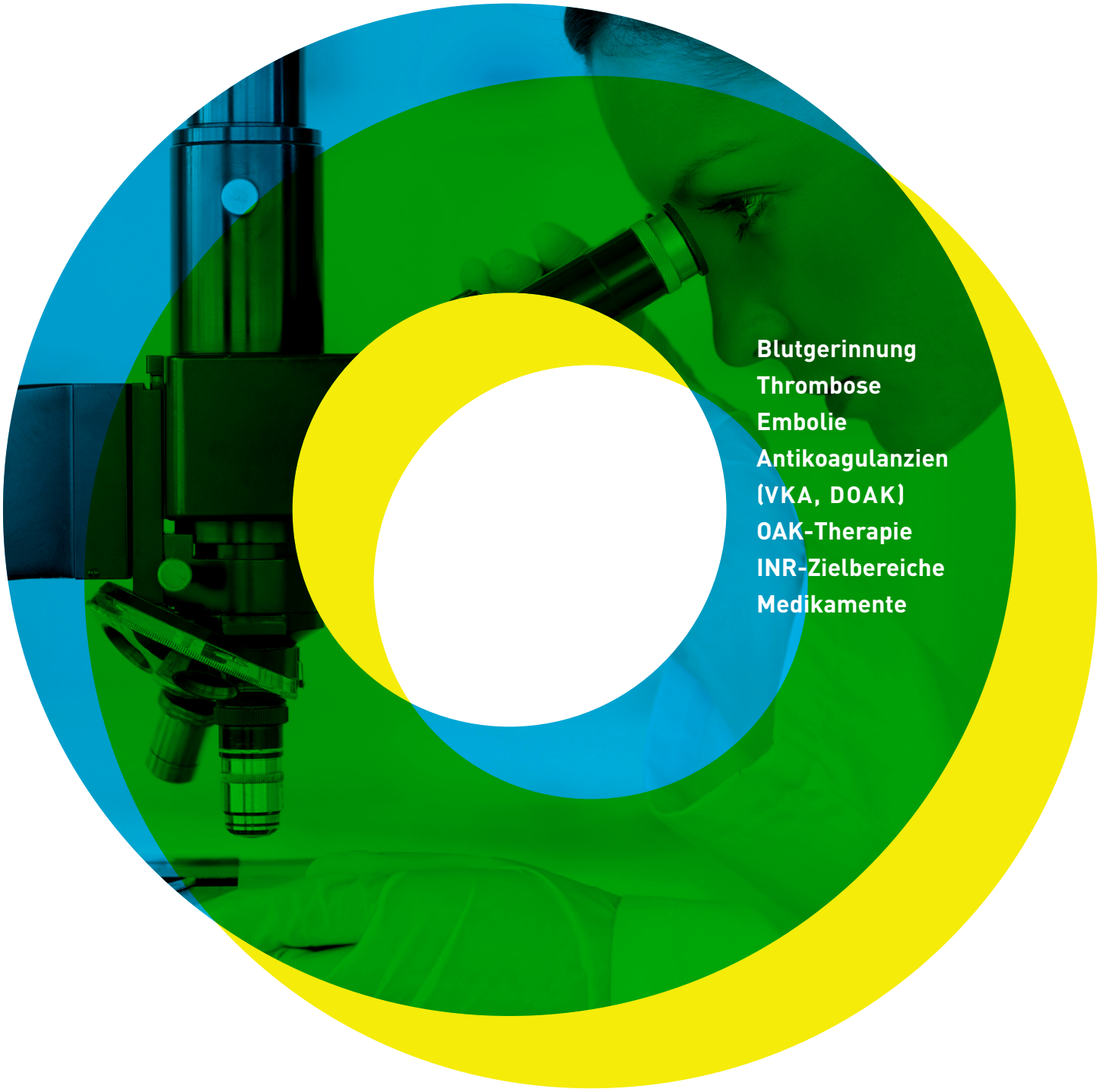
_Alle Laboruntersuchungen
_Mikrobiologie, Genanalysen
_Alle Kassen und Privat
_Zertifiziert nach ISO 9001 & ISO 14001

LABORS.AT



BLUTVERDÜNNUNG
ORALE ANTIKOAGULANZIEN (OAK)

EINFLUSSFAKTOREN | WISSENWERTES | THERAPIE

LABORS.AT-FORTBILDUNGSAKADEMIE

Labors.at ist das größte medizinisch-diagnostische Labor Österreichs und führt im Rahmen von etwa 2.000.000 Patientenaufträgen ca. 20.000.000 medizinische Analysen pro Jahr durch. Rund 1.500 Arztordinationen und eine Vielzahl von anderen Institutionen haben Labors.at als ihren Laborpartner ausgewählt.

Aufgrund dieser ungewöhnlichen Größe trägt Labors.at eine große Verantwortung für die Qualität der medizinischen Versorgung im niedergelassenen Bereich in Ostösterreich. Die Qualität und der sinnvolle Einsatz der Labormedizin hängt nicht nur vom Labor selbst, sondern auch in wesentlichem Ausmaß von den Vorgängen in dessen Umfeld ab.

Um den medizinischen Anforderungen und qualitativen Erwartungen an ein großes Regionenlabor gerecht werden zu können, betreibt Labors.at die Labors.at Fortbildungsakademie. Im Rahmen dieser Akademie werden wissenschaftliche Vorträge und Fortbildungsveranstaltungen mit Workshops organisiert. Außerdem gibt Labors.at auch Fortbildungsbroschüren und praktische Anleitungen heraus.

Die Aktivitäten der Labors.at Fortbildungsakademie sind auf www.labors.at > Fortbildungsakademie zusammengefasst.

Das Labors.at Facharztteam möchte mit der Labors.at Fortbildungsakademie einen Beitrag zum hohen Niveau der medizinischen Versorgung im niedergelassenen Bereich in Ostösterreich leisten.

MR Dr. Johannes Bauer
Univ.-Prof. Dr. Georg Endler
Univ.-Doz. Dr. Markus Exner
Dr. Sonja Lener
Dr. Eva Mühl
Dr. Michael Mühl
Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Speiser
Univ.-Prof. Dr. Susanne Spitzauer
Dr. Peter M. Winter

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im folgenden Text auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichwohl für beiderlei Geschlecht.

LABORS.AT

EINLEITUNG

Sehr geehrte PatientInnen und KollegInnen,

die Blutverdünnungstherapie mit oralen Antikoagulanzien (OAK) wird zur Verhütung und Therapie von Thrombosen eingesetzt. Sie ist von zunehmender Bedeutung, da sich in den vergangenen 20 Jahren die Anzahl der mit OAK behandelten PatientInnen verdoppelt hat. Grund dafür sind die Zunahme an Herz-, Kreislauferkrankungen und das zunehmend höhere Alter der Bevölkerung. Für die OAK-Therapie stehen zwei Substanzklassen zur Verfügung: Vitamin-K-Antagonisten (VKA) und direkte orale Antikoagulanzien (DOAK). Da die Behandlung mit diesen Medikamenten auch einige Risiken mit sich bringt, ist es besonders wichtig, dass nicht nur die/der behandelnde Ärztin/Arzt, sondern auch die/der Patientin/Patient mit den wichtigsten Grundlagen der Therapie gut vertraut sind.

Als größtes österreichisches VKA-Therapie-Zentrum ist es uns ein besonderes Anliegen die PatientInnen optimal zu informieren.

An den Beginn der Broschüre haben wir eine für PatientInnen gedachte Kurzinformation gestellt. Im Anschluss daran finden sich detaillierte Ausführungen zu den einzelnen Themen für besonders interessierte PatientInnen und ÄrztInnen.

Wir hoffen mit diesem Ratgeber eine hilfreiche Unterstützung rund um die Einnahme von OAK geben zu können und wünschen allen ÄrztInnen und ihren PatientInnen einen guten Therapieerfolg.

Die Autoren:

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Speiser
Univ-Prof. DDr. Pierre Hopmeier

Das Labors.at-Facharztteam:

MR Dr. Johannes Bauer
Univ.-Prof. Dr. Georg Endler
Univ.-Doz. Dr. Markus Exner
Dr. Sonja Lener
Dr. Eva Mühl
Dr. Michael Mühl
Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Speiser
Univ.-Prof. Dr. Susanne Spitzauer
Dr. Peter M. Winter

DIE BLUTVERDÜNNUNGSTHERAPIE MIT ORALEN ANTIKOAGULANZIEN (OAK) WIRD ZUR VERHÜTUNG UND THERAPIE VON THROMBOSEN UND EMBOLIEN EINGESETZT. DIE ANZAHL DER MIT OAK BEHANDELTEN PATIENTEN HAT SICH IN DEN VERGANGENEN 20 JAHREN VERDOPPELT.

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Speiser

VIENNA MEDICAL INNOVATION CENTER

Das modernste Labor-Diagnosezentrum Österreichs

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung 3

Was versteht man unter den Begriffen Blutgerinnung, Thrombose, Embolie und Antikoagulanzien? . . . 6, 10

Wie funktioniert die Blutgerinnung? 6, 11

Welche angeborenen oder erworbenen Störungen der Blutgerinnung gibt es? 6, 11

Mit welchen Labortests kann die Funktionstüchtigkeit der Blutgerinnung untersucht werden? 6, 13

Thrombophiliediagnostik 6, 13

Welche Möglichkeiten gibt es die Blutgerinnung zu beeinflussen? 6, 14

Vitamin-K-Antagonisten (VKA)

- Wie wirken Vitamin-K-Antagonisten? 7, 16
- Was bedeuten die Ausdrücke Prothrombinzeit und INR? 7, 17
- Was ist der therapeutische INR-Zielbereich? 7, 18
- Wann darf eine Therapie mit OAK nicht durchgeführt werden? 7, 18
- Wieso muss die VKA-Therapie regelmäßig durch eine Laboruntersuchung (INR-Bestimmung) überwacht werden? 7, 19
- Welchen Einfluss hat die Ernährung auf die VKA-Therapie? 7, 19
- Welche Nebenwirkungen hat die OAK-Therapie? 8, 20
- Muss ein Patient, bei dem eine OAK-Therapie notwendig ist, seine Lebensumstände ändern? 8, 20
- Kann ein Patient unter OAK-Therapie Spritzen und Impfungen bekommen? 8, 21
- Was ist zu beachten, wenn man neben OAK noch andere Medikamente einnimmt? 8, 21
- Wie ist eine OAK-Therapie zu beginnen? 8, 22
- Bei welchen Erkrankungen wird eine Blutverdünnung mit OAK durchgeführt? 8, 23
- Wie lange und mit welcher Intensität wird die Therapie mit OAK bei unterschiedlichen Erkrankungen durchgeführt? 27
- Was ist zu tun, wenn der INR-Wert ausserhalb des therapeutischen Bereichs liegt? 9, 29
- Was ist bei chirurgischen Eingriffen unter einer OAK-Therapie zu beachten? 9, 30
- Was ist bei Eingriffen im Zahnbereich unter einer OAK-Therapie zu beachten? 9, 31
- Was ist beim Absetzen einer laufenden OAK-Therapie zu beachten? 9, 31
- Gibt es die Möglichkeit der INR-Messung und Therapieeinstellung durch geschulte Patienten? 9, 32

Direkte orale Antikoagulanzien (DOAK)

- Vorteile der direkten oralen Antikoagulanzien 9, 33
- Nachteile und Risiken der direkten oralen Antikoagulanzien 9, 34
- Pradaxa® (Dabigatranexilat) 9, 35
- Praxbind® (Idarucizumab) – Pradaxaantagonist 9, 38
- Xarelto® (Rivaroxaban) 9, 39
- Eliquis® (Apixaban) 9, 42
- Lixiana® (Edoxaban) 9, 44

BLUTVERDÜNNUNG – ORALE ANTIKOAGULANZIEN | Kurzinformation

WAS VERSTEHT MAN UNTER DEN BEGRIFFEN BLUTGERINNUNG, THROMBOSE, EMBOLIE UND ANTIKOAGULANZIEN? (S. 10)

_Blutgerinnung: Abdichtung von Blutgefäßverletzungen durch Blutgerinnsel.
_Thrombose: Verstopfung eines Blutgefäßes durch ein Blutgerinnsel; überschießende Reaktion der Blutgerinnung.
_Embolus: Teil eines Blutgerinnsels, das sich von einer Thrombose ablöst.
_Antikoagulanzien: Medikamente, die die Gerinnungsfähigkeit des Blutes hemmen.

WIE FUNKTIONIERT DIE BLUTGERINNUNG? (S. 11)

_Blutgefäßverletzungen werden in einem ersten Schritt von den Blutplättchen abgedichtet.
_Danach Aktivierung von Blutgerinnungsfaktoren → Bildung von Fibrinfäden, die den Plättchenpropf verfestigen.
_Hemmstoffe der Blutgerinnung verhindern eine überschießende Aktivierung.

WELCHE ANGEBORENEN ODER ERWORBENEN STÖRUNGEN DER BLUTGERINNUNG GIBT ES? (S. 11)

_Angeborener oder erworbener Mangel an Blutgerinnungsfaktoren → Blutungsneigung (Hämophilie).
_Angeborene oder erworbene Störung im Bereich der Steuerung der Blutgerinnung → Neigung zu überschießender Reaktion → Thromboseneigung (Thrombophilie).

MIT WELCHEN LABORTESTS KANN DIE FUNKTIONSTÜCHTIGKEIT DER BLUTGERINNUNG UNTERSUCHT WERDEN? (S. 13)

_Messung der Zahl und Funktion der Blutplättchen.
_Überprüfung der Funktionstüchtigkeit der Fibrinbildung (aktivierte partielle Thromboplastinzeit/aPTT, Prothrombinzeit/PTZ).

THROMBOPHILIEDIAGNOSTIK (S. 13)

_Überprüfung der Hemmstoffe der Blutgerinnung (Antithrombin, Protein C, Protein S, aPC-Resistenz bzw. Faktor-V-Leiden-Genmutation) und anderer Faktoren (Prothrombingen-Mutation G20210A, Homocystein, Faktor VIII, Lupus-Antikoagulans) zur Abklärung einer erblich bedingten oder erworbenen erhöhten Thromboseneigung.

WELCHE MÖGLICHKEITEN GIBT ES DIE BLUTGERINNUNG ZU BEEINFLUSSEN? (S. 16)

_Medikamente, die die Aktivität der Blutplättchen herabsetzen, nennt man Aggregationshemmer.
_Aspirin® (Acetylsalicylsäure), Plavix® (Clopidogrel), Efient® (Prasugrel), Brilique® (Ticagrelor). Die Substanzen können als Tabletten und direkt in die Blutbahn verabreicht werden.
_Medikamente, die die Gerinnungsfähigkeit des Blutes herabsetzen, nennt man Antikoagulanzien.
_Heparin: direkte dosisabhängige Hemmung der Blutgerinnung; Verabreichung direkt in die Blutbahn oder als Injektion unter die Haut.
_Orale Antikoagulanzien (VKA, DOAK) werden in Tablettenform verabreicht.
_Vitamin-K-Antagonisten (VKA): indirekte Beeinträchtigung der Blutgerinnung durch Hemmung der Herstellung der Gerinnungsfaktoren in der Leber.
_Direkte orale Antikoagulanzien (DOAK): direkte Hemmung eines aktivierten Gerinnungsfaktors und damit Verzögerung der Blutgerinnung.

WIE WIRKEN ORALE ANTIKOAGULANZIEN (OAK S. 16, DOAK S. 33)?

_Vitamin-K-Antagonisten (VKA): Blockade der Vitamin-K-Wirkung in der Leber (Vitamin K wird für die Produktion von Blutgerinnungsfaktoren in der Leber benötigt) → zu geringe Konzentration von Blutgerinnungsfaktoren im Blut → Herabsetzung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes.
_In Österreich gibt es zwei verfügbare VKA: Marcoumar® und Sintrom®.
_Marcoumar®: langsamer Wirkungseintritt nach Therapiebeginn (48–72 Stunden); langsames Nachlassen der Wirkung nach Therapieende (7–14 Tage); gute Steuerbarkeit.
_Sintrom®: rascher Wirkungseintritt nach Therapiebeginn (24–48 Stunden); rasches Nachlassen der Wirkung nach Therapieende (3–8 Tage); weniger gute Steuerbarkeit.
_Direkte orale Antikaogulanzien (DOAK): direkte Blockade bestimmter Blutgerinnungsfaktoren → Hemmung des Ablaufes der Blutgerinnung. In Österreich verfügbar sind Pradaxa®, Xarelto®, Eliquis® und Lixiana®. Die Präparate unterscheiden sich in ihren Eigenschaften und auch in Bezug auf ihre Zulassung.
_Alle Antikoagulanzien führen zu einer „Blutverdünnung" und verhindern so das Auftreten (Entstehen) von Thrombosen sowie das Weiterwachsen von bereits aufgetretenen Thrombosen.

WAS BEDEUTEN DIE AUSDRÜCKE PROTHROMBINZEIT, QUICKTEST UND INR? (S. 17)

_Prothrombinzeit: Labor-Blutgerinnungstest, der die Wirkung der VKA auf die Blutgerinnung des Patienten misst.
_Quicktest: anderer Name für Prothrombinzeit; Test wurde von Dr. Quick entwickelt.
_INR (international normalized ratio): berechneter Wert, der Charakteristika unterschiedlicher Prothrombinzeit-Testreagenzien, die zur Messung von Proben von Patienten unter einer VKA-Therapie eingesetzt werden, berücksichtigt; dadurch werden Werte, die in verschiedenen Laboratorien mit unterschiedlichen Reagenzien erhobenen werden, vergleichbar.

WAS IST DER THERAPEUTISCHE INR-ZIELBEREICH? (S. 18)

_Jener Bereich, in dem sich der INR-Wert eines Patienten, der mit VKA behandelt wird, befinden soll.
_Unterschiedliche Erkrankungen, die mit VKA behandelt werden, haben verschiedene INR-Zielbereiche.

WANN DARF EINE THERAPIE MIT OAK NICHT DURCHGEFÜHRT WERDEN? (S. 18)

_Situationen/Erkrankungen bei denen eine OAK-Therapie nur unter bestimmten Voraussetzungen zulässig ist: Schwangerschaft, Magengeschwür, Bluthochdruck, Gehirnschlag, Zuckerkrankheit, hohes Alter, Blutungen, Lebererkrankungen.

WIESO MUSS DIE VKA-THERAPIE REGELMÄSSIG DURCH EINE LABORUNTERSUCHUNG (INR-BESTIMMUNG) ÜBERWACHT WERDEN? (S. 19)

_Die im Einzelfall notwendige Medikamentendosis ist nicht vorhersagbar.
_Verschiedene Umstände wirken sich auf das Ausmaß der Wirksamkeit von VKA aus (z. B. andere Medikamente, andere Erkrankungen, Änderung der Lebensumstände, ...)
_Befindet sich der INR-Wert nicht im therapeutischen Zielbereich, kann es zu lebensbedrohlichen Situationen kommen.
_VKA-Wirkung zu stark, Dosis zu hoch → INR-Wert zu hoch → Blutungsgefahr.
_VKA-Wirkung zu gering, Dosis zu gering → INR-Wert zu niedrig → Thrombose- bzw. Emboliegefahr.
_Häufige INR-Bestimmungen → gute Möglichkeit zur Dosisanpassung.

WELCHEN EINFLUSS HAT DIE ERNÄHRUNG AUF DIE VKA-THERAPIE? (S. 19)

_Bei ausgewogener Ernährung ist kein Einfluss auf die Therapie zu erwarten.
_Einseitige Ernährung mit Produkten, die reich an Vitamin K sind (z. B. Sauerkraut, Broccoli, Kohl, Leber), sollte während einer VKA-Therapie vermieden werden.
_Der Genuss größerer Alkoholmengen beeinflusst die VKA-Therapie.

WELCHE NEBENWIRKUNGEN HAT DIE OAK-THERAPIE? (S. 20)

_Schwerwiegendste Nebenwirkung ist die erhöhte Blutungsneigung.
_Seltene Nebenwirkungen von VKA: brüchige Nägel, Haarausfall.

MUSS EIN PATIENT, BEI DEM EINE OAK-THERAPIE NOTWENDIG IST, SEINE LEBENSUMSTÄNDE ÄNDERN? (S. 20)

_OAK-Patienten können ein normales Leben führen.
_Vermeidung von Situationen mit schwer kalkulierbarem Verletzungsrisiko.
_Bei Sturzgefahr tragen eines Schutzhelmes (Schädeltrauma → Gehirnblutungsgefahr).

KANN EIN PATIENT UNTER OAK-THERAPIE SPRITZEN UND IMPFUNGEN BEKOMMEN? (S. 21)

_Verabreichung von Spritzen in die Venen (intravenös) oder unter die Haut (subcutan) möglich.
_Injektionen in Muskel (intramuskulär) wegen der Gefahr einer Muskelblutung vermeiden.
_Bei Impfungen Impfserum nicht tief in den Muskel, sondern eher oberflächlich verabreichen.

WAS IST ZU BEACHTEN, WENN MAN NEBEN OAK NOCH ANDERE MEDIKAMENTE EINNIMMT? (S. 21)

_Manche Medikamente verstärken, andere verringern die Wirkungsstärke der OAK.
_Auswirkungen von Medikamenten, die zusätzlich zur OAK-Therapie eingenommen werden, sind genau zu überprüfen.

WIE IST EINE OAK-THERAPIE ZU BEGINNEN? (S. 22, 33)

_Vor Therapiebeginn Abklärung, ob der Patient über das normale Maß hinaus blutungsgefährdet ist.
_Therapiebeginn, wenn aus internistischer, neurologischer und eventuell auch augenärztlicher (Diabetes mellitus) Sicht kein Einwand besteht.
_Therapie beginnt bei VKA mit hoher Initialdosis → Übergang in niedrigere Erhaltungsdosis; bei DOAK wird die Therapie mit der Dauerdosierung begonnen.
_In den ersten Tagen der VKA-Therapie ist eine parallele Heparingabe empfehlenswert.
_Ausstellen eines Therapiepasses zu Beginn der OAK-Gabe.

BEI WELCHEN ERKRANKUNGEN WIRD EINE BLUTVERDÜNNUNG MIT OAK DURCHGEFÜHRT? (S. 23)

_OAK-Therapie zur Vermeidung des Entstehens einer Thrombose und/oder Embolie.
_OAK-Therapie zur Vermeidung des weiteren Wachstums einer bestehenden Thrombose und/oder Embolie.

VKA:

_Tiefe Beinvenenthrombose und Lungeninfarkt.
_Vorhofflimmern.
_Herzklappenveränderungen, künstliche Herzklappen.
_Herzinfarkt, Herzwandaneurysma, eingeschränkte Pumpleistung des Herzens.
_Arterielle Embolie.
_Venenbypass der Beinarterien.
_Antiphospholipid Antikörper Syndrom.

DOAK:

_Siehe Zulassungen der Präparate.

WIE LANGE UND MIT WELCHER INTENSITÄT WIRD DIE THERAPIE MIT OAK BEI UNTERSCHIEDLICHEN ERKRANKUNGEN DURCHGEFÜHRT? (S. 27)

_Siehe Seite 27–29.

WAS IST ZU TUN, WENN DER INR-WERT AUSSERHALB DES THERAPEUTISCHEN BEREICHES LIEGT? (S. 29)

_Änderung der VKA-Dosierung.
_Kurzfristige INR-Kontrollen bis stabile Einstellung wieder erreicht ist.
_Bei Blutung durch Überdosierung → Spitalseinweisung.
_Bei hoher Thrombosegefahr wegen Unterdosierung eventuell vorübergehende Heparingabe.

WAS IST BEI CHIRURGISCHEN EINGRIFFEN UNTER EINER OAK-THERAPIE ZU BEACHTEN? (S. 30)

_Kleinere operative Eingriffe ohne relevantes Blutungsrisiko (z. B. Zahnextraktionen, Wurzelbehandlungen, kleinere Eingriffe an der Haut) → Unterbrechung der OAK-Therapie nicht notwendig.
_Größere chirurgische Eingriffe → OAK-Therapie muss unterbrochen werden.
_Entnahme von Gewebeproben (Biopsien; z. B. Leber, Niere, Lunge, Prostata, Endoskopie) → OAK-Therapie muss unterbrochen werden.
_Bei besonders thrombosegefährdeten Patienten muss nach Absetzen der OAK-Therapie bis zur Operation Heparin gegeben werden.

WAS IST BEI EINGRIFFEN IM ZAHNBEREICH UNTER EINER OAK-THERAPIE ZU BEACHTEN? (S. 31)

_Kleine Eingriffe → keine Änderung der VKA-Therapie; DOAK: Verschiebung der DOAK-Einnahme auf mehrere Stunden nach dem Eingriff.
_Eingriffe mit erhöhtem Blutungsrisiko (z. B. Extraktion mehrerer Zähne, Eingriffe mit größeren Wundflächen) → Eingriff vor der folgenden Einnahme im DOAK-Wirkspiegelminimum.

WAS IST BEIM ABSETZEN EINER LAUFENDEN VKA-THERAPIE ZU BEACHTEN? (S. 31)

_Zwei unterschiedliche Lehrmeinungen:
  _Abruptes Absetzen oder
  _Ausschleichende Dosisreduktion.

GIBT ES DIE MÖGLICHKEIT DER INR-MESSUNG UND THERAPIEEINSTELLUNG DURCH GESCHULTE PATIENTEN? (S. 32)

_INR-Bestimmung und Selbsttherapie durch Patienten möglich.
_Voraussetzung: Schulung im Rahmen der „Österreichischen Arbeitsgruppe zur Selbstkontrolle der oralen Antikoagulation“ (www.oeasa.at).
_Schulungseinheiten in allen Bundesländern.

DIREKTE ORALE ANTIKOAGULANZIEN (DOAK) (S. 33)

_Direkte Hemmung aktivierter Blutgerinnungsfaktoren; entweder Faktor IIa oder Faktor Xa
_Täglich in gleicher Dosierung einzunehmen; keine Laborkontrollen.
_Vergleichbare Effektivität und Nebenwirkungsrate (Blutungen) wie Vitamin-K-Antagonisten.
_Derzeit vier Präparate verfügbar: Pradaxa® (Hemmung von Faktor IIa) sowie Xarelto®, Eliquis® und Lixiana® (jeweils Hemmung von Faktor Xa).
_Nicht für alle VKA-Indikationen zugelassen.

BLUTVERDÜNNUNG – ORALE ANTIKOAGULANZIEN | Detailinformation

WAS VERSTEHT MAN UNTER DEN BEGRIFFEN BLUTGERINNUNG, THROMBOSE, EMBOLIE UND ANTIKOAGULANZIEN?

Blutgerinnung

Der menschliche Organismus besitzt durch die Blutgerinnung die Möglichkeit das Austreten größerer Blutmengen – z. B. im Rahmen von Verletzungen, bei denen auch Blutgefäße betroffen sind, oder bei Operationen – zu verhindern. Die Abdichtung verletzter Blutgefäße erfolgt durch Bildung eines Blutgerinnsels.

Werden allerdings größere Gefäße verletzt, so reicht die Kapazität der Blutgerinnung alleine nicht aus um den Defekt zu verschließen. In diesen Fällen sind weitere Maßnahmen (z. B. Kompressionsverband oder Gefäßnaht) notwendig, um die Blutung zu stillen.

Thrombose

Überschießende Reaktionen des Blutgerinnungssystems können aber auch zur Blutgerinnselbildung in Gefäßen führen, die primär nicht von außen verletzt wurden. Derartige Blutgerinnsel führen dann zur Verlegung (= Verstopfung) eines Blutgefäßes.

Man spricht in diesem Fall von einer Gefäßthrombose. Im Bereich der Arterien (Blutgefäße die vom Herz zu den Geweben führen) führt eine Thrombose zu einer Sauerstoffunterversorgung des von der jeweiligen Arterie versorgten Gewebes und im schlimmsten Fall zu dessen Absterben (Herzinfarkt, Schlaganfall). Finden sich Thrombosen im Bereich der Venen – das sind jene Gefäße, die das Blut von den Geweben zum Herz zurückführen – führt das zum schmerzhaften Anschwellen des betroffenen Bereichs (z. B. tiefe Beinvenenthrombose).

Embolie

Bildet sich innerhalb des Gefäßsystems eine Thrombose, so können sich ein oder mehrere Teile des Blutgerinnsels ablösen und mit dem Blutstrom weitergeführt werden. Einen von einer Thrombose abgerissenen Anteil nennt man Embolus. Kommt es durch einen Embolus zur Verstopfung einer Arterie oder Vene, spricht man von einer arteriellen bzw. venösen Embolie.

Bei der arteriellen Embolie löst sich von einem Thrombus im Bereich der arteriellen Strombahn ein Embolus ab und verursacht eine Verlegung eines Teils der nachgeordneten Strombahn.

Beispiel: Im Zuge eines Herzinfarktes kann es im Bereich der Herzinnenwand zu Schädigungen mit nachfolgender Thrombosebildung kommen. Von diesem Ort der Thrombose kann sich ein Embolus ablösen und mit dem arteriellen Blutstrom in verschiedene Organe gelangen, dort Gefäße verlegen und so zu Infarkten führen (z. B. Schlaganfall, Niereninfarkt, Mesenterialinfarkt, Embolie in eine Extremität).

Auch von Thrombosen im venösen Strömungsgebiet kann sich ein Embolus ablösen und mit dem Blutstrom Richtung Lunge weitergeleitet werden.

Beispiel: Löst sich von einer tiefen Beinvenenthrombose ein Embolus ab, so wird er mit dem Blutstrom in die Lunge weitertransportiert, verlegt dort einen Teil der Lungenstrombahn und verursacht so einen Lungeninfarkt (Lungenembolie).

Antikoagulanzien

Antikoagulanzien sind Medikamente, die zu einer Herabsetzung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes führen. Ihre Gabe soll das Auftreten bzw. Weiterwachsen von Thrombosen verhindern.

WIE FUNKTIONIERT DIE BLUTGERINNUNG?

Im Zuge einer Blutgefäßverletzung wird die innerste Schicht eines Gefäßes (Endothelzellen) zerstört. Das Blut kommt nun mit den darunterliegenden Strukturen der Gefäßwand, dem Bindegewebe (Kollagenfasern) in Kontakt. Dabei wird die Blutstillung, an der drei wesentliche Komponenten beteiligt sind, aktiviert (siehe Abbildung unten).

Die Blutplättchen, auch Thrombozyten genannt, sind mikroskopisch kleine Zellen im Blut, die sich am Ort der Blutgefäßverletzung an die Gefäßwand (Adhäsion), das umgebende Gewebe (Adhäsion) und an weitere Blutplättchen (Aggregation) anlagern und so einen ersten „Propf" (Gerinnsel) bilden.

Im Rahmen der Adhäsion kommt es auch zu einer Aktivierung der Thrombozyten. Diese verändern ihre Gestalt und setzen Substanzen frei, die Blutgerinnungsfaktoren aktivieren (→ Fibrinbildung).

Gleichzeitig mit der Bildung des Plättchenpfropfs werden an der Oberfläche der Blutplättchen im Blut gelöste Eiweißstoffe (Blutgerinnungsfaktoren), Komponenten des Plasmagerinnungssystems, aktiviert.

Diese stufenweise Aktivierung des Gerinnungssystems führt letztlich zur Entstehung von Fibrinfäden, die das Gerinnsel stabilisieren.

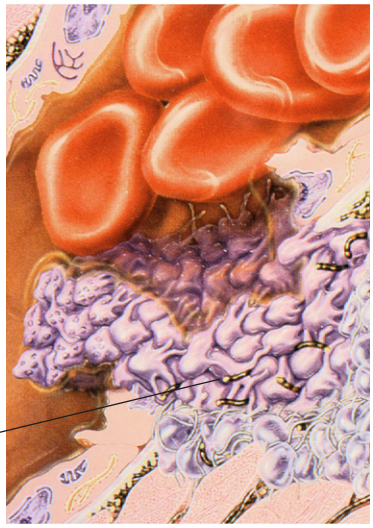
Hemmstoffe der Blutgerinnung – die im Blut und an der Gefäßwand vorhanden sind – kontrollieren den Ablauf der Blutstillung und verhindern überschießende Reaktionen.

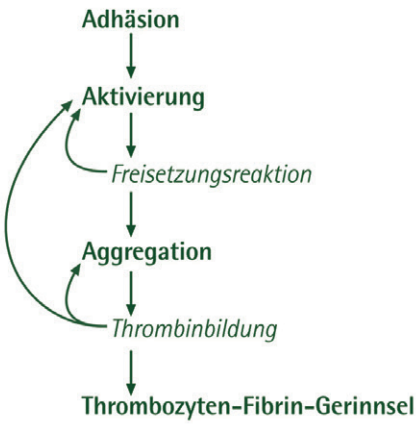
WELCHE ANGEBORENEN ODER ERWORBENEN STÖRUNGEN DER BLUTGERINNUNG GIBT ES?

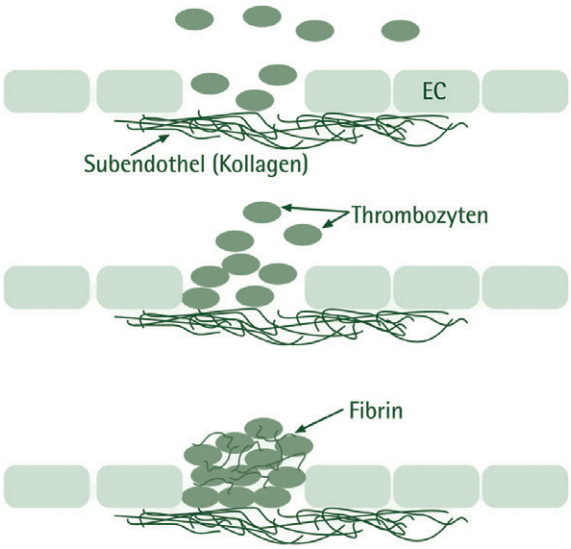
Wie schon erwähnt, steht der Aktivierung der Blutgerinnungsfaktoren eine Reihe von Hemmstoffen (Inhibitoren) gegenüber.

Ein ausgewogenes Zusammenspiel der Blutgerinnungsfaktoren und der Inhibitoren führt dazu, dass die Blutgerinnung erst bei einem ausreichenden Reiz aktiviert wird und keine überschießenden Reaktionen zeigt.

Angeborene oder erworbene Störungen der Blutgerinnungsfaktoren oder der Inhibitoren können zu einer







Übergerinnbarkeit des Blutes mit Thromboseneigung (Thrombophilie) oder zu einer unzureichenden Aktivierbarkeit der Blutgerinnung (Hämophilie) mit Blutungsneigung führen.

Thromboseneigung im Bereich der Venen

Thrombosen können unter „üblichen" und unter „auffälligen" Umständen auftreten. Unter „üblichen" Umständen sind Situationen gemeint, von denen bekannt ist, dass sie zu Thrombosen führen können, ohne dass der Patient deswegen eine auffällige Thromboseneigung hat. Zu derartigen Umständen zählen z. B. Operationen, längerdauernde Ruhigstellungen (Gipsverband), Verletzungen.

Folgende Umstände werden als „auffällig" angesehen und legen den Verdacht nahe, dass eine genetische Disposition für das Auftreten von Venenthrombosen besteht:

_Auftreten von Thrombosen ohne auslösende Ursache (spontan) vor dem 40.–45. Lebensjahr.
_Familiär gehäuftes Auftreten von Thrombosen.
_Mehrfaches Auftreten von Thrombosen.
_Auftreten von Thrombosen im Zusammenhang mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva („Pille"), Hormonersatztherapie, Schwangerschaft oder Wochenbett.
_Auftreten von Thrombosen an ungewöhnlichen Stellen (z. B. Gehirn, Bauchraum).
_Thrombosen bei Familienmitgliedern von Patienten, bei denen ein Thrombophilie-Risikofaktor nachgewiesen wurde.

Blutungsneigung

Angeborene Störungen des Blutgerinnungssystems können dazu führen, dass die körpereigene Blutstillung nicht ausreichend funktioniert. Von angeborenen Fehlfunktionen können sowohl die Thrombozyten als auch die Gerinnungsfaktoren (→ Fibrinbildung) betroffen sein.

Die häufigste Erkrankung mit einer erhöhten Blutungsneigung, die auf einer Fehlfunktion der Blutplättchen beruht, ist die Willebrand'sche Erkrankung, bei der ein Eiweißkörper im Blut vermindert ist oder fehlt und deshalb die Anhaftung der Thrombozyten an einen Gefäßwanddefekt nicht ausreichend stattfindet.

Im Falle von genetisch bedingten Gerinnungsfaktormängeln ist die stufenweise Aktivierung der Blutgerinnungsfaktoren (→ Fibrinbildung) stark behindert, wie z. B. bei den Bluterkrankheiten Hämophilie A (Mangel an Gerinnungsfaktor VIII) oder Hämophilie B (Mangel an Gerinnungsfaktor IX).

Im Verlauf einer Lebererkrankung kann es auch zu einer Störung der Bildung der Blutgerinnungsfaktoren in diesem Organ kommen. Dies führt zu einer erworbenen Funktionsstörung mit einer erhöhten Blutungsneigung.

Eine Hemmung des Blutgerinnungssytems kann auch durch Medikamente erfolgen und erwünscht sein, um Thrombosen zu verhindern. Typische Medikamente: Aspirin®, Plavix® → Hemmung der Blutplättchen; Heparin,

VKA (Marcoumar®, Sintrom®), DOAK (Pradaxa®, Xarelto®, Eliquis®, Lixiana®) → Hemmung der Fibrinbildung).

MIT WELCHEN LABORTESTS KANN DIE FUNKTIONSTÜCHTIGKEIT DER BLUTGERINNUNG UNTERSUCHT WERDEN?

Blutplättchen

Bestimmung der Anzahl der Blutplättchen pro Liter Vollblut; Sollwert: 150–450 Giga pro Liter; eine zu geringe Anzahl kann zu einer Blutungsneigung führen. Die Überprüfung der Plättchenfunktion erfolgt durch spezielle Thrombozytenfunktionstests.

Fibrinbildung

Die Fähigkeit des Blutgerinnungsystems ausreichend Fibrinfäden zu bilden wird mit den Tests Prothrombinzeit (PTZ) und aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (aPTT) untersucht (z. B. vor Operationen). Die Auswirkung von Medikamenten zur Hemmung der Fibrinbildung (VKA, Heparin) kann ebenfalls mit diesen Tests untersucht werden. Die VKA-Wirkung wird mit der PTZ, die Heparinwirkung mit der aPTT oder der Thrombinzeit gemessen. Zur Messung der Konzentration der DOAK gibt es eigene Testsysteme.

Abwehrstoffe, die gegen bestimmte körpereigene Strukturen gerichtet sind, sogenannte Autoantikörper, können Thrombosen (venös und arteriell) verursachen. Sie sind durch bestimmte Blutgerinnungstests (z. B. lupussensitive aPTT) nachweisbar.

THROMBOPHILIEDIAGNOSTIK

Im Zuge der Abklärung „auffälliger" und/oder rezidivierender Thrombosen kann im Labor überprüft werden, ob sich im Blut Auffälligkeiten finden, die zu einer gesteigerten Aktivität des Blutgerinnungssystems und so zu einer erhöhten Thromboseneigung führen. Solche Störungen können z. B. durch eine verminderte Konzentration und/oder Funktion von Hemmstoffen der Blutgerinnung oder durch eine erhöhte Konzentration von Gerinnungsfaktoren verursacht sein. Die Untersuchungen werden in ihrer Gesamtheit als Thrombophiliediagnostik (Abklärung einer Thromboseneigung) bezeichnet und betreffen sowohl Faktoren im Blut als auch genetische Anlagen, die auf die Blutgerinnung Einfluss haben.

Bei einem vollständigen Screening werden im Allgemeinen folgende Parameter erfasst:

_Antithrombin
_Protein C
_Protein S
_APC-Resistenz bzw. Faktor-V-Leiden-Genmutation
_Prothrombingen-Mutation G20210A
_Homocystein
_Faktor VIII
_Lupussensitive aPTT

Patienten, bei denen einer oder mehrere der oben genannten Faktoren im Sinne einer verstärkten Gerinnungsneigung verändert sind, haben ein erhöhtes Risiko eine Thrombose zu erleiden (siehe Tabelle 1 auf Seite 15). Da viele dieser Bestimmungen durch eine Antikoagulanzientherapie verändert werden, sind die Untersuchungen möglichst vor Behandlungsbeginn durchzuführen; ist das nicht möglich, so muss der ev. Einfluss der Medikation auf die verschiedenen Testergebnisse berücksichtigt werden.

Im Gegensatz zu früheren Meinungen wird heute allgemein empfohlen, ein Thrombophilie-Screening weder bei Patienten, die eine Venenthrombose oder einen Lungeninfarkt erlitten haben, noch bei deren nahen Verwandten generell durchzuführen, sondern nur dann, wenn sich daraus – wie im folgenden beschrieben – Konsequenzen bezüglich Einleitung, Dauer und Intensität der Therapie ergeben[1].

Das Hauptargument dafür ist, dass sich bei Patienten die zum ersten Mal eine Venenthrombose oder einen Lungeninfarkt erleiden, die Therapie mit und ohne thrombophiler Anlage nicht unterscheidet und dass die Rezidivrate bei Patienten mit Thrombophilie im Allgemeinen nicht (oder nur unwesentlich höher) ist als ohne eine solche Diagnose.

Generell wird ein Screening empfohlen[1]

_Für asymptomatische schwangere Frauen mit positiver Familienanamnese, das heißt wenn ein Verwandter 1. Grades spontan oder in einer Situation mit geringfügiger Risikoerhöhung (z. B. Pille) eine venöse Thrombose oder einen Lungeninfarkt erlitten hat.

_Für Schwangere, bei denen es zu einem früheren Zeitpunkt in einer Situation mit geringfügiger Risikoerhöhung (z. B. Pille) zu einer venösen Thrombose gekommen ist.

Ein Screening auf Protein-C- und Protein-S-Mangel wird empfohlen[1]

_Für Neugeborene und Kinder mit Purpura Fulminans.
_Für Personen, die im Zusammenhang mit der Einnahme von VKA Hautnekrosen entwickelt haben.

Ein Screening aufgrund individueller Entscheidung wird empfohlen (nicht „evidence-based")[1]

_Für Patienten mit „massiver" Familienanamnese (z. B. spontane Thrombose bei Familienmitgliedern), falls diese Tatsache Auswirkungen auf die Therapiedauer haben kann. Aufgrund individueller Risikoeinschätzung kann eine „schwerwiegende" Familienanamnese somit ein Grund sein, die Therapiedauer über das allgemein empfohlene Maß hinaus zu verlängern; eine generelle Empfehlung über die Vorgangsweise gibt es dazu nicht.
_Bei der Beratung bzgl. Kontrazeption von Frauen mit Verwandten, bei denen ein oder mehrere schwerwiegende Risikofaktoren bekannt sind. Zwar sollte Frauen mit positiver Familienanamnese generell von der Einnahme oraler Kontrazeptiva abgeraten werden und zwar unabhängig davon, ob die symptomatischen Familienmitglieder untersucht und ob ein thrombophiler Risikofaktor nachgewiesen wurde. Falls die Verschreibung oraler Kontrazeptiva aber dennoch gewünscht wird, kann die kritische Haltung bzgl. einer Verschreibung verstärkt oder relativiert werden, je nachdem, ob ein schwerwiegender Thrombose-Risikofaktor (z. B. ein Antithrombinmangel) auch bei der zu behandelnden Frau oder nur bei den symptomatischen Verwandten vorliegt.
_Bei Erstmanifestation einer Cerebralvenenthrombose.
_Bei Erstmanifestation einer intraabdominellen Venenthrombose.
_Für asymptomatische Verwandte in symptomatischen Familien mit schwerwiegenden Risikofaktoren, wie Antithrombin-, Protein-C- und Protein-S-Mangel.

Für asymptomatische Verwandte aus symptomatischen Familien mit „milden" Risikofaktoren (wie heterozygoter Faktor-V-Leiden, Prothrombingen-Mutation G20210A) wird ein Screening als nicht notwendig erachtet. Allerdings gilt diese Empfehlung für das „normale" Leben. Kommt es aber zu einer im Allgemeinen als „mild" eingestuften Risikosituation, bei der eine Thromboseprophylaxe nicht generell üblich ist (z. B. bei Arthroskopie oder bei vorübergehender Immobilisierung), kann der Nachweis eines „milden" Risikofaktors durchaus Entscheidungsgrundlage für eine Thromboseprophylaxe sein.

Fehlgeburten und Thrombophilie

Fehlgeburten können durch eine erworbene oder angeborene Thrombophilie bedingt sein. Die Untersuchungsempfehlungen dazu sind nicht einheitlich. Zumeist wird die Meinung vertreten, dass Frauen, die ohne erkennbare Ursache mindestens drei Fehlgeburten im ersten Trimester oder zumindest eine Fehlgeburt nach der 10. Schwangerschaftswoche erlitten haben, auf Lupus-Antikoagulans, Anticardiolipin- und Anti-beta2-Glycoprotein-I-Antikörper getestet werden sollten. Mögliche weitere Tests sind die Untersuchungen auf Faktor-V-Leiden, die Prothrombingen-Mutation G20210A und auf Protein-C-, Protein-S- und Antithrombinmangel.

Konsequenzen der Diagnose Thrombophilie

Wird die Diagnose „Thrombophilie" (Thromboseneigung) gestellt, so ist

_in bestimmten Situationen, die mit Spezialisten auf diesem Gebiet besprochen werden sollten, nach dem Auftreten einer Thrombose und/oder einer Embolie eine langfristige Therapie mit OAK angezeigt.
_zur Vermeidung des Auftretens von Thrombosen eine konsequente Gabe von Heparin als Thromboseschutz in Situationen mit erhöhter Thrombosegefahr wie z. B. Operationen, Verletzungen, Ruhigstellungen (Gipsverband, schwere Erkrankungen) angezeigt.
_bei der Verschreibung oraler Kontrazeptiva („Pille"; siehe auch die Tabelle 2 auf der folgenden Seite) und bei der Hormonersatztherapie Vorsicht angezeigt.

[1] Br J Haematol. 2010 Apr;149(2): 209-220

HÄUFIGKEIT VON THROMBOSERISIKOFAKTOREN, THROMBOSERISIKO			
	Häufigkeit in der Normalbevölkerung (%)	Risikoerhöhung für eine Thromboembolie	Relatives Risiko für ein Thromboembolie-Rezidiv
F V Leiden homozygot	0,06–0,25 %	6,8–19,3 ×	1,8 x
F V Leiden heterozygot	2–7 %	3,5–5,5 ×	1,1–1,8 ×
Prothrombingen-Mutation homozygot	selten	2,2 – 20,7 ×	unbekannt
Prothrombingen-Mutation heterozygot	1–2 %	2,3–3,5 ×	0,7–2,3 ×
Protein-C-Mangel	0,2–0,5 %	10 ×	1,8 ×
Protein-S-Mangel	0,1–0,7 %	9,6 ×	1,0 ×
Antithrombin-Mangel	0,02 %	10–30 ×	2,6 ×
Anti-Phospholipid-Syndrom	2 %	7 ×	1,5–6,8 ×

Tabelle 1:

Häufigkeit genetischer Thromboserisikofaktoren in der Normalbevölkerung, Risikoerhöhung für eine Thromboembolie, relatives Risiko für ein Thromboembolie-rezidiv.

ERHÖHUNG DES THROMBOEMBOLIERISIKOS		
	Normalbevölkerung (%)	Risikoerhöhung für eine Thromboembolie bei Einnahme Östrogen-haltiger Kontrazeptive („Pille")
F V Leiden homozygot	0,06–0,25 %	unbekannt
F V Leiden heterozygot	2–7 %	2,5–15,0 ×
Prothrombingen-Mutation homozygot	selten	unbekannt
Prothrombingen-Mutation heterozygot	1–2 %	3,6–8,6 ×
Protein-C-Mangel	0,2–0,5 %	1,7–23,9 ×
Protein-S-Mangel	0,1–0,7 %	1,4–17,1 ×
Antithrombin-Mangel	0,02 %	1,4–115,8 ×
Anti-Phospholipid-Syndrom	2 %	0,3–3,1 ×

Tabelle 2:

Erhöhung des Thromboembolierisikos von Patientinnen mit genetischem Thromboembolierisikofaktor durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva („Pille").

WELCHE MÖGLICHKEITEN GIBT ES DIE BLUTGERINNUNG ZU BEEINFLUSSEN?

Man kann zwischen gerinnungshemmenden Medikamenten unterscheiden, die die Blutgerinnung auf indirektem Weg, z. B. durch Verminderung der Bildung von Blutgerinnungsfaktoren hemmen und solchen, die auf direktem Weg aktivierte Blutgerinnungsfaktoren blockieren. Nach der Art der Verabreichung kann weiter unterschieden werden zwischen Präparaten, die nur als Injektion (parenteral) und solchen die in Tablettenform (oral) verabreicht werden.

Von den parenteral zu verabreichenden Präparaten sind es z. B. die verschiedenen Heparinpräparate, die auf indirektem Weg die Blutgerinnung hemmen. Sie bewirken, dass Antithrombin, ein wichtiger Hemmstoff der Gerinnung, deutlich schneller arbeitet. Heparin kann in Form einer Dauerinfusion oder einer subcutanen Injektion verabreicht werden und führt zu einer dosisabhängigen, sofortigen Hemmung der Blutgerinnung.

Zu injizierende direkt wirksame Gerinnungshemmstoffe: z. B. Argatra® (Argatroban), ein direkter Hemmstoff des aktivierten Gerinnungsfaktors II (FIIa, Thrombin).

Neben Hemmstoffen der Gerinnung, die injiziert werden müssen, gibt es solche, die als Tabletten oder Kapseln zur Verfügung stehen und die deshalb allgemein als „orale Antikoagulanzien (OAK)" bezeichnet werden. Auch hier kann man zwischen indirekt und direkt wirkenden Präparaten unterscheiden.

Indirekt wirkende orale Antikoagulanzien sind die seit Jahrzehnten in Verwendung stehenden Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Ihr Effekt beruht auf dem Umstand, dass sie die Bildung jener Gerinnungsfaktoren, die für ihre Bildung Vitamin K benötigen, verhindern und es dadurch zu einer Herabsetzung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes kommt. Dem gegenüber gibt es seit einigen Jahren eine Reihe neuer Präparate, die oral eingenommen werden und direkt entweder den aktivierten Gerinnungsfaktor II (FIIa, Thrombin) oder den aktivierten Gerinnungsfaktor X (FXa) hemmen, also unmittelbar in den ablaufenden Gerinnungsprozess eingreifen. Die Präparate dieser neuen Substanzklasse werden allgemein als „Direkte orale Antikoagulanzien" (DOAK) oder auch als „Neue orale Antikoagulanzien" (NOAK) bezeichnet.

Die Aktivität der Blutplättchen kann ebenfalls durch bestimmte Medikamente gehemmt werden. Typische Substanzen sind Acetylsalicylsäure (Aspirin®), Clopidogrel® (Plavix®), Prasugrel® (Efient®) und Ticagrelor (Brilique®). In diesem Fall kommt es zu einer Herabsetzung der Fähigkeit der Blutplättchen aneinander zu haften (Aggregationshemmung) um so eine Verletzung der Gefäßwand rasch abzudichten.

VITAMIN-K-ANTAGONISTEN (VKA)

Wie wirken Vitamin-K-Antagonisten (VKA)?

Gerinnungsfaktoren werden in der Leber gebildet und ans Blut abgegeben. Sie verweilen dann 1–3 Tage im Blutstrom und werden danach abgebaut. Solange die Leber ausreichend funktioniert werden die Faktoren laufend nachgebildet, sodass immer eine ausreichende Konzentration im Blut vorhanden ist.

Die Anwesenheit ausreichender Mengen an Vitamin K ist für die ordnungsgemäße Produktion von funktionstüchtigen Gerinnungsfaktoren in der Leber notwendig. Vitamin K wird mit der Nahrung aufgenommen und von den Darmbakterien hergestellt.

Ein Mangel an Vitamin K führt zu einer Störung der Bildung der Gerinnungsfaktoren in den Leberzellen und somit zu einer Störung des Ablaufs der Blutgerinnung. Ein Vitamin-K-Mangel kann entweder durch zu geringe Aufnahme mit der Nahrung (z. B. künstliche Ernährung ohne Vitamin-K-Zusatz), durch verringerte Aufnahme im Darm (z. B. bei Durchfallserkrankungen) oder durch Einnahme von Vitamin-K-ähnlichen Substanzen (Cumarine) hervorgerufen werden.

Cumarine sind Medikamente, die in Tablettenform verabreicht werden können. Sie weisen biochemische Ähnlichkeiten mit dem Vitamin K auf und verdrängen dieses von seinen Bindungsstellen an der Leberzelle. Cumarine sind aber im Gegensatz zum Vitamin K nicht in der Lage der Leberzelle die Herstellung funktionstüchtiger Gerinnungsfaktoren zu ermöglichen. Sie werden deshalb auch Vitamin-K-Antagonisten (VKA) genannt.

Die Wirkung der VKA ist dosisabhängig. Je höher die verabreichte Dosis, desto größer ist der hemmende Einfluss auf die Bildung der Gerinnungsfaktoren und die Störung des Blutgerinnungssystems.

In Österreich werden zur Zeit zwei VKA verwendet: Phenprocoumon (Marcoumar®) und Acenocoumarol (Sintrom®). Beide Substanzen haben denselben Wirkungsmechanismus, unterscheiden sich aber in ihrer Pharmakokinetik.

Der Hauptgrund für das unterschiedliche Verhalten der beiden Medikamente im Organismus liegt in ihrer unterschiedlichen Bindung an Eiweißstoffe im Blut. Die Cumarine werden nach oraler Einnahme im Darm in die Blutbahn resorbiert. In der Blutbahn zirkulieren sie in hohem Maß an Bluteiweißstoffe gebunden, aber auch in freier Form. Biologisch aktiv ist nur das freie Cumarin.

Die unterschiedliche Eiweißbindung der einzelnen Cumarinderivate führt zu unterschiedlichen Eliminationshalbwertszeiten: Acenocoumarol (Sintrom®) ca. 10 Stunden, Phenprocoumon (Marcoumar®) ca. 160 Stunden. Das in Amerika verwendete Warfarin (Coumadin®) liegt mit einer Halbwertszeit von 36 Stunden dazwischen.

Die unterschiedlichen Charakteristika der beiden in Österreich verwendeten Medikamente, Marcoumar® und Sintrom®, haben auch Auswirkungen auf klinische Eigenschaften und Dosierungsrichtlinien.

Im klinischen Alltag sind die wesentlichsten Unterschiede zwischen den beiden Medikamenten einerseits die Zeit, die bis zum Einsetzen einer ausreichenden Blutgerinnungshemmung nach Beginn der Therapie (Marcoumar® 48–72 Stunden; Sintrom® 24–48 Stunden) vergeht, sowie andererseits die Normalisierung der Blutgerinnung nach Therapieende (Marcoumar® 7–14 Tage, Sintrom® 3–8 Tage).

Diese Eigenschaften bieten bei Marcoumar® den Vorteil einer stabileren Einstellung, die sich auch dann nicht wesentlich verändert, wenn der Patient einmal vergisst das Medikament einzunehmen. Die Einstellung mit Sintrom® ist im Allgemeinen schwieriger zu steuern und zeigt stärkere Schwankungen der Gerinnungswerte, insbesonders wenn der Patient einmal vergisst das Medikament einzunehmen.

Was bedeuten die Ausdrücke Prothrombinzeit, Quicktest und INR?

Die **Prothrombinzeit (PTZ)** ist ein Labortest, der die Gerinnungsfähigkeit des Blutes misst. Der Test wurde von A. J. Quick entwickelt und wird daher auch **Quicktest** genannt. Die PTZ ist verlängert, wenn die Blutgerinnung durch die Einwirkung von Cumarinen (VKA) gehemmt ist.

Die PTZ wird in Prozent der Norm angegeben. Dieser %-Wert entsteht dadurch, dass die Gerinnungszeit des Blutes des Patienten ins Verhältnis zur Gerinnungszeit der Proben gesunder Personen gesetzt wird. Gesunde Menschen, die nicht unter einer OAK-Therapie stehen, haben PTZ-Werte zwischen 70–130 %.

Die PTZ kann entweder aus Venenblut oder aus Kapillarblut, das üblicherweise durch einen Fingerbeerenstich gewonnen wird, bestimmt werden. Unter dem Einfluss von VKA verlängert sich die Blutgerinnungszeit und der Prozentwert sinkt ab. Je länger die Blutungsgerinnungszeit des Patientenblutes ist, um so niedriger ist der PTZ-Wert in Prozenten.

Es ist bekannt, dass unterschiedliche PTZ-Reagenzien, auf Grund ihrer unterschiedlichen Sensitivität gegenüber der Cumarinwirkung, unterschiedliche Prozentwerte im Rahmen der Prothrombinzeitbestimmung ergeben. Dies ist insbesonders dann von Nachteil, wenn der Patient nicht immer im selben Labor die PTZ-Bestimmung vornehmen lässt.

Um eine weitgehende Vergleichbarkeit der Werte, die mit unterschiedlichen Reagenzien erhoben werden, zu bekommen, wurde von internationalen Gremien die Verwendung des sogenannten INR-Wertes empfohlen.

Die **INR** (International Normalized Ratio) ist eine dimensionslose Verhältniszahl, die aus der Umrechnung des mit einem bestimmten Reagenz erhobenen PTZ-Wertes, unter Berücksichtigung der Sensitivität dieses Reagenzes gegenüber der Cumarinwirkung, gewonnen wird. Dadurch erlaubt die INR einen weitgehenden Vergleich der PTZ-Messwerte, trotz Verwendung unterschiedlicher Reagenzien. Dies führt dazu, dass durch die Angabe der INR die Einstellung der Antikoagulation mit VKA beurteilt werden kann, unabhängig davon, welcher PTZ-Test zur Bestimmung eingesetzt wird. Dieser Vorteil ist bei der heutigen Mobilität der Patienten von großer Bedeutung.

Was ist der therapeutische INR-Zielbereich?

Als therapeutischen INR-Bereich bezeichnet man jene INR-Werte, zwischen denen die Blutgerinnungswerte einer Gruppe von Patienten liegen soll, die aus demselben Grund mit VKA behandelt werden.

Diese Zielwerte für verschiedene Indikationen (Gründe der Behandlung) wurden aufgrund der Ergebnisse großer Studien festgelegt.

Sie stellen jene Therapiebereiche dar, bei denen es zu einer optimalen Thromboseverhinderung bei vertretbarem Nebenwirkungs (= Blutungs)-Risiko kommt; entweder im Rahmen der „primären Prävention" (z. B. Verhinderung der Bildung einer Herz-Thrombose bei Vorhofflimmern) oder der „sekundären Prävention" (z. B. Verhinderung des Wiederauftretens von Thrombosen nach tiefer Beinvenenthrombose).

Unterschiedliche INR-Zielbereiche gibt es deshalb, da verschiedene Krankheitsbilder ein unterschiedliches Thromboserisiko aufweisen und deshalb mit unterschiedlich starker Blutverdünnung behandelt werden müssen.

Zu beachten ist, dass sinkende Prozentwerte im Rahmen der Prothrombinzeitmessung steigenden INR-Werten entsprechen, d. h. je niedriger die Prozentwerte sind, desto höher sind die entsprechenden INR-Werte. Mit der Höhe der INR-Werte steigen das Ausmaß der Hemmung der Blutgerinnung und das Blutungsrisiko.

Wann darf eine Therapie mit VKA nicht durchgeführt werden?

Schwangerschaft

VKA dürfen während der ersten 3 Monate (insbesonders zwischen 6.–12. Woche) einer Schwangerschaft nicht verabreicht werden, da sie die durch die Plazenta hindurch in den Kreislauf des Embryos gelangen und zu diesem Zeitpunkt zu Missbildungen des Embryos führen können.

Da allerdings in Einzelfällen auch Schädigungen des Embryos unter VKA-Therapie der Mutter außerhalb der 6.–12. Woche beschrieben wurden, sollten VKA in der Schwangerschaft (12.–36. Schwangerschaftswoche) und in der Stillzeit (geringe Mengen von VKA können in die Muttermilch übertreten) nur in Ausnahmsfällen eingesetzt werden. Mittel der Wahl für eine Antikoagulation während der Schwangerschaft ist Heparin, da diese Substanz nicht plazentagängig ist, d. h. Heparin kann aus dem mütterlichem nicht in den kindlichen Blutkreislauf übertreten.

Wird eine junge Frau oral antikoaguliert, muss mit ihr eine sichere Empfängnisverhütung (z. B. mit oralen Kontrazeptiva) besprochen werden.

Magengeschwür

Vor Beginn einer OAK-Therapie muss sichergestellt werden, dass der Patient nicht an einem blutenden Magengeschwür leidet. Bei entsprechender Anamnese sollte dies am besten durch eine Gastroskopie (Magenspiegelung) ausgeschlossen werden. Ist ein akutes Magengeschwür vorhanden, muss dieses vor Einleitung der Therapie zur Abheilung gebracht werden. Liegt bei dem Patienten keine typische Magenanamnese vor, so ist dennoch eine Untersuchung auf Blut im Stuhl vor Beginn der oralen Antikoagulanzientherapie ratsam.

Bluthochdruck

Patienten mit Bluthochdruck sollten erst bei effizienter medikamentöser Therapie und stabilem Blutdruckverhalten mit OAK behandelt werden. Insbesonders im Rahmen von Bluthochdruckkrisen besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für Gehirnblutungen.

Gehirnschlag

Im Anschluss an einen Gehirnschlag kann eine OAK-Therapie durchgeführt werden, insbesonders wenn cerebrale Embolien als Ursache des Gehirnschlags angenommen werden müssen. Es muss allerdings durch bildgebende Verfahren ausgeschlossen werden, dass es im Rahmen des Gehirnschlags zu Gehirnblutungen gekommen ist.

Sollten derartige Blutungen nachgewiesen werden, dann muss zwischen dem akuten Ereignis und einer eventuell nachfolgenden OAK-Therapie ein Zeitraum vergehen, dessen Dauer im Einzelfall mit Neurologen zu diskutieren ist.

Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit)

Im Rahmen des Diabetes mellitus kann es zu typischen Veränderungen an der Netzhaut mit kleinen Blutungsherden kommen.

Vor Beginn einer OAK-Therapie müssen durch den Augenfacharzt derartige Blutungen ausgeschlossen werden, da sich diese bei Herabsetzung der Aktivität der Blutgerinnung intensivieren und zum Sehverlust führen können.

Hohes Alter

Hohes Alter ist kein Grund einen Patienten nicht mit OAK zu behandeln. Es ist allerdings zu beachten, dass ältere Patienten im Vergleich zu jüngeren ein erhöhtes Blutungsrisiko unter der Therapie aufweisen. Ferner leiden ältere Patienten öfter an mehreren Erkrankungen und nehmen deswegen verschiedene Medikamente zu sich, die möglicherweise einen Einfluss auf die Therapie mit OAK haben.

Im Regelfall benötigen ältere Patienten (> 60 Jahre) geringere VKA-Dosen als jüngere. Aus oben genannten Gründen sollte die Therapie bei alten Menschen durch häufigere INR-Kontrollen besonders sorgfältig überwacht werden.

Blutungen

Blutungen in der Krankengeschichte des Patienten sind der größte Risikofaktor um unter einer Therapie mit OAK neuerlich eine Blutung zu erleiden.

Neben der genauen Befragung des Patienten im Hinblick auf eine Blutungsneigung sind auf alle Fälle vor Therapiebeginn im Labor die Blutgerinnungsparameter PTZ, aPTT, Fibrinogen sowie die Anzahl der Thrombozyten zu bestimmen.

Lebererkrankung

Vor Beginn einer OAK-Therapie ist zu untersuchen, ob eine Lebererkrankung vorliegt. Lebererkrankungen können zur Folge haben, dass in diesem Organ die Bildung von Gerinnungsfaktoren eingeschränkt ist. Die Gabe von VKA muss in diesen Fällen vorsichtig und unter engmaschiger INR-Kontrolle erfolgen.

Wieso muss die VKA-Therapie regelmäßig durch eine Laboruntersuchung (INR-Bestimmung) überwacht werden?

Die Notwendigkeit relativ häufiger Kontrolluntersuchungen der VKA-Therapie hat mehrere Ursachen.

Zu Beginn der Therapie lässt sich die individuelle Dosis eines Patienten nicht voraussagen. Das unterschiedliche Ansprechen verschiedener Patienten auf VKA ist zu einem großen Teil genetisch bedingt.

Es muss daher in der ersten Phase der Therapie die individuelle Dosierung für jeden einzelnen Patienten gefunden werden.

In den ersten Tagen sollte daher fast täglich eine Blutgerinnungsuntersuchung durchgeführt werden.

Ist eine Wochendosis gefunden worden, bei der die INR des Patienten im therapeutischen Bereich liegt, so muss in weiterer Folge etwa alle 4 Wochen eine Kontrolluntersuchung durchgeführt werden.

Dies ist deshalb notwendig, da verschiedene Umstände, wie z. B. andere Erkrankungen, andere Medikamente, Änderung der Lebensumstände, etc. zu einer Änderung des individuellen Ansprechens auf VKA führen können. Ist dies der Fall muss die Dosis der Therapie an die neue Situation angepasst werden.

INR ↑ (% TT, PTZ ↓)	Blutungsrisiko zu hoch
INR (% TT, PTZ) im Zielbereich	guter Thromboseschutz bei vertretbarem Blutungsrisiko
INR ↓ (% TT, PTZ ↑)	Thromboseschutz zu gering

Es ist hier mit besonderer Sorgfalt vorzugehen, da ein Verlassen des therapeutischen Bereichs dramatische Auswirkungen haben kann:

Welchen Einfluss hat die Ernährung auf die VKA-Therapie?

Die Ernährungsgewohnheiten können ebenfalls einen Einfluss auf die orale Antikoagulation haben. Dies ist aber nur dann der Fall, wenn keine gesunde, ausgewogene Ernährung vorliegt, sondern der Patient sich einseitig ernährt. Insbesonders zu vermeiden ist eine einseitige Ernährung mit Produkten die reich an Vitamin K sind (z. B. Sauerkraut, Broccoli, Kohl oder Leber), da in diesem Fall die

Wirkung der oralen Antikoagulanzien durch vermehrte Vitamin-K-Zufuhr beeinträchtigt werden kann.

Ferner ist auch zu beachten, dass der Genuss größerer Mengen an Alkohol sowohl zu einer Steigerung als auch zu einer Herabsetzung der Wirkung der VKA führen kann. Bei Patienten mit schwerem Leberschaden bewirkt Alkohol ein Absinken der INR, während bei weitgehend normaler Leberfunktion ein Anstieg der INR unter Alkoholeinfluss zu erwarten ist. Geringe, gelegentlich konsumierte, Mengen an Alkohol haben keinen Einfluss auf die VKA-Therapie. Nimmt der Patient eine gesunde, ausgewogene Ernährung zu sich, so sind im Allgemeinen keine nahrungsbedingten Probleme für die Einstellung der Therapie zu erwarten.

Welche Nebenwirkungen hat die VKA-Therapie?

Die Einnahme von OAK führt in erster Linie zu einer Hemmung der Blutgerinnung. Die medizinisch bedeutungsvollste Nebenwirkung ist daher eine erhöhte Blutungsneigung. Diese spielt aber im Alltag kaum eine Rolle, da Blutungen bei kleineren Verletzungen oder die Monatsblutung bei Frauen zwar etwas verstärkt auftreten können, üblicherweise aber zu keinen Komplikationen führen.

Größere Verletzungen oder schwere Traumen (insbesonders Schädel-Hirntrauma) sollten unter ärztlicher Aufsicht versorgt werden. Bei Schädel-Hirntraumen (z. B. im Rahmen von Autounfällen oder Stürzen) sollte eine genaue neurologische Begutachtung erfolgen.

An weiteren VKA-Nebenwirkungen sind brüchige Nägel, reversibler Haarausfall (10 % der Patienten!), sowie Hautnekrosen (insbesonders zu Beginn der Therapie bei hochdosierter Initialdosis bei gleichzeitigem Mangel an Gerinnungsinhibitoren) bekannt.

Eine erhöhte Blutungsneigung aufgrund einer zu intensiven OAK-Therapie kann sich durch verstärkt auftretendes Nasen- und Zahnfleischbluten, Rot- bzw. Braunfärbung des Harnes, Schwarzfärbung des Stuhles, Erbrechen von Blut oder durch ausgedehnte Blutergüsse manifestieren. In diesen Fällen muss sofort ein Arzt aufgesucht werden. Dieser entscheidet dann, ob eine Therapiepause und bei VKA-Therapie eine Gabe von kleinen Mengen von Vitamin K ausreichen, um die Situation zu beherrschen.

Tumore im Bereich der Darmes oder der ableitenden Harnwege können sich erstmals unter einer OAK-Therapie durch Blutungen manifestieren. Liegt eine bedrohliche Blutung vor, so muss im Rahmen einer Spitalsaufnahme die Wirkung der OAK sofort durch die Infusion von Präparaten, die große Mengen von Blutgerinnungsfaktoren enthalten, aufgehoben werden. Es ist daher nicht sinnvoll, dass ein Patient unter VKA-Therapie zur akuten Behandlung von Blutungen Vitamin-K-Präparate einnimmt, da die Verabreichung dieser Medikamente erst nach 6–12 Stunden zu einem relevanten Anstieg der Konzentration der Gerinnungsfaktoren im Blut führt.

Die gefürchtetste Komplikation einer OAK-Therapie ist die tödliche Hirnblutung. Sie tritt sehr selten auf (0,1–0,5 % pro Jahr unter VKA-Therapie). Als Risikofaktoren sind eine besonders intensive Therapie (INR > 4,0), begleitende Erkrankungen wie Bluthochdruck, Arteriosklerose der Gehirngefäße, schwere Herzerkrankungen, Nierenversagen, bösartige Tumore sowie hohes Alter (> 75 Jahre) anzusehen. Liegen bei einem Patienten keine der oben genannten Risikofaktoren vor und ist die Therapie nicht sehr intensiv (INR 2,0–3,0), so ist das Risiko eine tödliche Hirnblutung zu erleiden im Vergleich zu unbehandelten Personen nur minimal erhöht. Als besonderer Risikofaktor für das Auftreten einer weiteren schwerwiegenden Blutungskomplikation, der Blutung im Magen-Darm-Bereich, gelten Blutungen in diesem Bereich, die schon vor Beginn der VKA-Therapie stattgefunden haben. Das Risiko für schwere Blutungskomplikationen ist zu Beginn der Therapie am höchsten und nimmt in weiterer Folge deutlich ab (erstes Monat 3 %, Rest des ersten Jahres 0,8 %, danach 0,3 % unter VKA-Therapie). An dieser Stelle sei nachdrücklich darauf hingewiesen, dass das Risiko des Auftretens schwerwiegender Komplikationen der OAK-Therapie durch das Beachten notwendiger Vorsichtsmaßnahmen wie z. B. regelmäßige INR (VKA-Therapie)- und Blutdruckkontrollen, regelmäßige Medikamenteneinnahme, Beachtung bestimmter Verhaltensregeln im Alltag (siehe weiter unten) deutlich reduziert werden kann.

Muss ein Patient, bei dem eine OAK-Therapie notwendig ist, seine Lebensumstände ändern?

Ein Patient, der OAK zu sich nimmt, sollte sich der Tatsache bewusst sein, dass er im Vergleich zu Unbehandelten und im Vergleich zu der Zeit, in der er noch nicht behandelt wurde, ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweist. Dies bedeutet, dass er Situationen vermeiden sollte, in denen er sich einem schwer kalkulierbaren Verletzungsrisiko aussetzt.

Im Alltag, aber besonders bei der Sportausübung, sollte der Patient Vorsicht walten lassen. Er soll besonders darauf achten, dass Schädeltraumen vermieden werden, da die Gehirnblutung die gefürchtetste Komplikation der erhöhten Blutungsneigung unter OAK-Therapie darstellt. Es ist daher zu empfehlen Sport in kalkulierbaren Bereichen auszuüben und, wenn möglich, den Kopf durch das Tragen eines Helmes zu schützen. Im Alltag sind einige Dinge zu beachten: kein Besteigen von ungesicherten Leitern, konsequentes Anschnallen bei Autofahrten, etc.

Der Genuss größerer Alkoholmengen führt zu Koordinationsstörungen mit erhöhter Verletzungs- bzw. Sturzgefahr und sollte deshalb vermieden werden. Reisen können problemlos durchgeführt werden. Patienten unter einer VKA-Therapie sollten beachten, dass bei Fernreisen Änderungen im Klima und in der Ernährung sowie die Zeitumstellung einen Einfluss auf die Einstellung mit VKA haben können. Ist ein längerer Auslandsaufenthalt geplant, sollte sichergestellt werden, dass auch im Ausland eher kurzfristigere INR-Kontrollen durchgeführt werden können.

Werden die genannten Vorsichtsmaßnahmen beachtet, kann der Patient ein völlig normales Leben führen.

Kann ein Patient unter OAK-Therapie Spritzen und Impfungen bekommen?

Die Verabreichung von Spritzen in die Venen (intravenös) oder unter die Haut (subcutan) sind jederzeit möglich. Injektionen in Muskel (intramuskulär) sind wegen der Gefahr einer Muskelblutung zu vermeiden. Impfungen können gegeben werden; es sollte das Impfserum allerdings nicht tief in den Muskel, sondern eher oberflächlich verabreicht werden.

Was ist zu beachten, wenn man neben OAK noch andere Medikamente einnimmt?

Es gibt Medikamente, die die OAK-Wirkung verstärken und solche, die diese verringern. Es ist daher genau darauf zu achten ob Medikamente, die zusätzlich zu einer Therapie mit OAK eingenommen werden, einen der genannten Effekte aufweisen.

Medikamente, die die Wirkung von VKA verstärken:

Bei folgenden Medikamenten ist zu beachten, dass eine Einnahme zu einer verstärkten Wirkung von VKA führt, somit auch zu einem Anstieg der INR und zu einer verstärkten Blutungsneigung.

Bestimmte Schmerzmittel: Ambene®, Rheumesser®, Parkemed®, Cox-2-Hemmer (Celebrex®)

Blutfettsenkende Medikamente: Lescol®, Sortis®, Pravachol®, Zocord®, Bezafibrat®

Schilddrüsenhormone: Euthyrox®, L-Thyroxin®, Thyrex®

Harnsäuresenkende Medikamente: Urosin®, Zyloric®, Purinol®, Gichtex®

Medikamente gegen Herzrhythmusstörungen: Sedacoron®

Testosteron/Anabolika: Andriol®, Testoviron®

Chemotherapeutika/Antibiotika: Sulfomethoxazol (Bactrim®), Metronidazol (Anaerobex®), Makrolidantibiotika (Klacid®)

Medikamente, die die Wirkung von VKA abschwächen:

Folgende Medikamente führen zu einer Abschwächung der Wirkung der VKA, begleitet von einem Absinken der INR und einer Steigerung der Thrombosegefahr.

Blutzuckersenkende Medikamente: Glucophage®, Orabet®, Metformin®

Antiepileptika: Carbamazepin (Tegretol®, Neurotop®), Phenytoin (Epanutin®, Epilan D®), Barbiturate (Maliasin®, Mysoline®)

Östrogene: orale Kontrazeptiva („Pille"), Hormonersatztherapie

Blutfettsenkende Medikamente: Quantalan®

Chemotherapeutika Antibiotika: Rifampicin (Rifoldin®, Eremfat®), Griseofulvin (Grisovin®)

Medikamente, die zusammen mit VKA nicht eingenommen werden sollten:

Medikamente, die die Funktion der Blutplättchen erheblich hemmen, sollten gemeinsam mit VKA nicht verabreicht werden (z. B. Aspirin®, Plavix®).

VKA führen über eine Hemmung des Plasmagerinnungssystems (Fibrinbildung) zu einer deutlich herabgesetzten Gerinnungsfähigkeit des Blutes. Wird die zweite wichtige Säule der Blutgerinnung, nämlich die Funktion der Blutplättchen, ebenfalls beeinträchtigt, so steigt die Blutungsneigung übermäßig stark an. Zu beachten ist, dass sich die durch eine Plättchenfunktionsstörung bedingte Hemmung des Blutstillungssystems in den INR-Werten nicht auswirkt.

Verbotene Schmerzmittel: alle Medikamente die Acetylsalicylsäure enthalten, wie z. B. Aspirin®, Aspro®, Alka-Seltzer®, Dolomo®, Thomapyrin®

Erlaubte Schmerzmittel: Tonopan®, Tramal®, Novalgin®, Mexalen®, Cox-2-Hemmer (Celebrex®); NSARD wie z. B. Voltaren® oder Seractil® können über einige Tage mit begleitender Magenschutztheapie eingenommen werden.

Muss zusätzlich zu VKA ein Medikament genommen werden, von dem bekannt ist, dass es die Wirkung der VKA beeinflusst, so ist es zu empfehlen das neue Medikament 5 Tage lang einzunehmen und danach die Auswirkung auf die INR zu untersuchen.

Die VKA-Dosis ist dann bei kurzfristigen Kontrollen auf die neue Situation anzupassen (Dosissteigerung oder Dosisreduktion). Es sind einige kurzfristige Kontrollen durchzuführen bis eine neue stabile Antikoagulation erreicht werden kann.

Wie ist eine OAK-Therapie zu beginnen?

Vor Therapiebeginn muss abgeklärt werden, ob der Patient durch die angestrebte Hemmung der Blutgerinnung nicht über das für die OAK-Therapie vertretbare Maß hinaus blutungsgefährdet ist. Besteht aus internistischer, neurologischer und eventuell auch augenärztlicher (Diabetes mellitus) Sicht kein Einwand gegen OAK, kann mit der Medikamenteneinnahme begonnen werden. Die Therapie mit VKA beginnt üblicherweise mit einer hohen Initialdosis, die in weiterer Folge in eine niedrigere Erhaltungsdosis übergeht. Das individuelle Ansprechen des Patienten auf VKA ist nicht vorhersehbar.

ÜBLICHES STANDARDVORGEHEN	
Marcoumar:	Sintrom:
1. Tag: 3 Tabletten	1. Tag: 2 Tabeltten
2. Tag: 2 Tabletten	2. Tag: 1 Tablette
3. Tag: 1 Tablette	3. Tag: ½ Tablette
4. Tag: ½ Tablette	

Danach Fortführung der Therapie je nach Ansprechen des Patienten, z. B. mit 3 × 1 und 4 × ½ Tablette pro Woche.

Die ganzen Tabletten sollten gleichmäßig über die gesamte Woche verteilt sein, z. B.:

Montag	1 Tablette
Dienstag	½ Tablette
Mittwoch	1 Tablette
Donnerstag	½ Tablette
Freitag	1 Tablette
Samstag und Sonntag	½ Tablette

Zu Beginn der Therapie sollte die INR alle ein bis zwei Tage bestimmt werden. Ist der therapeutische Bereich erreicht, genügen anfänglich zwei bis drei Messungen pro Woche mit entsprechender Dosisanpassung. Bei guter Einstellung können die Kontrollintervalle bis zu einer Frequenz von einmal pro Monat verlängert werden. Zu Beginn der Therapie ist allerdings zu beachten, dass einige Patienten auf Grund ihrer genetischen Veranlagung und/oder besonderer Umstände eine erhöhte Cumarinsensitivität aufweisen. Diese Patienten benötigen sowohl eine geringere Initialdosis als auch eine niedrigere Erhaltungsdosis. Beispiele für Situationen mit erhöhter Cumarinsensitivität: postoperative Phase, eingeschränkte Leberfunktion, schlechter Ernährungszustand, hohes Alter, chronische bzw. konsumierende Erkrankung.

Das unterschiedliche Ansprechen von Patienten kann zu sehr unterschiedlichen Wochendosen führen. Ein sehr geringes Ansprechen auf Cumarine kann zu einer sehr hohen Wochendosis von z. B. 2–3 Tabletten pro Tag führen, während ein sehr intensives Ansprechen auf Cumarine eine Wochendosis von z. B. 4 × ¼, 3 × 0 bedingen kann.

Bei Patienten, die ein zu geringes bis kein Ansprechen auf einen bestimmten Vitamin-K-Antagonisten zeigen, sollte auf ein anderes VKA-Präparat umgestellt werden,

z. B. auf das über die internationalen Apotheken zu beziehende Coumadin® (Warfarin).

Zu Beginn der Therapie mit VKA kann es auf Grund der unterschiedlichen biologischen Halbwertszeiten der am Blutgerinnungssystem beteiligten Aktivatoren und Inhibitoren zu einer vorübergehenden Aktivitätssteigerung kommen. Aus diesem Grund ist es angezeigt zu Beginn einer Therapie mit VKA parallel eine Therapie mit Heparin, welches eine sofortige und direkte Hemmung der Blutgerinnung bewirkt, durchzuführen. Üblicherweise wird diese Therapie mit niedermolekularem Heparin im Sinne einer „low dose"-Thromboembolieprophylaxe durchgeführt. Die Heparintherapie soll mindestens fünf Tage dauern und sollte solange durchgeführt werden, bis zwei INR-Messungen im therapeutischen Bereich liegen. Es gibt allerdings auch die Lehrmeinung, dass nach Ausschluss eines Protein C- und Protein S-Mangels auf eine begleitende Heparinisierung zu Beginn der VKA-Therapie verzichtet werden kann.

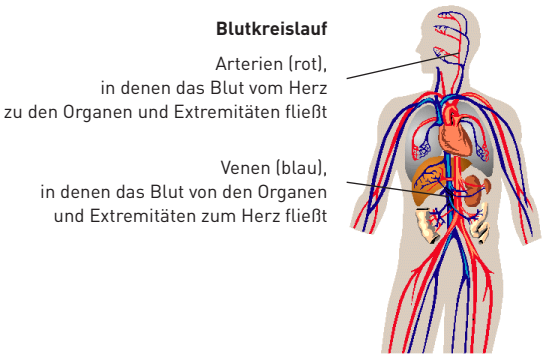
Steht der Patient zu Beginn der Therapie schon unter einer Vollheparinisierung (z. B. Herzklappenersatz oder akute tiefe Beinvenenthrombose), so wird diese solange durchgeführt, bis die INR-Messung im therapeutischen Bereich ist.

Dem Patienten ist zu Beginn der Therapie auch ein entsprechender Ausweis auszustellen, der die genauen persönlichen Daten, die Diagnose, die INR-Werte samt Therapievorschreibungen, das gegebene Medikament, die Blutgruppe, die empfohlene Therapiedauer und den therapeutischen Zielbereich enthält.

Bei welchen Erkrankungen wird eine Blutverdünnung mit OAK durchgeführt?

Der Kreislauf

Der menschliche Kreislauf besteht aus dem Herz (Pumpfunktion) und den Blutgefäßen (Transportfunktion). Das Herz besteht aus vier Hohlräumen (zwei Vorhöfe, zwei Kammern); der Kreislauf besteht aus zwei Strombahnen (Lungenstrombahn, Systemkreislauf). In der Lunge wird das Blut mit Sauerstoff angereichert. Das sauerstoffreiche Blut gelangt über die Lungenvenen in den linken Vorhof. Von dort wird es in die linke Kammer und anschließend über die Arterien zu den Organen und Geweben (Muskeln, Haut, Fettgewebe, Organe, ...) gepumpt, wo die Sauerstoffabgabe erfolgt.

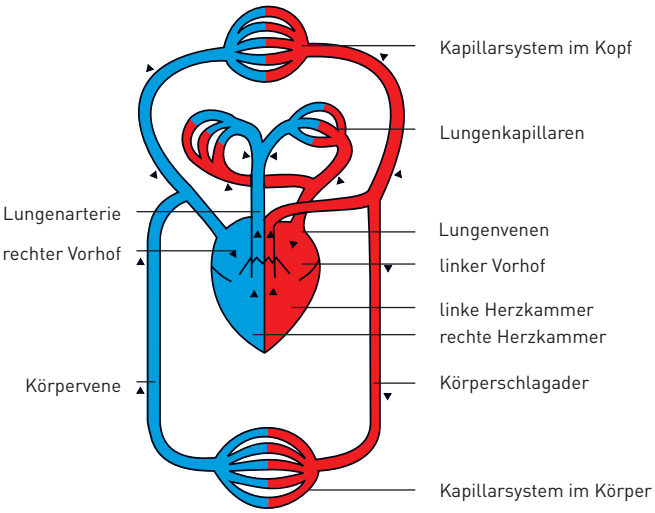


Im Anschluss fließt das sauerstoffarme Blut über die Venen in den rechten Vorhof. Von dort wird es in die rechte Kammer und in weiterer Folge über die Lungenarterien zur neuerlichen Sauerstoffanreicherung in die Lungenstrombahn gepumpt.

Tiefe Beinvenenthrombose und Lungeninfarkt

Das Blut aus den Geweben der unteren Extremitäten wird über die Beinvenen zum Herz zurücktransportiert. Diese Beinvenen haben zwei Strömungsgebiete. Das tiefe Beinvenensystem, mit Gefäßen die im Inneren der Extremität, umgeben von Muskulatur, verlaufen und das oberflächliche Venensystem, das im wesentlichen unter der Haut verläuft. Zeigt das unter der Haut verlaufende Venensystem Erweiterungen, so werden diese als „Krampfadern" bezeichnet. Sowohl im tiefen Venensystem als auch im oberflächlichen Venensystem kann es zu Thrombosen kommen.

Thrombosen im oberflächlichen Venensystem zeichnen sich dadurch aus, dass sie oft im Bereich von „Krampfadern" auftreten, gut unter der Haut tastbar, entzündlich gerötet, schmerzhaft und lokal begrenzt sind



(Venenentzündung, Thrombophlebitis). Sie sind in ihren Auswirkungen eher harmlos und bedürfen in den meisten Fällen, neben einer lokalen Behandlung und eventuell einer kurzfristigen Begleittherapie mit Heparin, keiner längerfristigen gerinnungshemmenden Therapie, z. B. mit OAK.

Es ist aber zu beachten, dass kurzfristig hintereinander, unter Umständen an unterschiedlichen Körperstellen, auftretende oberflächliche Venenthrombosen Begleiterscheinungen eines bösartigen Tumors sein können.

Thrombosen im Bereich der tiefen Beinvenen sind von wesentlich größerer klinischer Bedeutung. Im günstigsten Fall ist nur ein kurzes Stück der Unterschenkelvenen thrombotisch verschlossen, während es im ungünstigsten Fall es zu einer annähernd kompletten Thrombose sämtlicher Beinvenen kommen kann. Die Ursache für die Entstehung von Thrombosen in den tiefen Beinvenen ist eine Störung im komplexen Zusammenspiel zwischen Blutströmungsgeschwindigkeit, der Blutzusammensetzung und bestimmten Faktoren, die im Bereich der Venenwand lokalisiert sind. Im Gegensatz zu Thrombosen im Bereich der Arterien finden sich im Bereich der Venen im Rahmen von thrombotischen Verschlüssen keine sichtbaren Veränderungen der Venenwand.

Eine die Entstehung von Thrombosen fördernde Verlangsamung des Blutstroms in den tiefen Beinvenen findet sich bei langem Sitzen, bei Ruhigstellung der Beine im Rahmen von Gipsverbänden oder bei Operationen. Die Venenwand selbst, die normalerweise blutgerinnungshemmende Aktivitäten aufweist, kann diese Eigenschaften verlieren und thromboseförderndе Eigenschaften ausbilden, z. B. bei Infektionskrankheiten, im Rahmen von Operationen, insbesonders wenn an den Venen von außen manipuliert wird, oder bei bösartigen Erkrankungen.

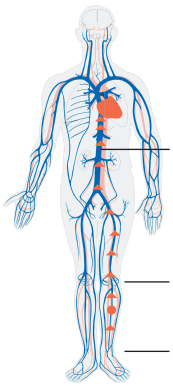
Auch die Zusammensetzung des Blutes kann für die Entstehung von Thrombosen von Bedeutung sein. So befinden sich im Blut verschiedene Eiweißstoffe mit blutgerinnungshemmenden Eigenschaften.

Liegt nun ein genetischer (erblicher) Mangel an derartigen Gerinnungshemmstoffen (Inhibitoren) vor, so kann es schon bei schwach wirksamen auslösenden Faktoren zum Auftreten von tiefen Beinvenenthrombosen kommen. Labortests, die der Abklärung einer genetischen oder erworbenen Disposition zu thromboembolischen Erkrankungen dienen, werden unter dem Begriff „Thrombophiliediagnostik“ zusammengefasst (siehe Seite 13).

Von den tiefen Beinvenenthrombosen können sich Teile ablösen, die dann mit dem Blutstrom über den rechten Vorhof und die rechte Herzkammer in die Lunge transportiert werden.

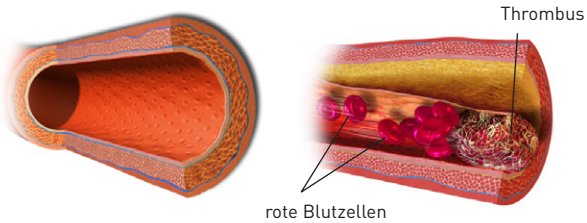
Dort können sie wichtige Gefäße verstopfen und einen Lungeninfarkt (Pulmonalembolie) verursachen. Da der Lungeninfarkt als Folgeerscheinung der tiefen Beinvenenthrombose auftritt, gelten für ihn im wesentlichen die gleichen therapeutischen Richtlinien wie für die tiefe Beinvenenthrombose.

Tiefe Venenthrombose



Querschnitt durch tiefe Beinvenen

normaler Blutfluss **durch Thrombus verstopfte Vene**



Vorhofflimmern

Das Herz besteht aus vier Hohlräumen (zwei Vorhöfe, zwei Kammern). Sowohl die Vorhöfe als auch die Kammern kontrahieren sich rhythmisch und akkordiert, sodass eine ordnungsgemäße Blutströmung gewährleistet wird.

Verschiedene Ursachen (z. B. Überbelastung und Überdehnung) können eine Störung der rhythmischen Kontraktion der Vorhöfe bewirken. Die häufigste Rhythmusstörung der Vorhöfe ist das sogenannte Vorhofflimmern. In diesem Fall finden keine rhythmischen Kontraktionen statt, sondern diese sind ungeordnet und ineffizient bei sehr hoher Frequenz (= Flimmern). Daraus resultieren geänderte Flussbedingungen, die das Risiko für eine Blutgerinnselbildung erhöhen.

Besonders gefürchtet ist die Ablösung eines Embolus von einem Gerinnsel im Bereich des linken Vorhofs, da dieser in weiterer Folge über die linke Kammer und über die Aorta in die Gehirngefäße gelangen und dort ein Gefäß verstopfen und so einen Gehirninfarkt (Schlaganfall) auslösen kann. Die Behandlung mit OAK kann die Bildung von Blutgerinnseln und deren Folgeerscheinung, wie z. B. die Verschleppung in andere Organe, verhindern.

Herzklappenveränderungen, künstliche Herzklappen

Das menschliche Herz besitzt vier Herzklappen, die von ihrer Funktion her als Rückschlagklappen funktionieren. Diese Klappen befinden sich zwischen den Vorhöfen und den Kammern (Mitralklappe bzw. Tricuspidalklappe) sowie an den Austrittsstellen der großen Gefäße aus den Herzkammern (Aortenklappe, Pulmonalklappe).

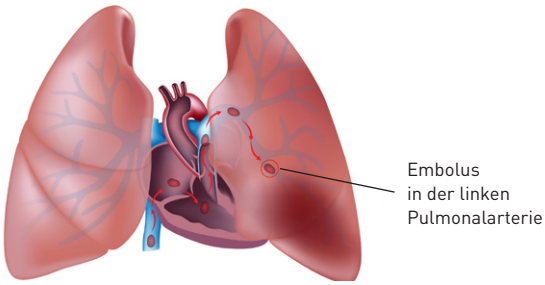
Im Zuge verschiedener infektiöser (z. B. rheumatisches Fieber nach Streptokokkeninfekt) oder nicht infektiöser (Autoimmun-)Erkrankungen kann es zu einer Entzündung der Herzinnenwand (Endokartitis) kommen. Im Rahmen dieser Entzündung können auch die Herzklappen betroffen sein. Die entzündlichen Veränderungen an den Herzklappen können dazu führen, dass diese ihre volle Funktionstüchtigkeit verlieren. Dieser Funktionsverlust kann entweder durch eine Verengung (Stenose) im Bereich der Herzklappen oder durch eine Zerstörung der Klappen und einen daraus resultierenden Blutrückfluss (Insuffizienz) bedingt sein. Klappenverengungen können durch Verwachsungen der Klappenanteile entstehen; das Auftreten eines Rückflusses kann durch eine entzündungsbedingte Auflösung von Teilen der Herzklappen bedingt sein.

Diese Veränderungen begünstigen die Ausbildung von Blutgerinnseln im Bereich der betroffenen Herzklappen. Sie können daher Grund für die Einleitung einer OAK-Therapie sein.

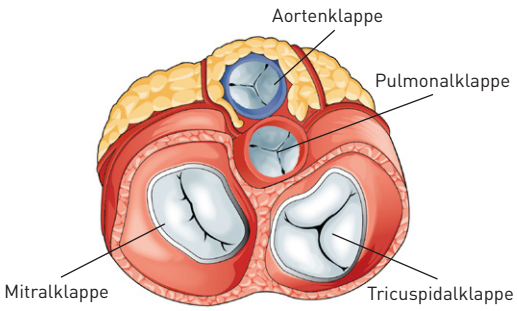
Eine Klappenfehlfunktion, die auch angeboren sein kann, kann zu einer Überbeanspruchung des Herzmuskels führen. In diesen Fällen besteht die Möglichkeit die erkrankten Herzklappen durch künstliche Herzklappen zu ersetzen. Zum Herzklappenersatz stehen biologische und mechanische Herzklappen zur Verfügung.

Biologische Herzklappen sind Schweineherzklappen, die durch spezielle chemische Verfahren aufbereitet werden

Pulmonalembolie, Lungeninfarkt



Herz



und sich so zum Einsatz als Herzklappenersatz für den Menschen eignen. Sie wirken nicht dauerhaft als Fremdkörper, eine OAK-Therapie ist unter bestimmten Umständen (S. 28) in den ersten drei Monaten nach dem Herzklappenersatz notwendig.

Mechanische Herzklappen werden aus Kunststoff (früher auch aus Metall) hergestellt und besitzen daher eine nahezu unbegrenzte Haltbarkeit. Sowohl Klappen mit Flügeln als auch Klappen mit Kippscheiben führen als Fremdkörper zu einer erhöhten Gerinnungsneigung im Bereich der mechanischen Teile mit der Gefahr einer Öffnungs- bzw. Schließunfähigkeit im Falle der Ausbildung von Blutgerinnseln im Klappenbereich.

Neben der lokalen Funktionseinschränkung der Herzklappen durch Thrombosen ist besonders die Verschleppung von Teilen von Blutgerinnseln (Embolie) in die Blutbahn gefürchtet. Diese Embolien können in die Gerhirnstrombahn gelangen und dort einen Schlaganfall (Insult) verursachen. Aus diesem Grund werden Träger von mechanischen Herzklappen lebenslang mit OAK behandelt.

Herzinfarkt, Herzwandaneurysma, eingeschränkte Pumpleistung des Herzens

Der Herzmuskel wird von arteriellen Blutgefäßen, die von der Hauptschlagader (Aorta) abgehen, mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt. Diese Blutgefäße werden als Herzkranzgefäße (Coronargefäße) bezeichnet. Wird ein Herzkranzgefäß durch eine Thrombose verlegt, so stirbt jener Teil des Herzmuskels ab, der von dem betroffenen Blutgefäß versorgt wird (= Herzinfarkt).

Generell kann gesagt werden, dass Thrombosen im Bereich der Arterien ihre Ursache primär in Veränderungen der Gefäßwand haben. Im Rahmen der Erkrankung Arteriosklerose (Gefäßverkalkung) kommt es zu herdförmigen Einlagerungen von Cholesterin, Fett und Kalk in die Arterienwand. Dies führt zu einer Einengung der Innenweite des betroffenen Gefäßes, verbunden mit einer Verminderung des Blutflusses und einer Störung der Sauerstoffversorgung des von der erkrankten Arterie versorgten Gewebes. Sind die den Herzmuskel versorgenden Gefäße betroffen, so kommt es bei körperlicher Anstrengung zu belastungsabhängigen Schmerzen im Brustbereich (Angina Pectoris). Die erwähnten herdförmigen Gefäßwandeinlagerungen können auch aufplatzen und dabei die Innenauskleidung der Gefäßwand (Endothel) zerstören. Dies führt dazu, dass der Blutstrom mit Strukturen in Kontakt kommt, die die Blutgerinnung auslösen. Es kommt in erster Linie zur Anlagerung von Blutplättchen (Thrombozyten).

Thrombozytenablagerung über einem aufgeplatzten Arterioskleroseherd

Diese Thrombozyten-Gerinnsel können so groß werden, dass sie einen kompletten Gefäßverschluss verursachen (z. B. Herzinfarkt, Gehirnschlag). Aus diesem Grund werden zur Behandlung von arteriellen Thrombosen in erster Linie Thrombozytenaggregationshemmer (Aspirin®, Plavix®) eingesetzt.

Während OAK in der Therapie und Vorbeugung arterieller Thrombosen von untergeordneter Bedeutung sind, ist die Behandlung mit diesen Medikamenten bei der Therapie von möglichen Folgezuständen nach Herzinfarkt von besonderer Wichtigkeit. Im Zuge eines Herzinfarktes gehen mehr oder weniger große Anteile des Herzmuskels zu Grunde. Ist von dem Herzinfarkt auch die Innenwand, insbesonders der linken Herzkammer betroffen, so kann sich über dem geschädigten Areal ein Blutgerinnsel bilden. Im Anschluss an einen Herzinfarkt, bei dem ein größerer Anteil des Herzmuskels im Bereich der linken Kammer beschädigt wurde, kann sich bedingt durch die infarktbedingte Wandschwäche eine Ausstülpung (Aneurysma) der Herzwand bilden. Im Bereich dieses Aneurysmas bestehen abnormale Strömungsverhältnisse für das Blut und es kann hier zur Bildung eines wandständigen Blutgerinnsels kommen.

Ferner können sich Blutgerinnsel im Bereich der linken Herzkammer bilden, wenn nach einem Herzinfarkt oder nach einer anderen Herzmuskelerkrankung, die Pumpleistung des Herzens deutlich eingeschränkt ist (Aus-

wurffraktion < 30 %) und dadurch abnorme Strömungsverhältnisse entstehen.

In den genannten Fällen ist eine blutverdünnende Theraphie mit OAK angezeigt, um das Auftreten bzw. Weiterwachsen von wandständigen Blutgerinnseln zu verhindern. Frische Gerinnselanteile neigen besonders zur Ablösung und Verschleppung in andere Strömungsbereiche mit oft dramatischen Folgen (Herz → Gehirn → Gehirnschlag). Die OAK-Therapie kann diese Folgen effektiv verhindern.

Arterielle Embolie

In seltenen Fällen tritt die Verstopfungen einer Arterie (z. B. Extremitäten, Gehirn) durch einen Embolus auf. Derartige Ereignisse sind oft dramatisch, da sie zum Verlust von Teilen einer Extremität oder zu einem Gehirnschlag führen können. Die Herkunft des Embolus, also der Ort der Thrombose, lässt sich nicht in allen Fällen feststellen. VKA werden zur Vermeidung weiterer Embolien eingesetzt.

Venenbypass der Beinarterien

Im Verlauf der Arterioskleroseerkrankung (Gefäßverkalkung) bilden sich an verschiedenen Arterien im Organismus Cholesterin-, Fett- und Kalkablagerungen in der Gefäßwand. Diese Ablagerungen führen zu einer Einengung der Strombahn und einer Unterversorgung der von dem erkrankten Gefäß versorgten Gewebe. Sind die Beinarterien betroffen, führt die verminderte Sauerstoffzufuhr zur Muskulatur zu belastungsabhängigen Schmerzen, insbesonders im Bereich der Wadenmuskulatur (Claudicatio Intermittens, Schaufensterkrankheit).

Im Bereich der erwähnten Ablagerungen kann es zu entzündlichen Reaktionen kommen, die bis zur Zerstörung der Gefäßinnenwand führen können. Bricht dann die Gefäßinnenwand auf, lagern sich Blutplättchen an und es entsteht eine Thrombose innerhalb des Gefäßes, die bis zum Verschluss führen kann. Derartig massiv veränderte, durch Thrombosen teilweise verlegte Arterien können chirurgisch behandelt werden. Man entnimmt dem Patienten Beinvenen, die für einen ordnungsgemäßen Blutrückfluss aus dem Bereich der unteren Extremitäten nicht unbedingt notwendig sind. Diese Venen werden nun vor bzw. nach dem hochgradig verengten bzw. verschlossenen Teil der Arterie mit dieser verbunden. Auf diese Weise wird eine Umgehung der Strömungsbehinderungen angelegt (= Bypass). Es konnte gezeigt werden, dass derartige Venenbypässe an den unteren Extremitäten wesentlich länger funktionstüchtig bleiben, wenn der Patient mit OAK oder mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt wird.

Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom

Das Immunsystem kann als Fehlreaktion Abwehrstoffe (Antikörper) gegen körpereigene Strukturen (Phospholipide) produzieren. Da diese Antikörper (AK) häufig im Rahmen von Autoimmunerkrankungen vorkommen (z. B. Lupus erythematodes) werden sie auch Lupus-AK genannt. Diese AK können aber auch ohne eine definierte Autoimmunerkrankung (z. B. nach Virusinfekten oder nach Schwangerschaften) auftreten. Mit der Bildung derartiger AK geht auch manchmal eine erhöhte Thromboseneigung einher. Zur Thrombosevermeidung werden VKA eingesetzt. Die genauen Zusammenhänge zwischen diesen AK und der Thromboseentstehung ist noch nicht im Detail erforscht. Die Thrombosen können sowohl im Bereich der Arterien als auch in Venen vorkommen.

Wie lange und mit welcher Intensität wird die Therapie mit OAK bei unterschiedlichen Erkrankungen durchgeführt?

Bezüglich der Therapiedauer gibt es für häufige Indikationen (tiefe Beinvenenthrombose, Pulmonalembolie, Vorhofflimmern, Herzklappen) anerkannte Richtlinien, für seltenere Indikationen ist der Evidenzgrad geringer.

Das Rezidivrisiko bei einem thromboembolischen Ersteignis ist innerhalb der ersten drei bis sechs Monate am größten und flacht dann ab. Solange eine orale Antikoagulanzientherapie durchgeführt wird, ist das Rezidivrisiko stets niedriger als ohne Therapie, allerdings besteht gleichzeitig ein erhöhtes Blutungsrisiko. Vor diesem Hintergrund wird allgemein eine Therapiedauer von drei bis sechs Monaten empfohlen; eine Therapiedauer von 1 bis 1,5 Monaten hat ein sehr hohes Risiko einer neuerlichen Thrombosebildung und gilt als zu kurz, eine Therapiedauer von über sechs Monaten wird meist nur empfohlen, wenn der auslösende Risikofaktor weiter besteht. In jedem Fall ist die Entscheidung über die Therapiedauer individuell zu treffen. Im Zweifel sprechen für eine eventuelle Langzeitantikoagulation folgende Faktoren:

_Männliches Geschlecht
_Mittelgradiges bis schweres postthrombotisches Syndrom
_Dyspnoe
_Erhöhte D-Dimer-Konzentration

Tiefe Venenthrombose und Lungeninfarkt[2]

Zur Behandlung sind VKA (INR 2,0–3,0) und DOAK geeignet.

_Patienten mit tiefer Unterschenkelthrombose (ohne auslösendes Ereignis und ohne Beteiligung der Kniekehlenvene [Vena poplitea]) sollten für maximal 3 Monate antikoaguliert werden.
_Patienten mit tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie, bei denen die auslösende Ursache bekannt und nicht mehr gegeben ist (Operationen, Liegegips u. a.), sollten für 3 Monate antikoaguliert werden.
_Patienten mit proximaler tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie ohne erkennbares auslösendes Ereignis sollten unter individueller Berücksichtigung des Blutungsrisikos langfristig antikoaguliert werden.

Tiefe Venenthrombose und Pulmonalembolie bei Hormontherapie und Tumoren

Zur Behandlung sind VKA (INR 2,0–3,0) und DOAK geeignet.

_Nach Beendigung der Hormontherapie Antikoagulation für 3 Monate. Falls eine Beendigung der Hormontherapie nicht indiziert ist, Antikoagulation solange die Therapie durchgeführt wird.
_Bei soliden Tumoren Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin für 6 Monate, dann ev. Umstellung auf VKA (INR 2,0–3,0); bei Rezidiv trotz korrekter INR-Einstellung Erhöhung der INR auf etwa 3,5.

Vorhofflimmern

Zur Behandlung sind VKA (INR 2,0–3,0) und DOAK geeignet. Es ist eine Dauerantikoagulation durchzuführen.

Welcher Medikamentengruppe der Vorzug zu geben ist, ist zurzeit nicht klar entschieden. Die DOAK sind zum Teil besser wirksam als VKA, allerdings nur marginal. Bei den durchgeführten Vergleichsuntersuchungen besteht zudem das Problem, dass nicht alle VKA-Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum richtig eingestellt waren (im therapeutischen Bereich lagen) und selbst bei korrekter Einstellung zum Kontrollzeitpunkt nichts Genaues über den Einstellungsverlauf zwischen den Kontrollen gesagt werden kann. Jedenfalls zeigen einzelne Studien die Tendenz, dass die VKA umso besser abschneiden, je mehr Patienten bei den Kontrollen im therapeutischen INR-Bereich lagen.

Kardioversion

Kardioversionspatienten sollten mindestens 3 Wochen vor bis 4 Wochen nach Wiederherstellung des normalen Herzrhythmus mit VKA (INR 2,5) behandelt werden.

Herzklappen[3]

Für die Antikoagulation sind VKA und Aggregationshemmer geeignet. DOAK sind zurzeit für diese Indikation nicht zugelassen.

Biologische Herzklappen

Aortenklappe: Dauertherapie mit 75–100 mg Aspirin tgl.; die zusätzliche Gabe von VKA (INR 2–3) in den ersten 3 Monaten wird widersprüchlich diskutiert.

Falls ein Risikofaktor* besteht, initiale Antikoagulation mit VKA (INR 2,5–3,5) und Aspirin 75–100 mg tgl. gefolgt von einer Dauerantikoagulation mit VKA (INR 2–3) und 75-100 mg Aspirin tgl.

Mitralklappe: Dauertherapie mit 75–100 mg Aspirin tgl.; zusätzlich sind VKA (INR 2–3) in den ersten 3 Monaten zu verabreichen.

Falls ein Risikofaktor* besteht, VKA (INR: 2,5–3,5) und 75–100 mg Aspirin tgl. als Dauertherapie.

---

[2] Thromb Haemost 2012;10:698-702

[3] Circulation 2009;119:1034-1048

Mechanische Herzklappen

Aortenklappe:

_Für Klappen mit niedriger und mittlerer Thrombogenität (St. Jude Medical, On-X, Carbomedics, Medtronic Hall, Bjork-Shiley u. a.) VKA (INR 2–3) und optional 75–100 mg Aspirin tgl.; bei Bestehen eines Risikofaktors*: VKA (INR 2,5–3,5) und 75–100 mg Aspirin tgl.
_Für Klappen mit hoher Thrombogenität (Lillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards): VKA (INR 2,5–3,5) und 75–100 mg Aspirin tgl.

Mitralklappe (mit und ohne Risikofaktor*): Dauertherapie mit VKA (INR 2,5–3,5) und Aspirin 75–100 mg tgl.

Rheumatische Herzklappenerkrankung

Bei rheumatischer Mitralklappenerkrankung mit normalem Sinusrhythmus und einem Durchmesser des linken Vorhofs < 55 mm wird keine Antikoagulation empfohlen.

Bei einem linken Vorhofdurchmesser > 55 mm, bei einem Thrombus im linken Vorhof, bei Vorhofflimmern oder einer vorausgegangenen Embolie werden VKA (INR 2–3) empfohlen.

Arterielle Embolie

Patienten nach arterieller Embolektomie können mit VKA (INR etwa 2–3) behandelt werden.

Herzinfarkt

Der Zusatz von VKA zu Aggregationshemmern nach Herzinfarkt wird wegen des erhöhten Blutungsrisikos heute eher kritisch gesehen. Falls VKA verabreicht werden sollte die INR 2,5 betragen.

Was ist zu tun, wenn der INR-Wert bei einer VKA-Therapie außerhalb des therapeutischen Bereiches liegt?

INR oberhalb des therapeutischen Bereichs → Gefahr Blutung

Geringgradige Erhöhung der INR:
keine Änderung; z. B. Zielbereich 2,0–3,0; aktuelle INR 3,1 → unveränderte Therapie

INR > oberer therapeutischer Bereich < 5,0:
zeigt der Patient keine Anzeichen einer Blutung (z. B. Rotfärbung des Harnes, Schwarzfärbung des Stuhles, Nasenbluten, Hämatome) → Therapiepause → danach Reduktion der Wochendosis → kurzfristige Kontrolle

Beispiel 1:
Zielbereich 2,0–3,0; aktuelle INR: 3,5
alte Dosierung 2 × 1, 5 × ½
neuer Dosierungsvorschlag: Marcoumar® 1 Tag Pause (- 1), danach 6 × ½, 1 × 1;
Sintrom® 1 Tag ½ (- ½), danach 6 × ½, 1 × 1;
Kontrolle in einer Woche

Beispiel 2:
Zielbereich 2,0–3,0; aktuelle INR: 4,0
alte Dosierung 7 × ½
neuer Dosierungsvorschlag: Marcoumar® 2 Tage Pause (- 1), danach 2 × ¼, 5 × ½;
Sintrom® 2 Tage ¼ (- ½); danach 2 × ¼, 5 × ½;
Kontrolle in einer Woche

INR 5,0–7,0:
zeigt der Patient keine Anzeichen einer Blutung (siehe oben) → Marcoumar® 2 Tage Therapiepause (0, 0), Sintrom® 1 Tag Therapiepause (0) → danach INR-Kontrolle. Ist bei der Kontrolle die INR > 5,0 → weitere Pause Marcoumar® (0, 0), Sintrom® (0, ¼) → danach Kontrolle und Weiterführung der Therapie mit reduzierter Wochendosis.

INR > 7,0:
zeigt der Patient keine Anzeichen einer Blutung (siehe oben) → Therapiepause → Gabe von 4–6 mg Vitamin K (per os) → kurzfristige Kontrollen bis INR im

* Vorhofflimmern, linksventrikuläre Dysfunktion, Dilatation des linken Vorhofs, vorausgegangene Thromboembolie, spontaner Echokontrast, Hyperkoagulabilität

therapeutischen Bereich → Neueinstellung mit geringerer Wochendosis.

Ist die Blutgerinnung therapiebedingt so stark gehemmt, dass kein INR-Wert messbar ist, muss der Patient unverzüglich in ein Krankenhaus eingewiesen werden.

Änderungen der Sintrom-Dosierung wirken sich wesentlich rascher auf das Ausmaß der Antikoagulation (= INR-Wert) aus als Änderungen der Marcoumar-Dosierung.

Kommt es zu einer oben beschriebenen Entgleisung des Patienten, muss versucht werden, die Ursache dafür zu finden. Häufige Ursachen sind z. B. andere Erkrankungen (insbesondere Leber), exzessiver Alkoholmissbrauch bei bestehendem Leberschaden, Einnahme neuer Medikamente, Absetzen alter Medikamente.

Patienten mit deutlich erhöhten INR-Werten sollte geraten werden, im Alltag besondere Vorsicht walten zu lassen und insbesondere Schädeltraumen zu vermeiden. Ferner sollten sie Verfärbungen des Harnes (rot) oder des Stuhles (schwarz) unverzüglich dem Arzt melden.

Treten bei Patient unter oraler Antikoagulanzientherapie relevante Blutungen auf, sollten sie unverzüglich ein Krankenhaus aufsuchen.

INR unterhalb des therapeutischen Bereichs → Gefahr Thrombose

Zu niedrige INR-Werte werden durch zusätzliche Einmalgaben des Medikaments bzw. durch Erhöhung der Wochendosis korrigiert.

Beispiel 1:
INR-Zielbereich 2,0–3,0; aktuelle INR: 1,9; keine Änderungen

Beispiel 2:
INR-Zielbereich 2,0–3,0; aktuelle INR: 1,8
alte Dosierung 5 × ½, 2 × ¼
einmalige zusätzliche Gabe ½ Tablette Marcoumar®
(+ ½), bzw. ¼ Tablette Sintrom® (+ ¼),
danach alte Dosierung weiterführen.

Beispiel 3:
INR-Zielbereich 2,0–3,0; aktuelle INR: 1,6
alte Dosierung täglich ½,
einmalige zusätzliche Gabe von 1 Tablette Marcoumar®
(+ 1), bzw. ½ Tablette Sintrom® (+ ½),
danach neue Dosierung 2 × 1, 5 × ½

Patienten mit besonders hohem Thrombose- bzw. Embolierisiko z. B. künstliche Herzklappen in Mitralposition, Vorhofflimmern mit Insultanamnese, rezentes (< 3 Monate) thromboembolisches Ereignis, sollten in der Zeit, in der die INR nicht im therapeutischen Bereich ist, eine Heparin-Prophylaxe erhalten.

Was ist bei chirurgischen Eingriffen unter einer OAK-Therapie zu beachten?

Die folgenden Empfehlungen betreffen die Aufgaben des niedergelassenen Bereichs (außerhalb des Spitals) und umfassen daher nicht die Zeiträume unmittelbar vor (präoperativ) und nach einer Operation (postoperativ).

Bei kleineren operativen Eingriffen ohne relevantes Blutungsrisiko (z. B. Zahnextraktionen, Wurzelbehandlungen, kleinere Eingriffe an der Haut) ist eine Unterbrechung der OAK-Therapie nicht notwendig. Die Intensität der Antikoagulation kann im Falle einer VKA-Therapie vorübergehend durch eine Dosisreduktion an den unteren Grenzbereich des für den Patienten festgelegten therapeutischen Bereichs abgesenkt werden.

Bei größeren chirurgischen Eingriffen muss die OAK-Therapie unterbrochen werden. Dies gilt vor allem für Operationen im Bereich des Brustkorbes (Herz, Lunge), des Bauchraumes sowie für gynäkologische und urologische Eingriffe. In anderen Fachgebieten (Augenchirurgie, HNO, Orthopädie) ist eine Rücksprache mit dem Krankenhaus angezeigt. Bei Entnahmen von Gewebeproben (Biopsien; z. B. Leber, Niere, Lunge, Prostata, Endoskopie) muss die OAK-Therapie ebenfalls unterbrochen werden, weil hier keine lokale Blutstillung durch den Arzt möglich ist.

Die Marcoumar®-Therapie wird 6 Tage vor der Operation abgesetzt. Nach 3 Tagen erfolgt eine INR-Kontrolle. Ist die INR dann schon < 2,0 sind keine weiteren Aktivitäten notwendig. Ist die INR > 2,0 müssen weitere tägliche INR-Kontrollen durchgeführt werden bis die INR < 2,0 ist. Am Tag vor der Operation sollte noch einmal ein PTZ-Wert erhoben werden. Ist dieser nicht im Normalbereich, erhält der Patient etwa 6–10 mg Vitamin K oral (Trinkkapseln, sog. Mischmizellen).

Die Sintrom®-Therapie wird 3 Tage vor der Operation abgesetzt. Am Tag vor der Operation wird eine PTZ-Bestimmung durchgeführt. Ist diese nicht im Normalbereich, erhält der Patient 6–10 mg Vitamin K oral (Trinkkapseln, sog. Mischmizellen).

Man unterscheidet zwischen Patienten, die in der Phase, in der die Wirkung der OAK-Therapie nach Absetzen nicht gegeben ist, ein niedriges Risiko haben eine neuerliche Thrombose oder Embolie zu erleiden und Patienten, bei denen das Risiko deutlich erhöht ist. Patienten mit geringem Risiko können über kürzere Zeiträume (wenige Tage) vor einer Operation ohne medikamentösen Thromboseschutz auskommen.

Ein geringes Thrombose/Embolierisiko liegt vor z. B. bei Patienten mit tiefer Venenthrombose oder Lungeninfarkt, bei denen dieses Ereignis schon länger als 3 Monate her ist.

Es gibt aber auch Patienten, die in der Phase, in der die Wirkung der OAK-Therapie nicht gegeben ist, ein hohes Risiko haben eine neuerliche Thrombose oder Embolie zu erleiden. Ein erhöhtes Thrombose/Embolierisiko liegt vor z. B. bei Patienten, die innerhalb der letzten 3 Monate eine Thrombose/Embolie erlitten haben sowie bei Patienten mit künstlichen Herzklappen.

Patienten mit künstlichen Herzklappen sind dann besonders gefährdet, wenn sich die Prothesen in Mitral- oder Aortenposition befinden und einer der folgenden Risikofaktoren vorhanden ist: Vorhofflimmern, eingeschränkte Pumpleistung der linken Herzkammer oder Alter > 70 Jahre; ferner bei Doppelklappenersatz oder Kugelklappenprothese; Patienten mit Mitral- oder Aortenklappenersatz ohne zusätzlichen Risikofaktor und neuen Prothesentypen haben kein erhöhtes Risiko, bei kurzzeitigem Aussetzen der VKA-Therapie eine Thrombose zu erleiden.

Bei den Risiko-Patienten muss nach Absetzen der VKA-Therapie täglich eine INR-Kontrolle durchgeführt werden. Verlässt der INR-Wert des Patienten den therapeutischen Zielbereich, muss ein Thromboseschutz mit Heparin begonnen werden. Die Umstellung auf Heparin erfolgt deshalb, weil Heparin aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit gut zu steuern ist.

Die Art der Behandlung mit Heparin ist mit dem Krankenhaus, in dem die Operation durchgeführt wird, abzusprechen.

Was ist bei Eingriffen im Zahnbereich bei Patienten unter einer OAK-Therapie zu beachten?

Kleinere Eingriffe können ohne Änderung der OAK-Therapie durchgeführt werden. Bei Eingriffen mit erhöhtem Blutungsrisiko (z. B. Extraktion mehrerer Zähne, Eingriffe mit größeren Wundflächen) kann eine VKA-Therapie nach den oben beschriebenen Richtlinien unterbrochen werden. Sollte es bei Patienten unter OAK-Therapie im Zahnbereich zu Blutungen kommen, sind Mundspülungen mit Fibrinolysehemmstoffen wie Tranexamsäure oder Epsilonaminocapronsäure indiziert.

Was ist beim Absetzen einer OAK-Therapie zu beachten?

Vor dem Absetzen der OAK-Therapie (z. B. nach tiefer Venenthrombose oder Lungeninfarkt) bewährt es sich mit dem Patienten ein Gespräch mit einer Bewertung der zukünftigen Situation zu führen. War das klinische Ereignis, das zur OAK-Therapie geführt hat, für den Patienten besonders traumatisierend, so findet sich oft eine Situation, in der der Patient eher eine Fortsetzung der Therapie über den vorgesehenen Zeitraum hinaus wünscht.

In diesem Fall sollte mit dem Patienten eine Abwägung der wesentlichen Therapierisiken, in erster Linie der Blutung, und der Gefahr des Wiederauftretens einer Thrombose nach dem Absetzen der Therapie erfolgen.

Was das Absetzen von VKA anbelangt, so gibt es im wesentlichen zwei Lehrmeinungen. Einerseits kann der Standpunkt vertreten werden die Therapie abrupt abzusetzen, andererseits gibt es biochemische Daten, deren klinische Relevanz allerdings unklar ist, dass es bei abruptem Absetzen der Therapie zu einer passageren überschießenden Aktivitätssteigerung der Blutgerinnung kommen kann. Die zuletzt genannte Argumentationslinie würde nahe legen, die Therapie im Sinne eines Ausschleichens zu beenden.

In diesen Fällen kann folgendes Vorgehen gewählt werden: eine Woche lang Verabreichung der halben Wochendosis, und in der letzten Therapiewoche Verabreichung eines Viertels der Wochendosis und danach keine weitere Verabreichung von VKA mehr.

Wenn im Anschluss an das Absetzen der Therapie keine operativen Eingriffe geplant sind, so kann auf die Laboruntersuchungen zur Überprüfung der Normalisierung der

Blutgerinnung verzichtet werden. Ist aber das Absetzen der VKA-Therapie im Vorfeld eines operativen Eingriffs geschehen, so ist die Normalisierung der Blutgerinnung durch eine PTZ-Bestimmung zu dokumentieren.

Gibt es die Möglichkeit der INR-Messung und Therapieeinstellung durch geschulte Patienten?

Ähnlich der selbständigen Blutzuckermessung bei Diabetikern gibt es auch die Möglichkeit der INR-Bestimmung durch den Patienten.

Die Messung erfolgt mittels eines einfach durchzuführenden Streifentests. Voraussetzung für die Selbstmessung und therapeutische Selbsteinstellung mit VKA ist allerdings eine genaue Schulung der Patienten.

Bei Interesse wenden Sie sich bitte an die Österreichische Arbeitsgruppe zur Selbstkontrolle der oralen Antikoagulation (www.oeasa.at), die in allen Bundesländern über entsprechende Schulungseinheiten verfügt.

Wien:

Karl Landsteiner-Institut für klinische Thromboseforschung
Wiener Privatklinik
Schulungsteam/Ansprechpartner:
Univ.-Prof. Dr. Sabine Eichinger,
Univ.-Prof. Dr. Paul Kyrle
Adresse: Wiener Privatklinik,
Lazarettgasse 25, 1. Stock, 1090 Wien
Anmeldung: Mo.–Do. bei Frau Krösen
Telefon: +43 664 5618567

Krankenhaus Hietzing
mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel
Institut für Labormedizin mit Serologie
und Infektionsdiagnostik
Schulungsteam/Ansprechpartner:
Dr. Rene Hauer
rene.hauer@wienkav.at
MTA Monika Aumüller
monika.aumueller@wienkav.at
Adresse: Wolkersbergenstraße 1, 1130 Wien
Anmeldung: Frau Gallina, +43 1 80110-2791
irene.gallina-menyhart@wienkav.at

Niederösterreich:

Landesklinikum Mistelbach-Gänserndorf
Institut für medizinische
und chemische Labordiagnostik
Schulungsteam/Ansprechpartner:
Dr. Bernhard Fritz
bernhard.fritz@mistelbach.lknoe.at
Prim. Dr. Harald Rubey
harald.rubey@mistelbach.lknoe.at
Adresse: Liechtensteinstr. 67, 2130 Mistelbach
Telefon: +43 2572 9004-11511, +43 2572 9004-6020
Web: www.mistelbach.lknoe.at

Schulungszentrum Altenmarkt
Schulungsteam/Ansprechpartner:
Dr. Paul Pinter, MTD Annik Gruber
schulung@pinternist.at
Adresse: Gartengasse 155 , 2571 Altenmarkt
Bezirk Baden/NÖ
Anmeldung: Fr. Gruber
Telefon: +43 676 833215003
Web: www.pinternist.at

Sonderkrankenanstalt-Rehabilitationszentrum Felbring
Schulungsteam/Ansprechpartner:
Dr. Jakob Wurmbäck
jakob.wurmbaeck@pensionsversicherung.at
Adresse: Felbring 71, 2723 Muthmannsdorf
Telefon: +43 2638 88281-6156
Web: www.ska-felbring.at

Sonderkrankenanstalt-Rehabilitationszentrum Hochegg
Schulungsteam/Ansprechpartner:
Dr. Siebenkittl Petra
petra.siebenkittl@pva.sozvers.at
Adresse: F. Hillegeiststr. 2, 2840 Grimmenstein
Telefon: +43 2644 6010-42224

Rehabilitationszentrum Engelsbad
Schulungsteam/Ansprechpartner:
Prim. Dr. Alexander Fellmann-Bauer,
MTA Gabriele Fabiankowitsch
gabriele.fabiankowitsch@bva.at
Adresse: Weilburgstr. 7–9, 2500 Baden
Telefon: +43 2252 84571-81788

Landesklinikum Amstetten
Interne Abteilung
Schulungsteam/Ansprechpartner:
OA Dr. Juliane Zechberger,
DGKS Maria Bruckner
maria.bruckner@amstetten.lknoe.at
Adresse: Krankenhausstr. 21, 3300 Amstetten
Telefon: +43 7472 9004-16128, +43 7472 9004-13050
Web: www.lknoe.at/amstetten

DIREKTE ORALE ANTIKOAGULANZIEN (DOAK)

Vitamin-K-Antagonisten (VKA) haben sich seit gut einem halben Jahrhundert bei der Prophylaxe und Behandlung von Thrombosen und Embolien bewährt und waren bis vor wenigen Jahren für die Langzeit- und Dauermedikation praktisch konkurrenzlos. Allerdings haben VKA eine Reihe schwer wiegender Nachteile, auf die in den vorangehenden Abschnitten dieser Broschüre ausführlich eingegangen wurde.

Zu den Schwachpunkten von VKA zählt, dass sie nur in einem engen Konzentrationsbereich richtig dosiert sind; zu hohe Spiegel sind mit einem deutlich erhöhten Blutungsrisiko verbunden, bei zu niedrigen Wirkspiegeln ist kein ausreichender Schutz vor überschießender Blutgerinnung im Sinn einer Thromboseentstehung gegeben.

Die richtige Dosierung kann individuell sehr unterschiedlich sein. Dabei spielen die Zufuhr von Vitamin K mit der Nahrung und die Aufnahme von Vitamin K über den Darm in die Blutbahn eine wichtige Rolle. Zusätzlich haben auch individuelle genetische Anlagen, die an der Verstoffwechselung der VKA beteiligt sind, großen Einfluss. Um die erwünschte Medikamentenwirkung zu erreichen, ist es häufig notwendig, dass ein Patient von Tag zu Tag unterschiedliche VKA Dosen einnimmt. Zudem kann sich die notwendige Dosierung durch verschiedene Umstände, z. B. bei Nahrungsumstellung oder Magen-Darmerkrankungen, schnell ändern.

All dies erfordert engmaschige Laborkontrollen (mit Abständen zwischen wenigen Tagen bis maximal einigen Wochen) und ein hohes Maß an Patientenzuverlässigkeit (Compliance). VKA haben auch eine relativ lange Halbwertszeit, und das Nachlassen ihrer Wirkung hängt davon ab, wie schnell von der Leber neue funktionsfähige Gerinnungsfaktoren nachgebildet werden. Man kann diese Neubildung zwar durch Gabe von Vitamin K beschleunigen, doch dauert der Vorgang mindestens mehrere Stunden, oft einige Tage, und hängt u. a. von der Leistungsfähigkeit der Leber ab. Da soviel Zeit in Notfallsituationen, z. B. bei Notoperationen, nicht zur Verfügung steht, ist man in solchen Fällen auf die Gabe von Gerinnungsfaktorkonzentraten (Infusion der fehlenden Gerinnungsfaktoren) angewiesen.

Aus allen diesen Gründen wurde lange Zeit versucht Präparate herzustellen, die ebenfalls in Tablettenform gegeben werden können und die möglichst wenige der genannten Nachteile aufweisen. Seit einigen Jahren stehen nun solche alternativen Medikamente zur Verfügung. Die Präparate wirken durch direkte spezifische Hemmung eines bestimmten aktivierten Gerinnungsfaktors. Es steht dadurch weniger von diesem Faktor für das Gerinnungsgeschehen zur Verfügung und die Blutgerinnung wird insgesamt gehemmt.

Im Gegensatz zu den VKA, die die Bildung mehrerer Gerinnungsfaktoren in der Leber behindern, wirken diese Präparate direkt auf einen bestimmten aktivierten Gerinnungsfaktor. Sie werden deshalb auch als „direkte orale Antikoagulanzien" (DOAK) oder auch als „neue orale Antikoagulanzien" (NOAK) bezeichnet. Die zurzeit verfügbaren Präparate sind entweder gegen den aktivierten Gerinnungsfaktor II (FIIa, Thrombin) oder den aktivierten Gerinnungsfaktor X (FXa) gerichtet.

Vorteile der direkten oralen Antikoagulanzien

Alle zugelassenen DOAK haben sich bei verschiedenen Fragestellungen in zahlreichen Studien als zumindest gleichwertig oder besser wirksam als die VKA erwiesen, und das bei gleichem oder einem verminderten Blutungsrisiko.

Der Hauptvorteil besteht in dem Umstand, dass die Präparate in der Regel von jedem Patienten mit einer bestimmten Indikation täglich in gleicher Dosierung einzunehmen sind und meist keine Laborkontrollen benötigt werden. Es entfallen somit weitgehend die oft als lästig und unangenehm empfundenen Kontrollbesuche und Blutabnahmen in medizinischen Einrichtungen.

Damit verbunden sind zahlreiche praktische Erleichterungen, z. B. keine Notwendigkeit von Kontrollen im Urlaub und auf Reisen. Damit entfällt auch das Problem, dass in verschiedenen Ländern unterschiedliche VKA eingesetzt werden, so dass das eigene Präparat unter Umständen nicht verfügbar ist und/oder wenig Erfahrung mit der richtigen Dosierung besteht.

Dazu kommt, dass die Wirkung der Präparate nicht durch die Art und Zusammensetzung der Nahrung beeinflusst wird, also eine Nahrungsumstellung oder Vitamineinnahme keine Rolle spielen.

Nachteile und Risiken der direkten oralen Antikoagulanzien

DOAK können in bestimmten Situationen gegenüber VKA auch Nachteile haben. Da sie – so wie die VKA – „blutverdünnend" wirken, ist auch bei ihnen die häufigste Nebenwirkung die Blutung. Statistisch weisen die DOAK in einzelnen Studien zum Teil etwas geringere Raten an Blutungskomplikationen auf als die VKA, aber in der Praxis besteht kaum ein Unterschied zwischen den beiden Medikamentengruppen, und die Blutungskomplikationen sind sowohl in Bezug auf Häufigkeit als auch auf ihren Schweregrad vergleichbar.

Ganz allgemein ist zu sagen, dass die Präparate erst relativ kurz verfügbar sind und deshalb über mögliche Langzeitkomplikationen noch kein abschließendes Urteil möglich ist. Auch ist ihre Anwendung zurzeit nur für bestimmte Erkrankungen zulässig. Die Tatsache, dass DOAK noch nicht in allen Situationen, in denen VKA eingesetzt werden, empfohlen werden beruht auf (verständlicher) Vorsicht und mangelnder Erfahrung, nicht aber auf nachgewiesenen Komplikationen oder zu geringer Wirksamkeit.

Im Falle einer möglichen Überdosierung ist die Labordiagnostik schwierig, da die üblichen Gerinnungstests (wie INR, aPTT) zwar abnormale Werte zeigen, diese aber nicht mit dem Wirkspiegel korrelieren. Es gibt zwar eine Reihe von Tests, mit denen eine genaue Konzentrationsmessung möglich ist; diese stehen zurzeit aber nur in spezialisierten Laboratorien zur Verfügung. Zudem unterscheiden sich die Testsysteme für die einzelnen Präparate; es muss also der passende Test zur Verfügung stehen und bekannt sein, welches Präparat ein Patient eingenommen hat.

Aus dem gleichen Grund kann es auch schwierig sein, im Einzelfall bestimmte Therapieentscheidungen zu treffen, z. B. wenn man auf ein anderes Gerinnungspräparat „umsteigen" möchte und den genauen Zeitpunkt bestimmen will, ab wann und in welcher Dosierung das gerechtfertigt ist.

Zurzeit gibt es in Österreich vier zugelassene DOAK. Pradaxa® (Dabigatran), das den aktivierten Gerinungsfaktor II (FIIa, Thrombin) hemmt sowie Xarelto® (Rivaroxaban), Eliquis® (Apixaban) und Lixiana® (Edoxaban), die jeweils den aktivierten Gerinnungsfaktor X (FXa) hemmen.

Bei Überdosierung gibt es wesentlich weniger Erfahrung als bei den VKA. Zurzeit gibt es nur gegen Pradaxa® ein spezifisches Antidot (Praxbind®). Für die gegen Gerinnungsfaktor Xa (FXa) gerichteten DOAK sind eine Reihe von Antidots in Entwicklung bzw. klinischer Prüfung, sind aber noch nicht zugelassen. Weiters ist zumindest eine Substanz in klinischer Prüfung, die sowohl die Wirkung von Thrombin- und FXa-Inhibitoren als auch jene von Heparin neutralisieren kann. Ist kein Antidot verfügbar, so wird im Allgemeinen – falls es die Situation erlaubt – einige Stunden zugewartet bis die Wirkung des Präparates schwindet; ist dies medizinisch nicht vertretbar, muss man bei den gegen FXa gerichteten DOAK bestimmte Gerinnungsfaktor-Konzentrate infundieren, die meist nur in Krankenhäusern zur Verfügung stehen.

Nicht zuletzt birgt der Wegfall regelmäßiger Kontrollen auch das Risiko einer schlechteren medizinischen Überwachung: so bleibt es bis zum Eintritt möglicher Komplikationen unbemerkt, falls ein Patient über- oder unterdosiert ist, seine Medikamente verwechselt oder die Einnahme überhaupt unterlässt. Auch darf nicht übersehen werden, dass unterschiedliche Medikamente die Wirkung von DOAK verstärken oder abschwächen können und deshalb Dosierungsanpassungen notwendig sein können.

Nicht zuletzt ist darauf hinzuweisen, dass zurzeit die Kosten für die Präparate von den Krankenkassen vielfach nur gegen vorherige Genehmigung übernommen werden.

Die folgenden Angaben dienen der allgemeinen Information und sind nicht als Ersatz für die Gebrauchsanweisung der Hersteller gedacht.

Pradaxa® (Dabigatranetexilat)

Pradaxa® ist in Österreich in Form von Hartkapseln zu 75, 110 und 150 mg verfügbar. Die gerinnungshemmende Wirkung beruht auf einer direkten, reversiblen Hemmung des aktivierten Gerinnungsfaktors II (FIIa, Thrombin). Das Präparat liegt als inaktive Vorstufe (Dabigatranetexilat) vor und wird oral verabreicht. Die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Über die Blutbahn gelangt das Medikament zur Leber und wird dort in die wirksame Substanz (Dabigatran) umgewandelt. Bei Gesunden ist die maximale Konzentration im Blut innerhalb von 30 Minuten bis 2 Stunden nach Einnahme erreicht. Die Halbwertszeit (der Zeitraum bis die Hälfte der Wirksubstanz abgebaut ist) liegt bei etwa 12–14 Stunden. Dementsprechend wird im Allgemeinen empfohlen, Pradaxa® 12-stündlich (also zweimal pro Tag) einzunehmen. Die Ausscheidung des Präparates erfolgt hauptsächlich in unveränderter Form

durch die Niere in den Urin. Aus diesem Grunde sollte bei allen Patienten vor Beginn einer Pradaxa®-Einnahme die Nierenfunktion (Creatinin-Clearance) untersucht werden.

Bei Leber-Enzymwerten, die den Grenzwert um mehr als das Doppelte überschreiten, wird von einer Anwendung des Präparates abgeraten.

ZUGELASSENE INDIKATIONEN UND DOSIERUNG VON PRADAXA®

Indikation	Empfohlene Dosierung
Prophylaxe venöser Thromboembolien bei Erwachsenen	
nach elektivem Hüftgelenksersatz	Beginn 1–4 Stunden post-OP mit 110 mg, dann 2 x 110 mg tgl. für 28–35 Tage
nach elektivem Kniegelenksersatz	Beginn 1–4 Stunden post-OP mit 110 mg, dann 2 × 110 mg tgl. für 10 Tage Dosierungsbesonderheiten: **Wenn** _ Alter größer 75 Jahre oder _ Einnahme von Verapamil, Chinidin oder Amiodaron oder _ Creatinin-Clearence 30–50 ml **dann** Beginn 1–4 h post-OP mit 75 mg, danach 2 × 75 mg tgl. für 10 Tage nach elektivem Kniegelenksersatz und für 28–35 Tage nach elektivem Hüftgelenksersatz. Bei mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion **und** Einnahme von Verapamil, Amiodaron oder Chinidin ist die empfohlene Tagesdosis 1 × 75 mg.
Prophylaxe von Schlaganfall und systemischer Embolie mit Pradaxa® bei Erwachsenen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren wie vorausgegangene Operationen, Trauma oder Immobilisierung	2 × 150 mg tgl.* langfristig
Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen	Im Anschluss an eine mindestens 5-tägige Behandlung mit einem parenteralen Antikoagulanz erfolgt eine langfristige (min. 3 Monate bei vorübergehenden Risikofaktoren, bei permanenten Risikofaktoren oder einer idiopathischen TVT oder LE länger) Therapie mit 2 × 150 mg Pradaxa® tgl.*

* Dosisreduktion auf 2 x 110 mg tgl. bei Patienten über 80 Jahren und bei Einnahme von Verapamil empfohlen und bei Patienten zwischen 75 und 80 Jahren, bei einer Creatininclearence von 30–50 ml/min und bei erhöhtem Blutungsrisiko (z.B. mögliche gastrointestinale Blutungsquelle) in Erwägung zu ziehen.

Wann darf/soll Pradaxa® nicht eingenommen werden?

Bei
_Überempfindlichkeit gegen das Präparat.
_schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Creatinin-Clearance < 30 ml/min).
_akuter, klinisch relevanter Blutung.
_Risiko für eine schwere Blutung (z. B. frisches Ulcus im Magen-/Darmtrakt, bösartige Tumore mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich erfolgte Operationen am Gehirn, Rückenmark oder Auge).
_gleichzeitiger Gabe gerinnungshemmender Mittel (wie Heparin, VKA, andere OAK). Ausnahme: die Umstellungsphase auf VKA oder wenn unfraktioniertes Heparin verwendet wird, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu gewährleisten.
_Beeinträchtigung der Leberfunktion oder bei Lebererkrankung, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt.
_Schwangerschaft und Stillzeit.
_gleichzeitiger Behandlung mit bestimmten Medikamenten (Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol und Dronedaron), die das P-Glykoprotein stark hemmen. P-Glykoprotein ist ein Eiweißkörper, der an der Ausscheidung von Pradaxa® nach erfolgter Resorption beteiligt ist; wird er gehemmt, kann es zu überhöhten Dabigatran-Wirkspiegeln im Blut kommen.
_künstlichen Herzklappen, die eine gerinnungshemmende Therapie benötigen; der Grund dafür ist, dass – besonders kurz nach der Operation – unter Pradaxa® schwere Blutungen auftraten.

Wann ist wegen einer möglichen Erhöhung des Blutungsrisikos oder einer Wirkungsabschwächung des Medikamentes besondere Vorsicht bei der Anwendung von Pradaxa® geboten?

Bei
_Gabe von Medikamenten, die auf direktem Weg oder über eine Interaktion die Blutstillung vermindern können. Dazu gehören Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, nichtsteroidale Antirheumatika, Ticagrelor, Serotonin- und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer u.a.
_Gabe von Medikamenten, die das P-Glykoprotein leicht bis mäßig hemmen und so zu einem erhöhten Dabigatran-Blutspiegel führen können. Dazu gehören Amiodaron, Posaconazol, Chinidin, Verapamil, Ticagrelor, Clarithromycin.
_Gabe von Medikamenten, die durch Verstärkung der P-Glykoprotein-Wirkung zu erniedrigten Dabigatran-Blutspiegeln führen. Dazu gehören Rifampicin, Carbamazepin und Phenytoin.
_Erkrankungen mit erhöhtem Blutungsrisiko wie Gerinnungsstörungen, erniedrigte Zahl und/oder Funktionsstörung der Blutplättchen, bakterielle Herzinnenhautentzündung (Endokarditis), Gastritis u.a.
_mäßig beinträchtigter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance 30–50 ml/min).
_einem Körpergewicht < 50 kg.
_einem Alter ≥ 75 Jahre.

Was ist bei der Umstellung einer Antikoagulanzientherapie im Zusammenhang mit einer Pradaxa®-Therapie zu beachten?

Muss eine Pradaxa®-Therapie unterbrochen werden (z. B. wegen eines chirurgischen oder anderen invasiven Eingriffs), wird die Antikoagulanzientherapie vorübergehend auf eine mittels Injektionen zu verabreichende Heparin-Therapie umgestellt.

Bei geplanten Operationen sollte die Pradaxa®-Therapie mindestens 24 Stunden vor der Operation abgesetzt werden; bei erhöhtem Blutungsrisiko möglicherweise noch früher.

Bei nicht geplanten Operationen sollte die Pradaxa®-Therapie mindestens 12 Stunden vor der Operation abgesetzt werden.

Die Umstellung einer mittels Injektion oder Infusion durchgeführten Heparin-Therapie auf eine Pradaxa®-Therapie ist folgendermaßen durchzuführen:

Heparin-Injektionstherapie: Beendigung der Heparingabe und Verabreichung von Pradaxa® 0–2 Stunden vor dem Zeitpunkt, an dem Heparin erneut verabreicht worden wäre.

Heparin-Infusionstherapie: Beendigung der Heparingabe und Gabe von Pradaxa® zum Zeitpunkt des Absetzens.

Wird eine Pradaxa®-Therapie auf eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) umgestellt, dann richtet sich der Behandlungsbeginn nach der Creatinin-Clearance. Mit der VKA-Einnahme sollte bei einer Clearance ≥ 50 ml/min 3 Tage, bei einer Clearance zwischen 30 und 50 ml/min 2 Tage vor dem Ende der Pradaxa®-Einnahme begonnen werden.

Die Pradaxa®-Gabe im Anschluss an eine VKA-Therapie kann begonnen werden, sobald die INR < 2,0 ist.

Welche Laborkontrollen sind bei einer Pradaxa®-Therapie notwendig?

Im Allgemeinen sind bei Einnahme von Pradaxa® keine Laborkontrollen erforderlich. Diese sind aber bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren zu empfehlen, um überhöhte Wirkspiegel zu erkennen bzw. zu vermeiden. Die INR und die PTZ sind zur Einschätzung der Dabigatran-Konzentration ungeeignet. Als Tests werden Untersuchungen verwendet, die die Aktivität des aktivierten Gerinnungsfaktors II (FIIa, Thrombin) messen, also jenes Gerinnungsfaktors, der durch Dabigatran spezifisch gehemmt wird (Ecarin Clotting-Zeit, Thrombin-Zeit, Haemoclot-Thrombin-Inhibitor Test). Bei einem normalen Messwert ist ein durch Dabigatran bedingtes Blutungsrisiko praktisch auszuschließen.

Praxbind® (Idarucizumab) – Pradaxaantagonist

Praxbind® ist ein monoklonales humanisiertes Antikörperfragment (Fab), das durch spezifische Bindung an Pradaxa® die gerinnungshemmende Wirkung dieses Präparates und seiner Metabolite aufhebt. Bei Bindung von Pradaxa® an Praxbind® entsteht ein sehr stabiler Komplex. Die Bindungsaffinität von Pradaxa® für Praxbind® ist etwa 300 Mal stärker als für Thrombin.

Praxbind® steht in Österreich als 50 ml Injektions-/Infusionslösung zur Verfügung. In jeder 50 ml Injektions-/Infusionslösung sind 2,5 g Idarucizumab enthalten. Das Präparat ist nur zur Anwendung im Krankenhaus vorgesehen.

Indikation	Empfohlene Dosierung
Notfalloperationen/dringende Eingriffe Lebensbedrohliche oder nicht beherrschbare Blutungen	Insgesamt 2 x 2,5 g/50 ml iv. entweder in Form zweier aufeinander folgender Infusionen über je 5–10 Min. oder als Bolusinjektion

Verabreichung einer zweiten Dosis Praxbind®

Die Gabe einer zweiten Dosis von 5 g Praxbind® kann in Betracht gezogen werden bei verlängerter Gerinnungszeit

und

- Erneuter klinisch relevanter Blutung
- Lebensgefahr, falls es zu einer erneuten Blutung kommt
- Notwendigkeit eines dringenden Eingriffs/ Notfalloperation

Warnhinweise/Empfehlungen

HEREDITÄRE FRUCTOSE-INTOLERANZ

Die Präparate-Lösung enthält Sorbitol. Bei parenteraler Gabe wurden bei Patienten mit hereditärer Fructose-Intoleranz teils schwere Nebenwirkungen bis hin zum Tod beobachtet. Deshalb sind eine strenge Indikationsstellung und eine 24-stündige medizinische Betreuung nach der Applikation erforderlich.

NATRIUM

Die Präparate-Lösung enthält 50 mg Natrium pro Dosis; dies ist bei Patienten mit kochsalzarmer Diät zu berücksichtigen.

SCHWANGERSCHAFT UND STILLZEIT

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Praxbind® vor. Bei Schwangeren kann das Präparat verabreicht werden, falls der erwartete klinische Nutzen die Risiken überwiegt.

THROMBOEMBOLIEN

Es ist zu beachten, dass durch Praxbind® die gerinnungsprotektive Wirkung von Dabigatran aufgehoben wird. Zu antikoagulierende Patienten sollten deshalb, sobald es klinisch gerechtfertigt ist, wieder entsprechend therapiert werden: Die Behandlung mit Pradaxa® kann 24 Stunden nach Applikation von Praxbind® wieder aufgenommen werden, die Behandlung mit einem anderen Antikoagulanz ist jederzeit möglich.

Laborparameter

Nach vorliegenden Untersuchungen kommt es bei Gabe von Praxbind® bei einem Großteil der Patienten innerhalb kurzer Zeit zu einer vollständigen Hemmung der Pradaxa®-Wirkung (gemessen mit der diluted Thrombin-Zeit und der Ecarin Clotting-Zeit). Dadurch werden die üblichen Gerinnungstests, die unter Pradaxa®-Wirkung nur schwer interpretierbar sind, wieder aussagekräftig.

Xarelto® (Rivaroxaban)

Xarelto® (Rivaroxaban) ist in Österreich in Form von Filmtabletten zu 2,5 mg, 10 mg, 15 mg und 20 mg verfügbar. Die gerinnungshemmende Wirkung beruht auf einer direkten Hemmung des Gerinnungsfaktors Xa. Das Präparat wird oral verabreicht und schnell resorbiert. Die Einnahme der Tabletten zu 2,5 mg und 5 mg kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen, hingegen sind die Tabletten zu 15 mg und 20 mg zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen. Die maximale Wirkspiegel-Konzentration im Blut wird innerhalb von 2 bis 4 Stunden nach Einnahme erreicht. Die Halbwertszeit (der Zeitraum bis die Hälfte der Wirksubstanz abgebaut ist) im Blut liegt altersabhängig zwischen 5 und 13 Stunden. Die Ausscheidung des Präparates erfolgt im Stuhl und über die Nieren in den Urin.

ZUGELASSENE INDIKATIONEN UND DOSIERUNG VON XARELTO®

Indikation	Empfohlene Dosierung
Prophylaxe venöser Thromboembolien bei Erwachsenen	
nach elektivem Hüftgelenksersatz	10 mg 1 × tgl. für 5 Wochen*
nach elektivem Kniegelenksersatz	10 mg 1 × tgl. für 2 Wochen*
	* Ersteinnahme 6–10 Stunden nach der Operation
Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach akutem Koronarsyndrom mit erhöhten kardialen Biomarkern bei Erwachsenen	2,5 mg 2 × täglich zusätzlich zu _ Acetylsalicylsäure (75–100 mg pro Tag) oder _ Acetylsalicylsäure (75–100 mg pro Tag) plus entweder Clopidogrel (75 mg pro Tag) oder Ticlopidin (in üblicher Tagesdosis). Behandlungsdauer: 12 Monate, im Einzelfall ev. länger
Prophylaxe von Schlaganfall und systemischer Embolie mit Xarelto® bei Erwachsenen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren wie Schlaganfall, Alter ≥ 75 Jahre, Bluthochdruck, Diabetes mellitus u. a.	20 mg 1 × tgl. langfristig
Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) bei Erwachsenen	15 mg 2 × tgl. für 3 Wochen, gefolgt von 20 mg 1 × tgl.
Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen	20 mg 1 × tgl. für mindestens 3 Monate bei vorübergehenden Risikofaktoren; bei permanenten Risikofaktoren oder einer idiopathischen TVT oder LE längerdauerrnde Behandlung

Besondere Xarelto®-Dosierungsempfehlungen für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Creatinin-Clearance < 15 ml/min: Xarelto® soll nicht verordnet werden.

Creatinin-Clearance von 15–49 ml/min:
_15 mg einmal tgl. zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern.
_15 mg zweimal tgl. für 3 Wochen, dann 20 mg einmal tgl. zur Behandlung von TVT und LE sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE.

Wann darf/soll Xarelto® nicht eingenommen werden?

Bei
_Überempfindlichkeit gegen das Präparat.
_schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Creatinin-Clearance < 15 l/min).
_akuter, klinisch relevanter Blutung.
_Risiko für eine schwere Blutung (z. B. frisches Ulcus im Magen-/Darmtrakt, bösartige Tumore mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich erfolgte Operationen am Gehirn, Rückenmark oder Auge).
_gleichzeitiger Gabe gerinnungshemmender Mittel (wie Heparin, VKA, andere orale Antikoagulanzien). Ausnahme: die Umstellungsphase auf VKA oder wenn unfraktioniertes Heparin verwendet wird, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu gewährleisten.
_Lebererkrankungen, die mit einer Gerinnungsstörung und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind.
_Schwangerschaft und Stillzeit.
_gleichzeitiger Behandlung mit Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol) oder HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir). Beide Präparategruppen hemmen sowohl das P-Glykoprotein als auch das Enzym CYP3A4 stark, was zu deutlich überhöhten Xarelto® -Wirkspiegeln führen kann.
_künstlichen Herzklappen, die eine gerinnungshemmende Therapie benötigen, da die Wirksamkeit des Medikamentes für diese Patientengruppe nicht belegt ist.
_Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern nach einem Schlaganfall oder einer transitorisch ischämischen Attacke.

Wann ist wegen einer möglichen Erhöhung des Blutungsrisikos oder einer Wirkungsabschwächung des Medikamentes besondere Vorsicht bei der Anwendung von Xarelto® geboten?

Bei
_Gabe von Medikamenten, die die Blutstillung beeinflussen können (Thrombozytenaggregationshemmer, nicht-steroidale Antirheumatika u.a.).
_Gabe von Medikamenten, die durch Verstärkung der CYP3A4-Wirkung zu erniedrigten Rivaroxaban-Blutspiegeln führen. Dazu gehören u.a. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital.
_Erkrankungen mit erhöhtem Blutungsrisiko (wie Gerinnungsstörungen, nicht eingestellter stark erhöhter Blutdruck, entzündliche Magen- und Darmerkrankungen).
_Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance 15-29 ml/min), die wegen eines akuten Koronarsyndroms behandelt werden, falls sie älter als 75 Jahre alt sind und bei Patienten bei einem Körpergewicht < 60 kg.
_der Kombination von Xarelto® mit anderen Thrombozyten-hemmenden Substanzen als Acetylsalicylsäure, Clopidogrel oder Ticlopidin, da dazu keine Untersuchungen vorliegen.

Was ist bei der Umstellung einer Antikoagulanzientherapie im Zusammenhang mit einer Xarelto®-Therapie zu beachten?

Muss eine Xarelto®-Therapie unterbrochen werden (z. B. wegen eines chirurgischen oder anderen invasiven Eingriffs), wird die Antikoagulanzientherapie vorübergehend auf eine mittels Injektionen zu verabreichende Heparin-Therapie umgestellt. Die Beendigung der Xarelto®-Einnahme und der Beginn der Heparin-Therapie erfolgen zu dem Zeitpunkt, an dem Xarelto zum nächsten Mal hätte eingenommen werden sollen. Xarelto® soll 12 Stunden (bei 2,5 mg Tabletten-Dosierung für Patienten nach akutem Koronarsyndrom) bzw. 24 Stunden (bei 10, 15 oder 20 mg Tabletten-Dosierung für die anderen Patientengruppen) vor der chirurgischen bzw. invasiven Behandlung abgesetzt werden.

Die Umstellung einer mittels Injektion oder Infusion durchgeführten Heparin-Therapie auf eine Xarelto®-Therapie ist folgendermaßen durchzuführen:

Heparin-Injektionstherapie: Beendigung der Heparingabe und Verabreichung von Xarelto® 0–2 Stunden vor dem Zeitpunkt, an dem Heparin erneut verabreicht worden wäre.

Heparin-Infusionstherapie: Beendigung der Heparingabe und Verabreichung von Xarelto® zum Zeitpunkt des Absetzens.

Wird eine Xarelto®-Therapie auf eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) umgestellt, dann sind Xarelto® und VKA gleichzeitig einzunehmen, bis die INR ≥ 2,0 ist. Die INR-Messung sollte nicht vor Ablauf von 24 Stunden nach der letzten Xarelto®-Einnahme erfolgen.

Die Xarelto®-Gabe im Anschluss an eine VKA-Therapie kann begonnen werden, sobald die INR bei Patienten, die Xarelto® zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien erhalten, ≤ 3,0 ist und bei Patienten, die Xarelto® zur Behandlung und Prophylaxe von TVT und LE erhalten, ≤ 2,5 ist.

Welche Laborkontrollen sind bei einer Xarelto®-Therapie notwendig?

Im Allgemeinen sind bei Einnahme von Xarelto® keine Laborkontrollen erforderlich, können aber im Bedarf durchgeführt werden, um überhöhte Wirkspiegel zu erkennen bzw. zu vermeiden. Als Tests werden Untersuchungen verwendet, die die Aktivität des Gerinnungsfaktors Xa messen, also jenes Gerinnungsfaktors, der durch Rivaroxaban spezifisch gehemmt wird (Anti-Faktor Xa-Aktivitätstest). Bei einem normalen Messwert ist ein durch Rivaroxaban bedingtes Blutungsrisiko praktisch auszuschließen. Die aPTT und die PTZ sind zur Einschätzung der Rivaroxaban-Wirkung nur bedingt geeignet, die INR sollte nicht verwendet werden.

Eliquis® (Apixaban)

Eliquis® (Apixaban) ist in Österreich in Form von Filmtabletten zu 2,5 mg und 5 mg verfügbar. Die gerinnungshemmende Wirkung beruht auf einer direkten reversiblen Hemmung des aktivierten Gerinnungsfaktors X (Xa). Das Präparat wird oral verabreicht und schnell resorbiert. Die Einnahme der Tabletten kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Die maximale Konzentration im Blut wird innerhalb von 3 bis 4 Stunden nach Einnahme erreicht. Die Halbwertszeit (der Zeitraum bis die Hälfte der Wirksubstanz abgebaut ist) im Blut liegt bei etwa 12 Stunden. Die Ausscheidung des Präparates erfolgt auf verschiedenen Wegen; mit dem Stuhl (mit der Galle und auch direkt über den Darm) und im Urin. Bei Überdosierungen konnte durch die Gabe von Aktivkohle die mittlere Halbwertszeit von Apixaban deutlich (auf ca. ⅓) verkürzt werden.

ZUGELASSENE INDIKATIONEN UND DOSIERUNG VON ELIQUIS®

Indikation	Empfohlene Dosierung
Prophylaxe venöser Thromboembolien bei Erwachsenen	
nach elektivem Hüftgelenksersatz	2,5 mg 2 × tgl. für 32 bis 38 Tage*
nach elektivem Kniegelenksersatz	2,5 mg 2 × tgl. für 10 bis 14 Tage*
	* Ersteinnahme 12–24 Stunden nach der Operation
Prophylaxe von Schlaganfall und systemischer Embolie mit Xarelto® bei Erwachsenen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren wie Schlaganfall, Alter ≥ 75 Jahre, Bluthochdruck, Diabetes mellitus u. a.	5 mg 2 × tgl. langfristig 2,5 mg 2 × tgl. für Patienten bei denen mindestens 2 der folgenden Punkte zutreffen: Alter > 80 Jahre, Körpergewicht < 60 kg, Serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl
Behandlung akuter tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) bei Erwachsenen	10 mg 2 × tgl. für 7 Tage, gefolgt von 5 mg 2 × tgl. für mindestens 3 Monate sofern nur vorübergehende Risikofaktoren vorliegen
Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen	2,5 mg 2 × tgl. nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung mit entweder 5 mg Eliquis 2 x tgl. oder nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung mit einem anderen Antikoagulans

Besondere Eliquis®-Dosierungsempfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Creatinin-Clearance < 15 ml/min und bei dialysepflichtigen Patienten: Eliquis® soll nicht verordnet werden.

Creatinin-Clearance 15–29 ml/min: 2,5 mg zweimal tgl. zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Erwachsenen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern.

2,5 mg zweimal tgl. für alle Patienten, die ein Serum-Creatinin von ≥ 1,5 mg/dl haben und zusätzlich entweder ≥ 80 Jahre alt sind oder ≤ 60 kg wiegen.

Wann darf/soll Eliquis® nicht eingenommen werden ?

Bei
_Überempfindlichkeit gegen das Präparat.
_schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Creatinin-Clearance < 15l/min) oder Dialysepflichtigkeit.
_akuter, klinisch relevanter Blutung.
_Risiko für eine schwere Blutung (z. B. frisches Ulcus im Magen-/Darmtrakt, bösartige Tumore mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich erfolgte Operationen am Gehirn, Rückenmark oder am Auge).
_gleichzeitiger Gabe gerinnungshemmender Mittel (wie Heparin, VKA, andere OAK). Ausnahme: die Umstellungsphase auf andere Antikoagulanzien oder wenn unfraktioniertes Heparin verwendet wird, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu gewährleisten.
_Lebererkrankungen mit einer Gerinnungsstörung und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko.
_Schwangerschaft und Stillzeit.
_gleichzeitiger Behandlung mit Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol) oder HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir). Beide Präparategruppen sind starke Hemmer des P-Glykoproteins und des Enzyms CYP3A4. Die Hemmung dieser Faktoren kann zu deutlich überhöhten Apixaban Spiegeln führen.
_Notwendigkeit im Rahmen einer TVT/LE Behandlung auch Präparate wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin oder Phenobarbital zu geben, da diese die Wirkung von CYP3A4 oder P-Glycoprotein verstärken und es dadurch zu erniedrigten Wirkspiegeln kommen kann.
_künstlichen Herzklappen, die eine gerinnungshemmende Therapie benötigen, soll nicht mit Eliquis® behandelt werden, da die Wirksamkeit des Medikamentes für diese Patientengruppe nicht untersucht ist.

Wann ist wegen einer möglichen Erhöhung des Blutungsrisikos oder einer Wirkungsabschwächung des Medikamentes besondere Vorsicht bei der Anwendung von Eliquis® geboten?

Bei
_ gleichzeitiger Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern sowie nicht-steroidalen Antirheumatika einschließlich Acetylsalicylsäure. Die Gabe bestimmter Präparate aus dieser Gruppe (darunter Clopidogrel und Dipyridamol) wird ausdrücklich nicht empfohlen.
_einem Körpergewicht ≤ 60 kg.
_leichter bis mittelgradiger Leberfunktionsstörung.
_gleichzeitiger Gabe von von Eliquis® und Präparaten, die durch Verstärkung der Wirkung von CYP3A4 und von P Glykoprotein zu erniedrigten Eliquis®-Blutspiegeln führen können. Dazu gehören Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital.

Was ist bei der Umstellung einer Antikoagulanzientherapie im Zusammenhang mit einer Eliquis®-Therapie zu beachten?

Muss eine Eliquis®-Therapie unterbrochen werden (z. B. wegen eines chirurgischen oder anderen invasiven Eingriffs), wird die Antikoagulanzientherapie vorübergehend auf eine mittels Injektionen zu verabreichende Heparin-Therapie umgestellt. Die Beendigung der Eliquis®-Einnahme und der Beginn der Heparin-Therapie erfolgen zu dem Zeitpunkt, an dem Eliquis® zum nächsten Mal hätte eingenommen werden sollen.

Eliquis® sollte mindestens 48 Stunden vor Eingriffen mit mittlerem bis hohem Blutungsrisiko und mindestens 24 Stunden vor Eingriffen mit niedrigem oder minimalem Blutungsrisiko abgesetzt werden.

Bei der Umstellung einer mittels Injektion durchgeführten Heparin-Therapie auf eine Eliquis®-Therapie wird die erste Eliquis®-Dosis zu dem Zeitpunkt verabreicht, an dem die Heparin-Gabe das nächste Mal erfolgt wäre.

Wird eine Eliquis®-Therapie auf eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) umgestellt, dann sind Eliquis® und VKA mindestens für die ersten zwei Tage gleichzeitig einzunehmen. Danach sollte eine INR-Bestimmung vor der nächsten Eliquis®-Einnahme erfolgen.

Die gleichzeitige Einnahme von Eliquis® und VKA ist danach fortzusetzen, bis der INR-Wert ≥ 2,0 ist. Dann kann die Eliquis®-Gabe beendet werden.

Die Eliquis®-Gabe im Anschluss an eine VKA-Therapie kann begonnen werden, sobald die INR < 2,0 ist.

Laborkontrollen – Blutgerinnungsuntersuchungen

Im Allgemeinen sind bei Einnahme von Eliquis® keine Laborkontrollen erforderlich, können aber bei Bedarf durchgeführt werden, z. B. um überhöhte Wirkspiegel festzustellen bzw. zu vermeiden.

Als Tests werden Untersuchungen verwendet, die die Aktivität des Gerinnungsfaktos Xa messen, also jenes Gerinnungsfaktors, der durch Apixaban spezifisch gehemmt wird (Anti-Faktor Xa-Aktivitätstest).

Die Prothrombinzeit (PTZ), die INR und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) werden bei therapeutischer Dosierung in einem geringen aber sehr variablen Ausmaß verändert und werden zur Beurteilung der Wirkungen von Apixaban nicht empfohlen. Die Anti-FXa-Aktivität kann mit Hilfe mehrerer kommerziell erhältlicher Anti-FXa-Tests gemessen werden, jedoch unterscheiden sich die Ergebnisse bei den einzelnen Tests. Daten aus klinischen Studien liegen zurzeit nur für den chromogenen Rotachrom® Heparintest vor.

Lixiana® (Edoxaban)

Lixiana® (Edoxaban) ist in Österreich in Form von Filmtabletten zu 15 mg, 30 mg und 60 mg verfügbar. Die gerinnungshemmende Wirkung beruht auf einer direkten reversiblen Hemmung des Gerinnungsfaktors Xa. Das Präparat wird oral verabreicht und schnell resorbiert. Die Einnahme der Tabletten kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Die maximale Wirkspiegel-Konzentration im Blut wird innerhalb von 1 bis 2 Stunden nach Einnahme erreicht.

Die Halbwertszeit (der Zeitraum bis die Hälfte der Wirksubstanz abgebaut ist) im Blut liegt bei etwa 10–14 Stunden. Die Ausscheidung des Präparates erfolgt zu etwa 35 % über die Niere (renal) sowie nach Verstoffwechselung über den Darm (biliär-intestinal).

ZUGELASSENE INDIKATIONEN UND DOSIERUNG VON LIXIANA®

Indikation	Empfohlene Dosierung
Prophylaxe von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren*	60 mg einmal tgl., bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern langfristig
Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) bei Erwachsenen sowie	60 mg einmal tgl.
Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen	60 mg einmal tgl. Behandlungsdauer: mindestens 3 Monate bei vorübergehenden Risikofaktoren, bei permanenten Risikofaktoren oder einer idiopathischen TVT oder LE länger, jeweils unter Abwägung des individuellen Blutungsrisikos

* wie Schlaganfall, Alter ≥ 75 Jahre, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, kongestive Herzinsuffizienz u.a.

Einnahmezeitpunkt

Die Einnahme der Tabletten kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen

Allgemeine Empfehlungen bei Gabe von Lixiana®

_Bestimmung der Kreatinin-Clearance bei allen Patienten zu Behandlungsbeginn und Kontrollen bei Verdacht auf Änderung der Nierenfunktion (z. B. Dehydratation).
_Vorsicht bei Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern, von anderen Antithrombotika, von Fibrinolytica und bei chronischer Anwendung nicht-steroidaler Antirheumatika
_Für eine Reihe von Patientengruppen ist die Wirksamkeit und/oder Sicherheit des Medikamentes nicht erwiesen und die Einnahme deshalb nicht empfehlenswert. Es sind das
  _Patienten mit mechanischen Herzklappen, Patienten während der ersten 3 Monate nach der Implantation einer bioprothetischen Herzklappe sowie Patienten mit mäßig schwerer bis schwerer Mitralstenose
  _Patienten mit Lungenembolie und hämodynamischer Instabilität sowie Patienten, die möglicherweise einer Thrombolyse oder Lungenembolektomie unterzogen werden
  _Patienten mit akuter Krebserkrankung, die eine Prophylaxe oder Therapie wegen venöser Thromboembolien erhalten sollen

Wann darf/soll Lixiana® nicht eingenommen werden?

Bei

_Überempfindlichkeit gegen das Präparat
_schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Creatinin-Clearance < 15l/min) und bei Dialysepatienten
_akuter, klinisch relevanter Blutung
_Risiko für eine schwere Blutung (z. B. frisches Ulcus im Magen-/Darmtrakt, bösartige Tumore mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich erfolgte Operationen am Gehirn, Rückenmark oder am Auge, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen)
_gleichzeitiger Gabe gerinnungshemmender Mittel (wie Heparin, VKA, andere orale Antikoagulanzien). Ausnahme: die Umstellungsphase auf VKA oder wenn unfraktioniertes Heparin verwendet wird, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu gewährleisten
_stark eingeschränkter Leberfunktion
_Lebererkrankungen, die mit einer Gerinnungsstörung und klinisch relevantem Blutungsrisiko verbunden sind
_Schwangerschaft und Stillzeit
_nicht eingestellter schwerer Hypertonie
_gleichzeitiger chronischer Anwendung von hochdosierter Acetylsalicylsäure (325 mg) oder von nicht-steroidalen Antirheumatika

Wann ist wegen einer möglichen Erhöhung des Blutungsrisikos besondere Vorsicht geboten?

Bei

_Gabe von Acetylsalicylsäure an ältere Patienten
_Gabe von Acetylsalicylsäure in Dosen über 100 mg (ärztliche Kontrolle)
_Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko
_Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion. Leberfunktionstests vor Behandlungsbeginn. Regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion bei einer Behandlungsdauer von über einem Jahr

Wann wird eine Reduktion der Dosis von 60 mg tgl. auf 30 mg tgl. empfohlen?

Bei

_Gabe folgender Inhibitoren des Efflux-Transporters P-gp (permeability glycoprotein): Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin und Ketoconazol
_Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 60 kg
_einer Creatinin-Clearance von 15–50 ml/min

Wann ist wegen einer möglichen Abnahme der Wirksamkeit (kürzere Halbwertszeit, Senkung der Plasmakonzentration) besondere Vorsicht geboten?

Bei

_Gabe von Induktoren des Efflux-Transporters P-gp (permeability glycoprotein) wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut
_Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und hoher Kreatinin-Clearance, da bei ansteigender Kreatinin-Clearance eine Abnahme der Wirksamkeit des Präparates beobachtet wurde

Vorgehen vor und nach chirurgischer und invasiver Behandlung

Absetzen von Lixiana® vorzugsweise mindestens 24 Stunden vor einer chirurgischen oder invasiven Behandlung und Wiederbeginn der Einnahme so früh als klinisch angezeigt. Falls eine orale Therapie nicht vertretbar ist, kann zur Überbrückung ein parenterales Antikoagulans verabreicht werde.

Was ist bei Umstellung einer Antikoagulanzientherapie im Zusammenhang mit einer Lixiana®-Therapie zu beachten?

Umstellung von

LIXIANA® AUF VKA

Möglichkeit 1

Lixiana® und VKA sind gleichzeitig einzunehmen, bis die INR ≥ 2,0 ist. Nach 14 Tagen sollte Lixiana® abgesetzt und die INR mit VKA zwischen 2 und 3 eingestellt werden. Während der 14 Tage-Periode sollte die INR mindestens 3 Mal bestimmt werden, und zwar jeweils kurz vor der der täglichen Einnahme von Lixiana®.

Für jene Patienten, die vor Beginn der Umstellung 60 mg Lixiana® tgl. eingenommen haben, ist während der Umstellung die Einnahme von 30 mg Lixiana® tgl. angezeigt.

Für jene Patienten, die vor Beginn der Umstellung 30 mg Lixiana® tgl. eingenommen haben, ist während der Umstellung die Einnahme von 15 mg Lixiana® tgl. angezeigt.

Möglichkeit 2

Lixiana® absetzen und zum Zeitpunkt der nächsten vorgesehenen Lixiana®-Einnahme ein parenterales Antikoagulans und VKA geben. Absetzen des parenteralen Antikoagulans sobald eine stabile INR ≥ 2,0 erreicht ist.

LIXIANA® AUF EIN ANDERES DIREKTES ANTIKOAGULANS (DOAK)

Lixiana® absetzen und zum Zeitpunkt der nächsten vorgesehenen Gabe mit der Einnahme des entsprechenden DOAK beginnen.

LIXIANA® AUF EIN PARENTERALES ANTIKOAGULANZ

Lixiana® absetzen und Beginn der parenteralen Gabe zu dem Zeitpunkt, an dem Lixiana® zum nächsten Mal hätte eingenommen werden sollen.

VKA AUF LIXIANA®

VKA absetzen und mit Lixiana® beginnen sobald die INR INR ≤ 2,5 ist.

EINEM ANDEREN DIREKTEN ORALEN ANTIKOAGULANS (DOAK) AUF LIXIANA®

Bisher eingenommenes DOAK absetzen und zum Zeitpunkt der nächsten Einnahme mit Lixiana® beginnen.

EINEM PARENTERALEN ANTIKOAGULANS AUF LIXIANA®

- Subkutan verabreichtes parenterales Antikoagulans: Präparat absetzen und mit Lixiana® zum Zeitpunkt der nächsten vorhergesehenen Gabe beginnen
- Als Infusion verabreichtes parenterales Antikoagulans: Präparat absetzen und mit Lixiana® 4 Stunden danach beginnen

Laborkontrollen – Blutgerinnungsuntersuchungen

Im Allgemeinen sind bei Einnahme von Lixiana® keine Laborkontrollen erforderlich, können aber im Bedarf durchgeführt werden, etwa um überhöhte Wirkspiegel zu erkennen bzw. zu vermeiden.

Standarduntersuchungen der Gerinnung wie die Prothrombinzeit, die aPTT oder die Bestimmung der INR sind bei therapeutischer Dosierung zur Kontrolle der Edoxabanwirkung unzuverlässig. Ein weiterer Nachteil ist, dass nicht unterschieden werden kann, ob eine nachgewiesene Gerinnungshemmung nur durch Edoxaban oder durch andere Faktoren (z. B. andere Antikoagulanzien, Gerinnungsstörungen) mitbedingt ist.

Zur Konzentrationsmessung werden deshalb Tests verwendet, mit denen die Aktivität des Gerinnungsfaktors Xa gemessen wird, also jenes Gerinnungsfaktors, den Edoxaban spezifisch hemmt (Anti-Faktor-Xa-Aktivitätstest). Allerdings basieren die ermittelten Konzentrationswerte zurzeit häufig auf den Messdaten vergleichbar wirkender Substanzen wie Rivaroxaban, Apixaban oder von niedermolekularem Heparin, da spezifische Reagenzien (Kalibrationsplasmen) für Edoxaban erst in Markteinführung sind.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AK	Antikörper
aPC	aktivierte Protein C-Resistenz
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
DOAK	direkte orale Antikoagulanzien
INR	international normalized ratio
NOAK	neue orale Antikoagulanzien
NSARD	non-steroidal anti-rheumatic drugs (nichtsteroidale Antirheumatika)
OAK	orale Antikoagulanzien
PTZ	Prothrombinzeit
VKA	Vitamin-K-Antagonisten

Herausgeber & Redaktion:

Mühl-Speiser-Bauer-Spitzauer und Partner_Fachärzte für medizinische und chemische Labordiagnostik OG
1210 Wien_Kürschnergasse 6b_FN 364646w
Autoren:
Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Speiser,
Univ.-Prof. DDr. Pierre Hopmeier
Stand: August 2020

Der vorliegende Leitfaden erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Unter besonderen Umständen können in Einzelfällen auch andere Vorgangsweisen als in diesem Leitfaden empfohlen sinnvoll sein. Die Herausgeber übernehmen keine Haftung für Richtigkeit, Vollständigkeit oder Aktualität der Inhalte.

LABORS.AT

Modernste Labormedizin

Telefon_(01) 260 53 – 0
Fax_(01) 260 53 – 500
Mail_mail@labors.at
www.labors.at

ALLE LABORUNTERSUCHUNGEN AUS EINER HAND

Proben

- **Blut**
- **Harn**
- **Stuhl**
- **Abstrich**
- **Spermiogramm**
- **Gerinnungskontrolle, z. B. Marcoumar**
- **Quantiferon Tuberkulosetest**
- **Lymphozyten-Typisierung**
- **Genetische Risikofaktoren**

Funktionstests / Profile

- **Blutzucker-Belastungstest**
- **Lactose-Atemtest**
- **Fructose-Atemtest**
- **Cortisol im Speichel**

MedR Dr. J. Bauer | Univ.-Prof. Dr. G. Endler | Univ.-Doz. Dr. M. Exner | Dr. S. Lener | Dr. E. Mühl | Dr. M. Mühl | Univ.-Prof. Dr. W. Speiser | Univ.-Prof. Dr. S. Spitzauer | Dr. P. M. Winter

V15 – 10/2021