

Orale Antikoagulation in der Hausarztpraxis

Oral Anticoagulation Therapy in Family Medicine

Thanh Duc Hua¹, Stefan Viktor Vormfelde², Manar Abu Abed², Hannelore Schneider-Rudt¹, Petra Sobotta¹, Jean-François Chenot¹

Zusammenfassung: Orale Antikoagulantien werden zur Primär- und Sekundärprophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen verordnet. Hauptindikationen sind Vorhofflimmern, tiefe Beinvenenthrombosen und mechanische Herzklappen. In Deutschland nimmt über eine halbe Million Patienten täglich Phenprocoumon ein. Ziel des narrativen Übersichtsartikels ist es, einen aktuellen Überblick über in der Hausarztpraxis relevante praktische Aspekte der oralen Antikoagulation mit Phenprocoumon zu geben. Es werden die Themen Wechselwirkungen, Pharmakogenetik, Ernährung, Dosierung, Bridging, Komplikationen, Nebenwirkungen und Patientenschulung behandelt.

Schlüsselwörter: Orale Antikoagulation, Vitamin-K-Antagonisten, Phenprocoumon

Summary: Oral anticoagulants are prescribed for primary and secondary prevention of thromboembolic diseases. Main indications are atrial fibrillation, deep vein thrombosis and artificial heart valves. In Germany more than half a million patients are taking phenprocoumon daily. The aim of this narrative review is to give an overview about practical aspects of oral anticoagulation with phenprocoumon which are relevant for family practice. The covered topics are drug interactions, pharmacogenetics, nutrition, dosage adjustment, bridging, complications, side-effects and patient education.

Keywords: Oral anticoagulation, vitamin K antagonists, phenprocoumon

Einleitung

Seit über 50 Jahren werden orale Antikoagulantien zur Primär- und Sekundärprophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen verordnet. Hauptindikationen sind Vorhofflimmern, tiefe Beinvenenthrombosen und mechanische Herzklappen. Die Effektivität wurde in großen Studien nachgewiesen.

In Deutschland nimmt über eine halbe Million Patienten täglich Phenprocoumon ein. Diese Zahl wird aufgrund der demografischen Entwicklung steigen. Dieser Artikel fokussiert auf das in Deutschland am häufigsten verordnete Cumarinderivat Phenprocoumon (Marcumar[®], Falithrom[®] und andere). Weitere therapeutisch verwendete Cumarinderivate sind das in den USA verbreitete und auch hier zugelassene Warfarin (Coumadin[®]) und das in Deutschland nicht zugelassene Acenocoumarol (Sintrom[®]). Alle 3 Medikamente hem-

men kompetitiv die Synthese Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktoren. Sie unterscheiden sich in ihrer jeweiligen Halbwertszeit und Wirkungsdauer (Tabelle 1).

Die orale Antikoagulation (OAK) hat nur ein enges therapeutisches Fenster. Für die meisten Indikationen wird eine INR zwischen 2 bis 3 angestrebt. Die hohe pharmakokinetische und pharmakodynamische Variabilität macht eine individuelle Dosierung und häufige Laborkontrollen notwendig. Die intra- und interindividuelle Variabilität der Dosis-Wirkungs-Beziehung wird durch verschiedene Faktoren wie Patienten-Adhärenz, Ernährungsgewohnheiten, genetische Unterschiede und Arzneimittelinteraktionen beeinflusst. Sowohl die Über- als auch die Unterdosierung ist mit Risiken verbunden. Die für die OAK notwendigen Gerinnungskontrollen und Dosis-Anpassungen werden üblicherweise durch Hausärzte durchgeführt. In

den letzten Jahren besitzen immer mehr Hausarztpraxen die Möglichkeit einer „point-of-care“-Testung (POC). Die Einsendung der Blutprobe in ein Zentrallabor ist nicht mehr notwendig. Der entscheidende Vorteil ist die schnelle Verfügbarkeit der Ergebnisse mit der Möglichkeit der zielgerichteten therapeutischen Intervention bei geringerem Aufwand. Nachteile sind vor allem die hohen Kosten der Reagenzien und eine geringere Sensitivität und Spezifität als in einem Zentrallabor. Seit 1986 besteht für die Patienten die Möglichkeit, die Blutgerinnung selbst zu messen und die Dosis anzupassen. Die Selbstmessung wird zunehmend genutzt, ist jedoch wegen der hohen Schulungsanforderungen und Verantwortung nicht für jeden Patienten geeignet [1, 2]. Es bestehen auch Probleme bei der Kostenübernahme für Selbstmessgeräte und die relativ teuren Teststäbchen, die in das Arzneimittelbudget fallen, durch die Kassen.

¹ Abteilung Allgemeinmedizin, Universitätsmedizin Göttingen

² Abteilung Klinische Pharmakologie, Universitätsmedizin Göttingen

Peer reviewed article eingereicht: 30.08.2010, akzeptiert: 12.09.2010

DOI 10.3238/zfa.2010.0382

Cumarinderivat	Wirkungseintritt	Plasma-Halbwertszeit	Wirkdauer
Phenprocoumon	2–4 Tage	140–150 Stunden	4–7 (<14) Tage
Warfarin	2–3 Tage	30–40 Stunden	3–5(–8) Tage
Acenocoumarol	(1–)2–3 Tage	8–11 Stunden	1–3(–6) Tage

Tabelle 1 Orale Antikoagulationen im Vergleich.

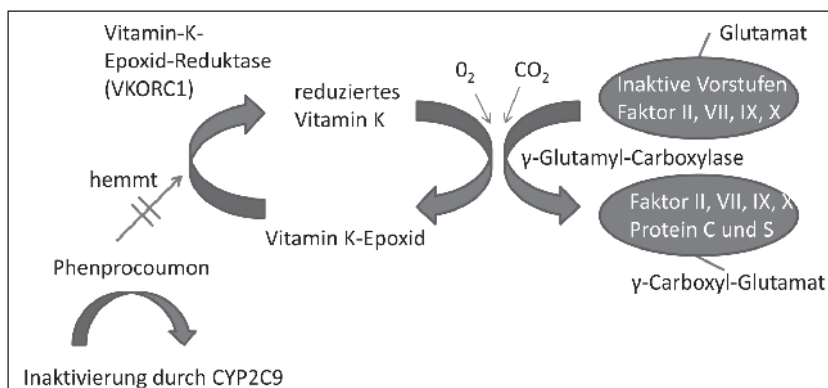


Abbildung 1: Wirkungsmechanismus von Phenprocoumon.

Eine mögliche Alternative zur OAK mit Cumarinen könnte in Zukunft die neue Medikamentenklasse der Thrombinhemmer sein, z. B. Dabigatran (Pradaxa®). Direkte Thrombinhemmer haben eine weniger variable Dosis-Wirkungs-Beziehung und erfordern keine regelmäßigen Gerinnungskontrollen. Es gibt kontrollierte Studien zur Prophylaxe nach Hüftgelenks- oder Kniegelenksersatz sowie bei Vorhofflimmern. Da die Studienlage zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Langzeiteinnahme unzureichend ist, besteht bislang nur eine Zulassung zur Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüftgelenks- oder Kniegelenksersatz [3].

Ziel dieses Fortbildungsartikels ist die Vermittlung des aktuellen Kenntnisstandes zur OAK mit Phenprocoumon unter Berücksichtigung aktueller Studienergebnisse und Leitlinien.

Muss eine Diät eingehalten werden?

Vitamin K ist für die Regulierung der Blutgerinnung essenziell. Man unterscheidet Vit. K1 (Phyllochinon) aus grünen Pflanzen von Vit. K2 (Menachino-

non), das von der Darmflora synthetisiert wird, aber auch in tierischen Lebensmitteln vorkommt. Es wird über die Nahrung im Dünndarm resorbiert und weiter in die Leber transportiert. Dort ist es essenzieller Co-Faktor für die γ -Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X durch die Vit.-K-Epoxid-Reduktase (Abbildung 1). Einige Cumarinderivate haben eine ähnliche Struktur wie Vit. K und hemmen die Vitamin-K-Epoxid-Reduktase und damit die Aktivierung der Gerinnungsfaktoren. Vit. K aus Nahrung und Darmflora konkurriert mit diesen Cumarinderivaten um die Bindungsstellen und beeinflusst so die Wirksamkeit der OAK [4].

Lange Zeit wurde daher Patienten mit OAK empfohlen, den Verzehr von Vit.-K-reichen Lebensmitteln einzuschränken bzw. auf sie zu verzichten. Eine solche Diät ist schwierig zu befolgen und bedeutet für viele Patienten eine Einschränkung ihrer Lebensqualität. Patienten, die regelmäßig gleiche Mengen Vit. K zu sich nahmen, lagen häufiger im INR-Zielbereich als Patienten, die die Empfehlungen erhalten hatten, Vit. K zu meiden [5, 6, 7, 8]. In der amerikanischen Leitlinie zur Antikoagulation wird bei stark schwankenden INR-Werten die tägliche orale Substitution von 100–200 μ g Vit. K pro Tag empfohlen [9].

Der Hersteller von Phenprocoumon und die Deutsche Gesellschaft für Ernährung empfehlen Patienten unter OAK eine abwechslungsreiche Kost [10]. Die Empfehlung an die Patienten sollte daher lauten, dass eine spezielle Ernährungsweise oder Diät nicht erforderlich ist. Auf Vit.-K-reiche Lebensmittel wie Leber, Spinat, Brokkoli, Weiß-, Rot-, Grün- und Blumenkohl in üblichen Mengen muss nicht verzichtet werden, da sie den INR-Wert nicht bzw. unwesentlich beeinflussen [8, 10, 11]. Eine längere einseitige Ernährung mit stark schwankendem Vit.-K-Gehalt wie z. B. in der Kohl-Saison oder bei Fastendiäten sollte aber vermieden werden [10].

Zimt meiden?

Zimt enthält Cumarin. Cumarin als Ausgangsstoff muss von seinen Abkömmlingen, die die Blutgerinnung hemmen (wie z. B. Phenprocoumon oder Warfarin) unterschieden werden. Cumarin ist ein natürlicher Aromastoff, der früher in der Lebensmittelindustrie auch als Konservierungsstoff verwendet wurde. Es kommt in verschiedenen Pflanzen wie der Tonkabohne, in Datteln oder in Cassia-Zimt vor. In den Medien wurde mehrfach vor dem erhöhten Blutungsrisiko durch cumarinhaltige Zimsterne gewarnt. Ein gerinnungshemmender Effekt ist jedoch ausschließlich den (4-Hydroxy-)Cumarinderivaten zuzuschreiben, der erstmals beobachtet wurde, nachdem Kälber innerlich verbluteten, die verschimmeltetes Heu gefressen hatten. Diese Blutungen konnten auf die Umwandlung von Cumarin zu Dicoumarol durch Schimmelpilze beim Faulen von Süßklee im Heu zurückgeführt werden („sweet clover disease“) [12]. Cumarin selbst hat keinen Einfluss auf die Prothrombinzeit [13]. Es gibt nur einen Fallbericht aus Pakistan von einer spontanen Konjunktivalblutung, die Zimtrinde zugeschrieben wurde [14]. Eine Diät Empfehlung in Bezug auf den Konsum von Zimt ist daher nicht notwendig.

Genetik

Genetische Unterschiede zwischen den Patienten erklären einen großen Teil des Unterschiedes, mit denen Patienten in-

Wirkungsverstärkende Medikamente:	Wirkungsabschwächende Medikamente:
Schmerzmittel: Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)	Immunsuppressiva: Azathioprin Ciclosporin A Glukokortikoide
Antibiotika: Tetrazykline Erythromycin Penicillin i.v. Cephalosporine Chloramphenicol Sulfonamide	Antibiotika: Rifampicin
Schilddrüsenhormone: L-Thyroxin	Thyreostatika: Thiouracil
Antiepileptika: Benzodiaron	Antiepileptika: Barbiturate Carbamazepin
Weitere Medikamente: Cimetidin Ergotamin Fibrate Fibrinolytika Heparin Allopurinol Anabolika	Weitere Medikamente: Kontrazeptiva 6-Mercaptopurin Diuretika Glutethimid (Aminoglutethimid) Colestyramin Vit.-K-haltige Präparate

Tabelle 2 Die wichtigsten Medikamente, die die Wirkung von Phenprocoumon abschwächen bzw. verstärken [Quelle: modifiziert nach Fachinformation – Phenprocoumon].

dividuell auf Vit.-K-Antagonisten ansprechen. Von besonderer Bedeutung sind dabei der genetische Polymorphismus der Leberenzyme Cytochrom P450 2C9 (CYP2C9) und der Vit.-K-Epoxid-Reduktase (VKORC1). CYP2C9 ist wesentlich an der Metabolisierung der Vit.-K-Antagonisten beteiligt. Es existieren verschiedene CYP2C9-Polymorphismen in der Bevölkerung mit unterschiedlicher enzymatischer Aktivität. VKORC1 hingegen ist wesentlich an der Aktivierung der Vit.-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren beteiligt. Sie beeinflusst also direkt die pharmakologische Wirkung von Vit. K und den Vit.-K-Antagonisten. Auch hier existieren verschiedene genetische Polymorphismen in der Bevölkerung mit unterschiedlicher enzymatischer Aktivität. Der genetische Polymorphismus in VKORC1 gilt heute als der stärkste bekannte Einzelfaktor für die individuellen Unterschiede im Ansprechen der Patienten auf die Vitamin-K-Antagonisten [15]. Patienten mit bestimmten Varianten benötigen also deutlich niedrigere Dosen bzw. haben deshalb ein höheres Komplikationsrisiko. Im Vergleich zu den anderen Cumarinderivaten ist dieser Effekt bei Phen-

procoumon möglicherweise weniger stark ausgeprägt [16]. Inwieweit es sinnvoll sein könnte, neu einzustellende Patienten zukünftig vor der Einstellung pharmakogenetisch zu diagnostizieren, wird aktuell in großen klinischen Studien untersucht.

Komplikationen

Die Angaben zur Inzidenz schwerer Blutungen bei antikoagulierten Patienten schwanken zwischen 0,3 % bis 0,4 %, liegen in manchen Risikogruppen aber höher [17, 18, 19]. Im Regelfall werden nur Blutungskomplikationen erfasst, nicht aber thromboembolische Ereignisse durch eine unzureichende Antikoagulation. Deutlich häufigere Komplikationen der OAK sind Mikrohämaturie, Nasenbluten, Zahnfleischbluten, Hämatome und Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt.

Die seltenen cumarininduzierten Hautnekrosen entstehen durch lokale Thrombosen kleinster Hautgefäße. Ihre Prävalenz liegt zwischen 0,01 % und 0,1 % und die Letalität bei 15 % [20]. Um weitere Thrombosierungen zu verhin-

dern, sollte Phenprocoumon sofort abgesetzt werden. Die frühzeitige Fibrinolyse ist derzeit die Therapie der Wahl [19]. Ein Zusammenhang mit einem Mangel an Protein C oder seines Co-Faktors Protein S ist beschrieben [21]. Im Spätstadium kann eine chirurgische Intervention unumgänglich sein. Nach Absetzen ist die längerfristige subkutane Gabe eines niedermolekularen Heparins (NMH) am sichersten. Eine vorsichtige einschleichende Dosierung von Phenprocoumon ist möglich, aber es besteht das Risiko einer Rezidivnekrose [22].

Vit. K spielt bei der Carboxylierung von Osteocalcin eine Rolle. Positive Effekte auf die Knochendichte durch Vit. K wurden beschrieben [23]. Auch wenn in einer kleinen Studie die Assoziation von Phenprocoumon mit Osteoporose beobachtet wurde [24], ist die Einnahme von Phenprocoumon laut aktueller Osteoporose-Leitlinie kein Risikofaktor.

Es wurden unter Phenprocoumon Hepatitiden verschiedener Schweregrade beobachtet. Daher sollte bei unklaren Leberwerterhöhungen Phenprocoumon als mögliche Ursache ausgeschlossen werden [25].

Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Phenprocoumon

Hinweise auf eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Phenprocoumon können Urtikaria, Exantheme, Pruritus, Dermatitis aber auch Temperaturanstieg, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö sein [19]. Es gibt nur wenige Hinweise zum Vorgehen bei Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Phenprocoumon. Beim Auftreten einer lokalen allergischen Reaktion wird die Fortsetzung der OAK nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung und die Durchführung eines Allergietests empfohlen [26]. Im Falle einer systemischen allergischen Reaktion wird das Absetzen und die Umstellung auf andere Antikoagulanzen (z. B. Heparine oder Thrombininhibitoren) vorgeschlagen [27]. Die langfristige Anwendung von Heparin ist wegen der notwendigen Injektion aufwendig und neben Thrombozytopenie mit Osteoporose und endokrinen Störungen wie z. B. einer Hyperthyreose assoziiert (28). Eine Alternative kann Warfarin sein, wobei auch Kreuzsensibilisierungen zwischen

den Cumarinderivaten beobachtet worden sind [29].

Wechselwirkungen mit Komedikation

Die meisten Erkenntnisse zu Wechselwirkungen mit Phenprocoumon basieren auf Fallberichten und kleineren Experimenten. Das ist eine unbefriedigende Datenlage für praktische Empfehlungen zur Komedikation bei OAK. In größeren Pharmakovigilanzstudien waren insbesondere Antibiotika und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) mit Blutungskomplikationen assoziiert [30].

Die Mechanismen und Auswirkungen dieser Interaktionen auf die Gerinnung sind vielfältig und können die Wirkung der Antikoagulanzen entweder verstärken oder abschwächen (Tabelle 2). Kortikosteroide und Vit. K fördern die Synthese von Gerinnungsfaktoren und schwächen somit die Wirkung der oralen Antikoagulanzen ab. Carbamazepin oder Barbiturate wirken als Enzyminduktoren und beschleunigen den Abbau von Phenprocoumon in der Leber, was ebenfalls dessen Wirkung verringert. Sulfonamide oder Sulfonylharnstoff dagegen verdrängen aufgrund ihrer höheren Affinität zu Trägerproteinen proteingebundenes Phenprocoumon. Dadurch wird Phenprocoumon freigesetzt und es kommt zur Wirkungssteigerung [19].

Im Praxisalltag ist die Auswirkung dieser Wechselwirkung auf den INR-Zielbereich im Einzelfall kaum abzuschätzen. Es ist daher sinnvoll sowohl beim Ansetzen neuer Arzneimittel, als auch beim Absetzen von schon länger eingenommenen Medikamenten zusätzliche INR-Kontrollen durchzuführen.

Einige NSAR können durch ihre thrombozytenhemmende Wirkung in Kombination mit oralen Antikoagulanzen das Blutungsrisiko drastisch erhöhen, ohne dass sich der INR-Wert ändert. Insbesondere bei der Einnahme von Acetylsalicylsäure, aber auch bei Ibuprofen und Naproxen muss mit einem erhöhtem Blutungsrisiko gerechnet werden. In dieser Hinsicht unproblematische Alternativen sind Celecoxib und Paracetamol [31]. Auch freiverkäufliche Medikamente, wie Salbeiwurzel, Ginseng, Gingko oder Johanniskraut können die OAK beeinflussen [32].

Diese werden von Patienten oft nicht als Medikamente im eigentlichen Sinne bewertet. Patienten, die mit gerinnungshemmenden Medikamenten behandelt werden, sollten darauf hingewiesen werden, sich vor Einnahmen von allen freiverkäuflichen Medikamenten immer mit ihrem Arzt oder Apotheker abzusprechen.

Patientenschulung im Umgang mit oraler Antikoagulation

In der täglichen Praxis können unterschiedlichste Faktoren zu schweren Komplikationen führen. Mangelnde Aufklärung, Fehleinschätzungen der Indikation, fehlerhafte und missverständliche Dokumentation, aber auch unzureichende Kommunikation und fehlende Adhärenz vonseiten des Patienten, insbesondere aber die mangelnde Einbindung in die Therapie und die unzureichende Schulung sind häufige Ursachen für eine unbefriedigende Gerinnungskontrolle [33]. Viele Patienten haben nur ein unzureichendes Wissen über die OAK [33, 34, 35, 36]. Bisher fehlen entsprechend programmierte Schulungsprogramme, die neben der Aufklärung zu Beginn der Therapie den Patienten kontinuierlich oder repetitiv während der gesamten Therapiedauer begleiten [33, 35, 36]. Ein Leitfaden für den Ablauf des Therapie-Monitorings (Aufklärung, Kontrolle und Dokumentation) ist z. B. das sog. „Saarland-Modell“ [37]. Bei Patienten mit Selbstmanagement konnte gezeigt werden, dass die verpflichtende intensive Schulung das Risiko für schwerwiegende Blutungskomplikationen senkt [38, 39, 40]. Für Patienten im hausärztlichen Bereich, die kein Selbstmanagement durchführen, fehlt bisher ein geeignetes Schulungsangebot. Bislang schult und begleitet jeder Hausarzt seine Patienten unter OAK nach den Möglichkeiten seiner Praxis und dem eigenen Engagement. Viele Hausarztpraxen setzen dabei selbst verfasste Informationsbroschüren über die OAK ein. Inhalt, Qualität und Ausführlichkeit dieser Broschüren sind sehr unterschiedlich.

In einer Studie in Heidelberger Hausarztpraxen wurde die Akzeptanz eines Computerprogramms zur Vermittlung

von Basiswissen zur OAK evaluiert [41]. Bisher konnte nur eine französische Studie zeigen, dass ein Schulungsprogramm bei Patienten ohne Selbstmanagement die Komplikationsrate senkt [42]. Es fehlen weitere Studien, die den Wissenszuwachs der Patienten und niedrigere Komplikationsraten über einen längeren Zeitraum belegen. Eine Studie mit einer videogestützten Schulung wird zurzeit an der Universitätsmedizin in Göttingen durchgeführt [43].

Anpassen der Dosis

Für die Frequenz von INR-Kontrollen gibt es keine offiziellen Empfehlungen. Viele Patienten mit stabilen Werten im Zielbereich werden ca. alle 4 Wochen kontrolliert. Zusätzliche Kontrollen empfehlen sich, wie bereits erwähnt, bei Änderungen der Medikation aber auch bei akuten Erkrankungen oder Änderung der persönlichen Lebensführung. Die Dosisanpassung erfolgt meist intuitiv und orientiert sich an den Vorwerten. Besonders für Patienten mit Selbstmanagement wurden verschiedene Dosierungsrechner entwickelt, die frei im Internet zur Verfügung stehen [44, 45]. Diese sind allerdings noch nicht durch prospektive Studien validiert. Für den seltenen Fall der Umstellung eines Patienten auf ein anderes Cumarinderivat wurden empirische Umrechnungshilfen ermittelt [46].

Vorgehen bei Überdosierung

Von einer Überdosierung mit oralen Antikoagulanzen spricht man bei einem INR-Wert über 5 [47]. Das weitere Vorgehen hängt vom INR-Wert und den Begleitsymptomen ab (Tabelle 3). Bei Verwirrheitszuständen und Bewusstlosigkeit, die sowohl Zeichen einer intrazerebralen Blutung als auch Zeichen eines ischämischen Insults im Sinne einer Unterdosierung sein können, ist eine sofortige stationäre Einweisung erforderlich. Tragischerweise treten aber die meisten intrazerebralen Blutungen bei einer INR von < 3 auf, wobei hohes Alter ein Risikofaktor ist. Wenn keine Blutungszeichen vorliegen, reicht in der Regel eine Unterbrechung der oralen Antikoagulation für 24 bis 72 Stunden (Tabelle 4). Danach sollte die Therapie mit einer

Blutbeimengung (Rotfärbung) im Urin
Kleine punktförmige Blutungen an Stellen mechanischer Belastung
Spontane Haut- und Schleimhautblutungen
Blut (Schwarzfärbung) im Stuhl
Verwirrheitszustände
Bewusstlosigkeit
Schwellungen mit und ohne Blauverfärbung der Haut
Dunkles oder kaffeesatzartiges Erbrechen
Unstillbares Nasenbluten
Plötzliche Kopfschmerzen
Massive Nackenschmerzen

Tabelle 3 Mögliche Hinweise auf eine akute Überdosierung.

INR-Wert und Begleitsymptome	Maßnahme
INR < 5, keine Blutung	Nächste Cumarinderivat-Dosis weglassen, anschließend mit reduzierter Dosierung weiterfahren.
INR 5–9, keine Blutung	Einnahme Cumarinderivat stoppen, INR täglich messen. Mit Cumarinderivat wieder beginnen, sobald der INR wieder im therapeutischen Bereich ist. Falls INR >6, evtl. 1–2 mg Vit. K p.o.
INR > 9, keine oder geringfügige Blutung	2–5 mg Vit. K p.o., nächste Cumarinderivat-Dosis weglassen, anschließend mit reduzierter Dosierung weiterfahren.
INR > 5, schwere Blutung	Stationäre Einweisung. 5–10 mg Vit. K i.v. und zusätzlich FFP oder Gerinnungsfaktorenkonzentrat.

Tabelle 4 Mögliches Vorgehen bei Überdosierung der oralen Antikoagulation [Quelle: modifiziert nach Niederer et al.].

niedrigeren Dosierung fortgesetzt werden. Ab einem INR-Wert von 6 kann man einmalig Vit. K (1 bis 2 mg p.o.) verabreichen. Stationär wird bei größeren Blutungen die Gabe von 5 bis 10 mg Vit. K i.v. allgemein empfohlen [19, 47, 48]. Durch orale Verabreichung von Cholestyramin (5 x 4 g/d) kann zusätzlich die Elimination von Phenprocoumon beschleunigt werden. Die engmaschige Überwachung der Gerinnungsparameter sollte gewährleistet sein [19, 47].

Vorgehen bei einer vergessenen Einnahme

Aus pharmakokinetischer Sicht wäre das Nachholen einer vergessenen Dosis unter Berücksichtigung der Halbwertszeit von 6,5 Tagen jederzeit möglich.

Es gibt allerdings keine klinischen Studien, die dies belegen. Laut Hersteller und Experten wird die sogenannte „12-Stunden-Regel“ empfohlen. Eine vergessene Dosis kann innerhalb der nächsten 12 Stunden nachgeholt werden. Nach 12 Stunden sollten Patienten die vergessene Dosis nicht mehr einnehmen, da es aus langjähriger Erfahrung im Verlauf zu hohen INR-Wert-Schwankungen kommt [49].

Wann Bridging?

Unter Bridging versteht man die vorübergehende Überbrückung der OAK mit Heparin bei operativen bzw. diagnostischen Eingriffen. Das Blutungsrisiko beim Eingriff unter OAK, die Wirksamkeit und Sicherheit alternativer Anti-

koagulationsverfahren und das Risiko für Thromboembolien bei Unterbrechen der OAK sollten vorher bei jedem Patienten individuell abgewogen werden. Daher ist eine vorherige Rücksprache zwischen dem Chirurgen bzw. Zahnarzt und dem Allgemeinarzt unerlässlich. Die Leitliniengruppe „Hessen“ und die Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde empfehlen keine Unterbrechung der OAK bei Zahnextraktionen und Operationen bzw. diagnostischen Eingriffe mit niedrigem Blutungsrisiko (Tabelle 5 und 6) [50, 51]. Diskutiert wird auch über eine Dosis-Reduktion für 4 bis 6 Tage. Der Eingriff sollte bei INR-Werten um 1,5 durchgeführt werden; unmittelbar danach sollte wieder mit der OAK begonnen werden (50). Bei hohem Thromboembolierisiko wird dann bis zum Wiedererreichen der angestrebten INR-Werte niedermolekulares Heparin (NMH) einmal täglich (2500–5000 IE, s.c.) oder unfraktioniertes Heparin (UFH) dreimal täglich empfohlen [50].

Bei operativen oder diagnostischen Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko einerseits und mittlerem bis hohem Thromboembolierisiko andererseits ist ein Bridging erforderlich (Tabelle 6) [47, 50, 51, 52]. In der Regel wird die OAK ca. 5 bis 7 Tage vor einer Operation abgesetzt. Unterschreitet die INR den unteren Zielwert, beginnt die Antikoagulation mit therapeutischen Dosen Heparin. Bei mittlerem Thromboembolierisiko wird die halbtherapeutische Dosis empfohlen [53]. Zwischen NMH und UFH bestehen keine Unterschiede in der Häufigkeit von Komplikationen. NMH werden aber wegen der fixen Dosierung ohne Gerinnungskontrollen bevorzugt eingesetzt [53]. Auch wenn NMH für diese Indikation nicht zugelassen sind und es sich formal damit um einen sog. „Off-Label-Use“ handelt, erkennen die Hersteller den bestimmungsgemäßen Gebrauch an und übernehmen die Produkthaftung nach dem Arzneimittelgesetz.

Die letzte Dosis des NMH sollte nicht länger als 12 Stunden vor der Operation appliziert werden. Je nach individueller Risikokonstellation wird mit der Gabe von NMH und OAK 12 bis 24 Stunden nach der Operation wieder begonnen. Dabei kann die „loading-dose“ nach folgendem Schema durchgeführt werden [50]:

Risiko für thromboembolische Ereignisse		
niedrig	mittel	hoch
<ul style="list-style-type: none"> – Idiopathisches Vorhofflimmern – Sekundäre tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolie innerhalb des ersten Jahres – Bioprothesen (nach 3 Monate) 	<ul style="list-style-type: none"> – Idiopathische Beinvenenthrombose oder Lungenembolie innerhalb des ersten Jahres – Vorhofflimmern mit begleitendem Diabetes mellitus, art. Hypertonie, bei höherem Lebensalter – Bioprothesen (in den ersten 3 Monaten) 	<ul style="list-style-type: none"> – Künstliche Herzklappen – TVT oder Lungenembolie im zurückliegenden Monat – Art. Embolie im zurückliegenden Monat – Vorhofflimmern mit Z.n. ischämischen Ereignis, schwerer Herzinsuffizienz und Thrombus im linken Vorhof oder Spontanechos

Tabelle 5 Klinische Risikoabschätzung für thromboembolische Ereignisse [Quelle: Bauersachs et al.].

Beispiele für geringes Blutungsrisiko	Beispiele für hohes Blutungsrisiko
<ul style="list-style-type: none"> Zahnextraktion (einzelne / mehrere) Endoskopie mit / ohne Biopsie Katarakt-Operation Gelenkpunktion Kleine Hauteingriffe Knochenmarkpunktion 	<ul style="list-style-type: none"> Endoskopie mit Polypektomie / Sphinkterotomie Abdominelle Eingriffe (auch lapaskopisch) Urogenitale Eingriffe Neurochirurgische Eingriffe Orthopädische Eingriffe Vaskuläre und kardiale Operationen Punktion innerer Organe

Tabelle 6 Klinische Risikoabschätzung für Blutungsereignisse [Quelle: modifiziert nach Hessische Leitliniengruppe – Antikoagulation].

1. Tag: 3 Tabletten (9 mg)
2. Tag: 2 Tabletten (6 mg)
3. Tag: je nach INR-Wert Gabe von ½ bis 1 ½ Tabletten

Die Überbrückung mit NMH wird so lange fortgesetzt, bis der INR-Wert im individuellen Zielbereich liegt.

Akupunktur unter oraler Antikoagulation?

Es besteht Uneinigkeit darüber, ob die OAK eine relative oder absolute Kon-

traindikation für die Durchführung einer Akupunktur darstellt [54]. In einer Übersichtsarbeit über die Komplikationen und Kontraindikationen der Akupunktur wurde u. a. über einen Fall berichtet, bei dem sich nach Gefäßverletzung ein Kompartmentsyndrom des Unterschenkels entwickelte [55]. Deshalb ist eine sorgfältige Durchführung und Dokumentation der Aufklärung erforderlich. Trotzdem dürfte sich das Risiko bei regelrechtem Vorgehen auf dem Niveau der auch im Alltag vorkommenden Bagatellverletzungen bewegen.

Unter oraler Antikoagulation impfen?

Antikoagulierte Patienten sollten aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos keine intramuskuläre Injektion erhalten. Nach Möglichkeit sind die Impfstoffe oral oder subkutan zu applizieren [50]. Es liegt jedoch für die meisten Impfstoffe kein Nachweis der Wirksamkeit der s.c. Applikation vor. Eine Studie (n = 229) konnte zeigen, dass die intramuskuläre Influenza-Impfung unter oraler Antikoagulation keine höhere Rate an Komplikationen im Vergleich zur subkutanen Impfung hatte [56]. Eine allgemeine Empfehlung entgegen den Herstellerangaben kann aufgrund der geringen Studienlage nicht gegeben werden.

Schwangerschaft und Stillen

Cumarinderivate in der Schwangerschaft sind mit einer spezifischen Cumarin-Embryopathie und Fehlbildungen des zentralen Nervensystems assoziiert. Neben der Aufklärung von betroffenen Frauen im gebärfähigen Alter (häufig mit mechanischen Herzklappen, Lungenembolien bei Tabakmissbrauch und oraler Kontrazeption) ist deshalb eine besondere Planung des Kinderwunsches notwendig. Das höchste Risiko für Missbildungen besteht in der 6. – 12. Schwangerschaftswoche. Bei einer ungeplanten Schwangerschaft sollte deshalb so früh wie möglich auf Heparin umgestellt werden. Beim Stillen gelangen geringe Mengen Phenprocoumon in die Muttermilch [57]. Um die blutverdünnende Wirkung bei Neugeborenen auszuschließen, wird ihnen während der Stillzeit Vit. K in Form von Tropfen verabreicht.

Schlussbemerkung

Auch wenn die orale Antikoagulation risikobehaftet ist, stellt sie doch für viele Patienten die beste Option dar, thromboembolische Ereignisse zu vermeiden, sodass der Nutzen die Risiken aufwiegt. Der Patient steht oft vor vielen Fragen und Ängsten. Um die Patientensicherheit im Umgang mit der OAK in der hausärztlichen Praxis zu erhöhen, bedarf es einer intensiveren Aufklärung und Schulung der Patienten als bisher.

Dr. med. Thanh Duc Hua ...



... ist Weiterbildungsassistent zum Facharzt für Allgemeinmedizin und wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Abteilung Allgemeinmedizin der Universitätsmedizin Göttingen. Zurzeit führt er ein Projekt zur Arzneimittelsicherheit bei oraler Antikoagulation durch.

Eine Patientenschulung sollte alle Aspekte der OAK, insbesondere die Arzneimittelinteraktionen, die Ernährung und das Verhalten in besonderen Situationen dem Patienten so verständlich wie möglich vermitteln sowie das Vertrauen in die Therapie stärken.

Interessenkonflikte: keine angegeben.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Thanh Duc Hua
Abteilung Allgemeinmedizin
Universitätsmedizin Göttingen
Humboldt-Allee 38
37073 Göttingen
E-Mail:
thanhduc.hua@med.uni-goettingen.de

Literatur

- Braun S, Völler H, Soppa C et al. Aktualisierte Leitlinie „Gerinnungsselbstmanagement“. Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 695–700
- Garcia-Alamino JM, Ward AM, Alonso-Coello P et al. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. Cochrane Database Syst Rev. 2010; 4:CD003839
- Verheugt FW. The new oral anticoagulants. Neth Heart J. 2010; 18: 314–8
- Franco V, Polancysk CA, Clausell N, Rohde LE. Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols. Am J Med 2004; 116: 651–6
- De Assis MC, Rabelo ER, Ávila CW et al. Improved oral anticoagulation after a dietary vitamin K-guided strategy: a randomized controlled trial. Circulation 2009 120: 1115–22
- Reese AM, Farnett LE, Lyons RM et al. Low-dose vitamin K to augment anticoagulation control. Pharmacotherapy 2005; 25: 1746–51
- Sconce E, Khan T, Mason J et al. Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin K compared to patients with stable control of anticoagulation. Thromb Haemost 2005; 93: 872–875
- Schurgers IJ, Shearer MJ, Hamulyak K et al. Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationships in healthy subjects. Blood 2004; 104: 2682–2689
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133:1605–98S
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. Vitamin K und Therapie mit Antikoagulantien. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. 2008. <http://www.dge.de> (6. August 2010)
- Suttie JW. Vitamin K and human nutrition. J Amer Diet Ass 1992; 92: 585–590
- Alstad AD, Casper HH, Johnson LJ. Vitamin K treatment of sweet clover poisoning in calves. J Am Vet Med Assoc 1985; 187: 729–31
- Naser-Hijazi B, Gallenkemper G, Rieckemann B, Vanscheidt W. Coumarin übt im Gegensatz zu Cumarinderivaten keinen Einfluss auf die Prothrombinzeit aus – Ergebnisse einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie. Phlebologie 2004; 33: 17–21
- Awan S, Kazmi HS, Awan AA. An unusual case of bloody tears. J Ayub Med Coll Abbottabad 2006; 18: 68–9
- Sprefaco M, Lodigiani C, van Leeuwen Y et al. Effects of CYP2C9 and VKORC1 on INR variations and dose requirements during initial phase of anticoagulant therapy. Pharmacogenomics. 2008; 9: 1237–50
- Beinema M, Brouwers JR, Schalekamp T, Wilffert B. Pharmacogenetic differences between warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. Thromb Haemost. 2008; 100: 1052–7
- Torn M, Bollen WL, van der Meer FJ et al. Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. Arch Intern Med 2005; 165: 1527–32
- Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. Stroke. 2005; 36: 1588–93
- Fachinformation Phenprocoumon, www.fachinfo.de, August 2001
- Schmidt M, Sitter T, Spannagl M et al. Hautnekrose im Vorfußbereich unter Antikoagulation mit Phenprocoumon. Dtsch. Med. Wschr. 1999; 124: 727–30
- Lewandowski K, Zawilska K. Protein C concentrate in the treatment of warfarin-induced skin necrosis in the protein C deficiency. Thrombos and Haemost 1994; 71: 395
- Tiesenhausen K, Amann W, Koch G et al. Die Kumarinnekrose – eine lebensbedrohliche Komplikation. Z Herz-Thorax- Gefäßschir 1999; 13: 228–33
- Bügel S. Vitamin K and bone health in adult humans. Vitam Horm. 2008; 78:393–416
- Resch H, Pietschmann P, Krexner E, Willvonseder R. Decreased peripheral bone mineral content in patients under anticoagulant therapy with phenprocoumon. Eur Heart J. 1991; 12: 439–41
- Schimanski CC, Burg J, Möhler M et al. Phenprocoumon-induced liver disease ranges from mild acute hepatitis to (sub-) acute liver failure. J Hepatol. 2004; 41: 67–74
- Lestin HG, Lestin F, Wöstenberg D et al. Nachweis einer Heparin-Phenprocoumon-Pseudoallergie mit dem Gewebeprovokationsverfahren nach Reimann-Raithel. Die Medizinische Welt 1999; 50: 288–293
- Joerg I, Fenyvesi T, Harenberg J. Anticoagulant-related skin reactions. Exper Opin Drug Saf 2002; 1: 1–8
- Fachinformation Heparin-Natrium, www.fachinfo.de, Juni 2009
- Kruis-de Vries MH, Stricker BHC, Coenraads PJ, Nater JP. Maculopapular rash due to coumarin derivatives. Dermatologica 1989; 178: 109–111
- Penning-van Beest F, Erkens J, Petersen KU et al. Main comedications associated with major bleeding during anticoagulant therapy with coumarins. Eur J Clin Pharmacol. 2005;61: 439–44
- Wirth HP, Hürlimann R, Flückiger T. NSAR und COX-2-Hemmer: die häufigsten unerwünschten Wirkungen. Schweiz Med Forum 2006; 6: 284–289
- Mousa SA. Antithrombotic effects of naturally derived products on coagulation and platelet function. Methods Mo. Biol. 2010; 663: 229–40
- Saal K, Hoffmann B, Blauth E et al. Analyse des Behandlungsprozesses bei der oralen Antikoagulationstherapie zur Identifikation von Sicherheitsproblemen in der hausärztlichen Versorgung. Z Allg Med 2009; 85: 148–155
- Wyse DG. Bleeding while starting anticoagulation for thromboembolism prophylaxis in elderly patients with atrial fibrillation. Circulation 2007; 115: 2684–6
- Vamai R, Vegh M, Poto L, Nagy L. Level of knowledge among patients treated with oral anticoagulant. Orv Hetil 2008; 149: 2047–51
- Kagansky N, Knobler H, Rimon E et al. Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients. Arch Intern Med 2004; 164: 2044–50
- <http://www.walt.med-rz.uniklinik-saarland.de/haemostaseologie/Projekte/oak/oak01.html>

38. Cromheecke ME, Levi M, Colly LP et al. Oral anticoagulation selfmanagement and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomised cross-over comparison. *Lancet* 2000; 356: 97–102
39. Sawicki PT, Glaser B, Kleespies C et al. Long-term results of patients' self-management of oral anticoagulation. *Journal of Clinical & Basic Cardiology* 2003; 6: 59–62
40. Hasenkam JM, Kimose HH, Knudsen L et al. Self management of oral anticoagulant therapy after heart valve replacement. *Eur J of Cardiothorac Surg* 2007; 11: 935–942
41. Jank S, Kappler M, Markmann A et al. Individualisierte Patientenberatung zur Antikoagulations-Therapie: Entwicklung eines elektronischen Hilfsmittels und Bewertung durch die Patienten. *Int J Clin Pharmacol Therapeut* 2008; 46: 280–288
42. Blaise S, Satger B, Fontaine M et al. Evaluation of an education program for patients taking oral anticoagulations: Experience of the Granted network in Isère. *J Mal Vasc* 2009; 34:346–53
43. http://www.allgemeinmedizin.med.uni-goettingen.de/projekte/arzneimittel_sicherheit.htm
44. Berthold W, Miller T, Walther-Berthold S. Ein einfacher Dosisrechner zur Qualitätsverbesserung der Antikoagulationstherapie mit Vitamin-K-Antagonisten. *Phlebologie* 2007 36 1: 17–20 [<http://www.inr-kontrolle.de/>]
45. Brandenburgische Technische Universität Cottbus: Computergestützte Dosierungsempfehlungen in der oralen Antikoagulationstherapie [<http://vieta.math.tu-cottbus.de/nam/projekte/inr/index.htm>]
46. van Leeuwen Y, Rosendaal FR, van der Meer FJ. The relationship between maintenance dosages of three vitamin K antagonists: acenocoumarol, warfarin and phenprocoumon. *Thromb Res.* 2008; 123: 225–30
47. Niederer A, Wuillemin WA, Moerlosse PD. Orale Antikoagulation: Praktisches Vorgehen. *Schweiz Med Forum* 2001; 17: 425–430
48. Baglin TP, Keeling DM, Watson HG. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition – 2005 update. *British Society for Haematology* 2005; 132: 277–285
49. Goldinger A. Therapie mit Cumarinderivaten. *Pharmakologie und Klinik von Phenprocoumon.* Deutschen Apotheker Verlag in der Krankenhauspharmazie 1996; 17: 189–209
50. Bergert FW, Braun M, Conrad D et al. Hausärztliche Leitlinie Antikoagulation. Leitliniengruppe Hessen 2006
51. Schmelzeisen R. Zahnärztliche Chirurgie bei Patienten mit Antikoagulationstherapie. 2001
52. Rupperecht HJ, Flieger D, Mago L et al. Patienten mit oraler Antikoagulation oder Thrombzytenaggregationshemmung benötigt einen diagnostischen oder therapeutischen Eingriff. Wie mache ich es richtig? *KVH aktuell* 2009; 4: 4–9
53. Bauersachs RM, Schellong S, Haas S, Gogarten W. Überbrückung der oralen Antikoagulation bei interventionellen Eingriffen. *Deutsches Ärzteblatt* 2007; 18: 1237–1244.
54. De Groot M. Akupunktur: Komplikationen, Kontraindikationen und Patientenaufklärung. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd* 2001; 8: 256–262
55. Smith DL, Walczyk MH, Campbell S. Acupuncture-needle-induced compartment syndrome. *West J Med* 1986; 144: 478–479
56. Casajuana J, Iglesias B, Fabregas M et al. Safety of intramuscular influenza vaccine in patients receiving oral anticoagulation therapy: a single blinded multi-centre randomized controlled clinical trial. *BMC Blood Disord* 2008; 8: 1
57. von Kries R, Nöcker D, Schmitz-Kummer E, de Vries JX. Transfer von Phenprocoumon in die Muttermilch. Ist eine orale Antikoagulation mit Phenprocoumon eine Kontraindikation für das Stillen? *Monatsschr Kinderheilkd.* 1993; 141: 505–7