Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2002;359(9319):1721–6.
 107. Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs Enoxaparin for the Prevention of Venous Thromboembolism in Major Orthopedic Surgery: A Meta-analysis of 4 Randomized Double-blind Studies. *Arch Intern Med*. 2002;162(16):1833–40.
 108. Dong K, Song Y, Li X, Ding J, Gao Z, Lu D, et al. Pentasaccharides for the prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):CD005134.
 109. Rembrandt Investigators. Treatment of Proximal Deep Vein Thrombosis With a Novel Synthetic Compound (SR90107A/ORG31540) With Pure Anti-Factor Xa Activity: A Phase II Evaluation. *Circulation*. 2000;102(22):2726–31.
 110. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Fondaparinux or Enoxaparin for the Initial Treatment of Symptomatic Deep Venous Thrombosis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2004;140(11):867–73.
 111. Meuleman DG. Orgaran (Org 10172): Its Pharmacological Profile in Experimental Models. *Haemostasis*. 1992;22(2):58–65.
 112. Wappler F, Tonner PH, Bürkle H. *Anästhesie und Begleiterkrankungen: Perioperatives Management des kranken Patienten*. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2011. 288 p.
 113. Acostamadiedo JM, Iyer UG, Wake JO. Danaparoid sodium. *Expert Opin Pharmacother*. 2000;1(4):803–14.
 114. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and Prevention of Heparin-Induced Thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition).

- Chest. 2008;133(6 Suppl.):340S-380S.
115. Farner B, Eichler P, Kroll H, Greinacher A. A Comparison of Danaparoid and Lepirudin in Heparin-induced Thrombocytopenia. *Thromb Haemost.* 2001;85(6):950–7.
 116. Chong BH, Gallus AS, Cade JF, Magnani H, Manoharan A, Oldmeadow M, et al. Prospective Randomised Open-label Comparison of Danaparoid with Dextran 70 in the Treatment of Heparin-induced Thrombocytopenia with Thrombosis: A Clinical Outcome Study. *Thromb Haemost.* 2001;86(5):1170–5.
 117. Lubenow N, Warkentin TE, Greinacher A, Wessel A, Sloane DA, Krahn EL, et al. Results of a systematic evaluation of treatment outcomes for heparin-induced thrombocytopenia in patients receiving danaparoid, ancrod, and/or coumarin explain the rapid shift in clinical practice during the 1990s. *Thromb Res.* 2006;117(5):507–15.
 118. Ibbotson T, Perry CM. Danaparoid: A Review of its Use in Thromboembolic and Coagulation Disorders. *Drugs.* 2002;62(15):2283–314.
 119. Long LA, Colpron G, Marion P. A new 4-oxycoumarin derivative, G-23350 (sintrom). *Can Med Assoc J.* 1956;75(4):261–8.
 120. Goding LA, West BD. Synthesis and Relative Urinary Excretion Rates of the Enantiomers of Warfarin-4-14C and Phenprocoumon-2-14C1. *J Med Chem.* 1969;12(3):517–8.
 121. Beinema M, Brouwers JRBJ, Schalekamp T, Wilffert B. Pharmacogenetic differences between warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. *Thromb Haemost.* 2008;100(6):1052–7.
 122. Ufer M. Comparative Pharmacokinetics of Vitamin K Antagonists: Warfarin, Phenprocoumon and Acenocoumarol. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(12):1227–46.
 123. Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. *Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie.* 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag GmbH; 2020. 486–487 p.
 124. Van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood.* 2014;124(12):1968–75.

125. Zhuang Y, Dai L, Chen M. Efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for venous thromboembolism: a meta-analysis. *JRSM Open*. 2021;12(6):1–14.
126. Kathiresan S, Shiomura J, Jang I-K. Argatroban. *J Thromb Thrombolysis*. 2002;13(1):41–7.
127. Dhillon S. Argatroban: A Review of its Use in the Management of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2009;9(4):261–82.
128. Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, Matthai WH, Fareed J, Walenga JM, et al. Argatroban Anticoagulant Therapy in Patients With Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Circulation*. 2001;103(14):1838–43.
129. Lewis BE, Wallis DE, Leya F, Hursting MJ, Kelton JG. Argatroban Anticoagulation in Patients With Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Arch Intern Med*. 2003;163(15):1849–56.
130. Stangier J, Clemens A. Pharmacology, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Dabigatran Etexilate, an Oral Direct Thrombin Inhibitor. *Clin Appl Thromb*. 2009;15(1 Suppl.):09S-16S.
131. Chan N, Sobieraj-Teague M, Eikelboom JW. Direct oral anticoagulants: evidence and unresolved issues. *Lancet*. 2020;396(10264):1767–76.
132. Pollack C V., Reilly PA, Van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal: Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017;377(5):431–41.
133. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth A a, Van Dijk CN, Frostick SP, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2007;370(9591):949–56.
134. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, Van Dijk CN, Frostick SP, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2007;5(11):2178–85.
135. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Clemens A, Hantel S, Feuring M, et al. Oral dabigatran etexilate versus enoxaparin for venous thromboembolism prevention after total hip arthroplasty: pooled analysis of two phase 3 randomized trials. *Thromb J*. 2015;13:36.
136. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, et al.

- Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II): A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost.* 2011;105(4):721–9.
137. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of Acute Venous Thromboembolism With Dabigatran or Warfarin and Pooled Analysis. *Circulation.* 2014;129(7):764–72.
 138. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368(8):709–18.
 139. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361(24):2342–52.
 140. Parasrampur DA, Truitt KE. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Edoxaban, a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant that Inhibits Clotting Factor Xa. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55(6):641–55.
 141. Kvasnicka T, Malikova I, Zenahlikova Z, Kettnerova K, Brzezakova R, Zima T, et al. Rivaroxaban - Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. *Curr Drug Metab.* 2017;18(7):636–42.
 142. Kubisz P, Stanciakova L, Dobrotova M, Samos M, Mokaň M, Stasko J. Apixaban - Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. *Curr Drug Metab.* 2017;18(7):609–21.
 143. Bathala MS, Masumoto H, Oguma T, He L, Lowrie C, Mendell J. Pharmacokinetics, Biotransformation, and Mass Balance of Edoxaban, a Selective, Direct Factor Xa Inhibitor, in Humans. *Drug Metab Dispos.* 2012;40(12):2250–5.
 144. Byon W, Garonzik S, Boyd RA, Frost CE. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(10):1265–79.
 145. Carpenter E, Singh D, Dietrich E, Gums J. Andexanet alfa for reversal of factor Xa inhibitor-associated anticoagulation. *Ther Adv Vaccines.* 2019;10:1–12.
 146. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-

- blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9632):31–9.
147. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman M V., Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358(26):2765–75.
 148. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358(26):2776–86.
 149. Becattini C, Pace U, Rondelli F, Delrio P, Ceccarelli G, Boncompagni M, et al. Rivaroxaban for extended antithrombotic prophylaxis after laparoscopic surgery for colorectal cancer: Design of the PRO-LAPS II STUDY. *Eur J Intern Med*. 2020;72:53–9.
 150. Büller HR, Prins MH, Lensing AWA, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287–97.
 151. 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;363(26):2499–510.
 152. Cohen AT, Bauersachs R. Rivaroxaban and the EINSTEIN clinical trial programme. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2019;30(3):85–95.
 153. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2010;375(9717):807–15.
 154. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM, et al. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Replacement. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2487–98.
 155. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(8):711–9.
 156. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):799–808.
 157. Büller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, et al. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous

- Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(15):1406–15.
158. Bansal V, Roychoudhury PK. Production and purification of urokinase: A comprehensive review. *Protein Expr Purif.* 2006;45(1):1–14.
159. Stepanova V V., Tkachuk VA. Urokinase as a Multidomain Protein and Polyfunctional Cell Regulator. *Biochemistry.* 2002;67(1):109–18.
160. Izcovich A, Criniti JM, Popoff F, Lu L, Wu J, Ageno W, et al. Thrombolytics for venous thromboembolic events: a systematic review with meta-analysis. *Blood Adv.* 2020;4(7):1539–53.