

Established anticoagulants in secondary haemostasis

Vitamin K antagonists, heparins

E. Langer; S. Ziemer

Zentralinstitut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, Charité Universitätsmedizin Berlin

Keywords

Vitamin K, vitamin K antagonists, unfractionated heparin, low-molecular-weight heparins

Summary

In respect to the actual discussion of new anticoagulants in secondary haemostasis, we will give a short review on established oral anticoagulation with vitamin K antagonists and parenteral anticoagulation by use of heparin. The different coumarin derivatives phenprocoumon, warfarin, and acenocoumarol are compared concerning to the management and influence of pharmacogenetic and pharmacokinetic factors. Studies to improve the safety of oral anticoagulation by vitamin K supplementation will be briefly discussed. The therapy with heparins include until now some problems of dose-response control. It is necessary to pay attention to contra-indications even for well known anticoagulants. Examples for that will be given.

Schlüsselwörter

Vitamin K, Vitamin-K-Antagonisten, unfraktioniertes Heparin, niedermolekulare Heparine

Zusammenfassung

Vor dem Hintergrund der Diskussion neuer Antikoagulanzen der sekundären Hämostase soll hier ein kurzer Überblick über die etablierte orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten und die parenterale Antikoagulation mit Heparin gegeben werden. Die Coumarinderivate Phenprocoumon, Warfarin und Acenocoumarol werden hinsichtlich ihres Handelings und ihrer Beeinflussung durch pharmakogenetische und pharmakinetische Faktoren verglichen. Versuche, durch Vitamin-K-Supplementierung die Sicherheit der Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten zu erhöhen, werden kurz vorgestellt. Zu den Aspekten der Heparintherapie gehören Fragen der Dosis/Wirkungskontrolle, die noch nicht abschließend geklärt sind. Die Notwendigkeit, auch bei bewährten Präparaten auf relative und absolute Kontraindikationen zu achten, wird anhand von Beispielen erläutert.

Correspondence to

Dr. Elisabeth Langer
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Campus Charité Mitte, Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Tel. 030/450 56 90 52, Fax 030/450 56 99 12
E-Mail: elisabeth.langer@charite.de

Etablierte Antikoagulanzen der sekundären Hämostase – Vitamin-K-Antagonisten, Heparine
Hämostaseologie 2009; 29: 241–246

Vitamin-K-Antagonisten

Die orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten erfolgt seit über 60 Jahren und findet nach wie vor bei einer großen Zahl von Patienten für die primäre und sekundäre Prophylaxe sowohl von arteriellen als auch venösen Thrombosen Anwendung (2).

Vitamin K ist für die Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X sowie der Inhibitoren Protein C und S essenziell, da es der Cofaktor der γ -Glutamyl-Carboxylase ist. Ohne die aktive Form von Vitamin K werden keine γ -carboxylierten Gerinnungsfaktoren gebildet. Durch die γ -Carboxylierung wird die Chelatbildung mit Calciumionen ermög-

licht und damit die Bindung an negativ geladene Phospholipide (11). Wird die γ -Carboxylierung durch verminderte Vitamin-K-Wirkung gehemmt, entstehen so genannte PIVKA (proteins induced by vitamin K absence), die nicht gerinnungsaktiv sind.

Cumarinderivate beeinflussen den Vitamin-K-Regenerationszyklus, indem die Vitamin-K-2,3-Epoxid-Reduktase (VKORC1) und die Vitamin-K-Reduktase gehemmt werden und so keine enzymatisch aktiven γ -carboxylierten Gerinnungsfaktoren generiert werden. Vitamin-K-Antagonisten entfalten daher ihre Wirkung erst nach einigen Tagen, wenn die vor der Gabe synthetisierten carboxylierten (aktiven) Faktoren aus dem Kreislaufsystem verschwunden sind.

Natürliche Coumarine finden sich in Pflanzen der Dolden- und Rautengewächsfamilie, mittlerweile sind über 500 bekannt (35). Bedeutung hat das Dicumarol, das bei Verfaulen von im Heu enthaltenem Klee entsteht. Es kann zur Süßkleeerkrankheit bei Weidetieren führen. Dies war einst Basis für die Entdeckung der gerinnungshemmenden Wirkung.

Therapeutisch werden drei Coumarinderivate genutzt:

- Warfarin,
- Phenprocoumon und
- Acenocoumarol.

In Deutschland wird fast ausschließlich Phenprocoumon (Falithrom[®], Marcumar[®], Marcuphen[®], Phenpro AbZ[®], Phenprogamma[®], Phenpro.-ratiopharm[®]) verwendet, in einigen europäischen Ländern außerdem auch Acenocoumarol (Sintrom[®]). In den angelsächsischen Ländern und Skandinavien wird überwiegend Warfarin (Coumadin[®]) eingesetzt. Warfarin ist weltweit das am häufigsten eingesetzte Coumarinderivat (27).

Es ist zu beachten, dass die meisten aktuellen Studien zur oralen Antikoagulation mit Warfarin durchgeführt wurden. Die Ergeb-

nisse sind nicht vollständig auf andere Vitamin-K-Antagonisten zu übertragen.

Vergleich: Phenprocoumon, Warfarin, Acenocoumarol

Die therapeutisch relevanten Cumarinderivate leiten sich vom 4-Hydroxycumarin her. Phenprocoumon und Warfarin unterscheiden sich in ihren Seitenketten, Acenocoumarol hat im Vergleich zu Warfarin eine zusätzliche Nitrogruppe (►Abb. 1).

Die Cumarinderivate werden nach oraler Verabreichung sehr gut resorbiert, der größte Teil (>98%) wird im Plasma an Albumin gebunden (1). Die unterschiedlichen Halbwertszeiten sind von großer klinischer Bedeutung. Weitere Unterschiede bestehen hinsichtlich der Bioverfügbarkeit und des Metabolismus (►Tab. 1).

CYP2C9-Polymorphismus

Phenprocoumon wird zu 40% unverändert ausgeschieden und ist somit weniger von der Metabolisierung durch Cytochrom P450 abhängig als Warfarin. Das erklärt die unterschiedlichen Ergebnisse der Studien zu den Effekten des CYP2C9-Polymorphismus durch den Austausch einer Aminosäure. Die Allele werden als CYP2C9*2 und *3 bezeichnet (42). Zum Vergleich zwischen den Geno-

typen wurden verschiedene Parameter herangezogen: Die empirisch ermittelte Dosis der oralen Antikoagulation zum Erreichen der Ziel-INR, die Zeit bis zum Erreichen einer stabilen Antikoagulation und der Anteil von Patienten mit extrem hohen INR-Werten. Außerdem wurden das Auftreten von Blutungen in der Einstellungsphase und in der stabilen Phase der oralen Antikoagulation sowie die Häufigkeit schwerer Blutungen verglichen.

Bei Patienten mit Warfarin-Einnahme war das Vorkommen von CYP2C9 Genvarianten mit vermindertem Dosisbedarf, verlängerter Zeit bis zum Erreichen der stabilen Phase, einem höheren Anteil von Patienten mit extrem hohen INR-Werten und vermehrtem Auftreten von Blutungen sowohl in der Einstellungs- als auch in der stabilen Phase der oralen Antikoagulation vergesellschaftet. Bei Gabe von Acenocoumarol war bei Patienten, die die Allele CYP2C9*2 und CYP2C9*3 trugen, ebenfalls ein geringerer Dosisbedarf zu verzeichnen und die mittleren erreichten INR-Werte waren trotz Dosisreduzierung signifikant höher. Leichte Blutungen traten häufiger auf, wohingegen keine Korrelation zwischen schweren Blutungen und dem CYP2C9-Genotyp zu finden war.

Die Unterschiede bei Phenprocoumon-Einnahme waren bezüglich der Dosis beim Auftreten von CYP2C9-Varianten nicht signifikant, abgesehen davon, dass homozygote

Träger des CYP2C9*3-Allels schätzungsweise 1,5-mal weniger Phenprocoumon benötigen. Auch die Unterschiede bei den mittleren INR-Werten und bezüglich des Risikos schwerer Blutungen waren zwischen den verschiedenen Genotypen nicht signifikant (40).

VKORC1-Genotyp

Der VKORC1-Genotyp beeinflusst den Metabolismus aller Cumarinderivate (5). Die Polymorphismen lassen sich vier bzw. fünf Haplotypen zuordnen, die in der Literatur unterschiedlich bezeichnet werden.

Träger des Haplotyps VKORC*2 (Haplotyp A) haben eine verminderte VKORC1-Expression und deshalb sind niedrigere VKA-Dosen erforderlich (46). Der Dosisseffekt ist dabei fast linear: Im Vergleich zum homozygoten Wildtyp benötigen Patienten mit einem heterozygoten VKORC1*2-Haplotyp eine um ca. 25% niedrigere Dosis, bei Homozygotie nur ca. 50% der Dosis (29, 31). In Asien tritt dieser Haplotyp bei über 80% der Bevölkerung auf (5, 30), während bei Kaukasiern nur 40% Träger dieses Haplotyps sind (40). Andererseits kommen VKORC1-Mutationen vor, die zu einer Cumarinresistenz führen (5, 30).

Ladungsdosis

Üblicherweise wird bei Gabe von Phenprocoumon die Therapie mit einer Ladungsdosis eingeleitet. Vorausgesetzt, es handelt sich um Patienten mit normalem Körpergewicht und normaler Leberfunktion gilt die Faustformel (25):

Die Ladungsdosis (Anzahl Tabletten à 3 mg in vier Tagen) entspricht 1/10 der aktuellen Thromboplastinzeit [%].

Höhere Dosen sind obsolet wegen der Gefahr der Cumarin-Nekrose durch das schnellere Absenken von Faktor VII und Protein C aufgrund der kürzeren Halbwertszeiten und dem damit verbundenen Ungleichgewicht zu den in den ersten Tagen noch in hoher Aktivität vorhandenen Faktoren II, IX und X.

Bei der Erhaltungsdosis von Phenprocoumon ist die Variationbreite sehr groß: Sie reicht von

- 9 mg pro Tag bis
- 0,75 mg jeden dritten Tag.

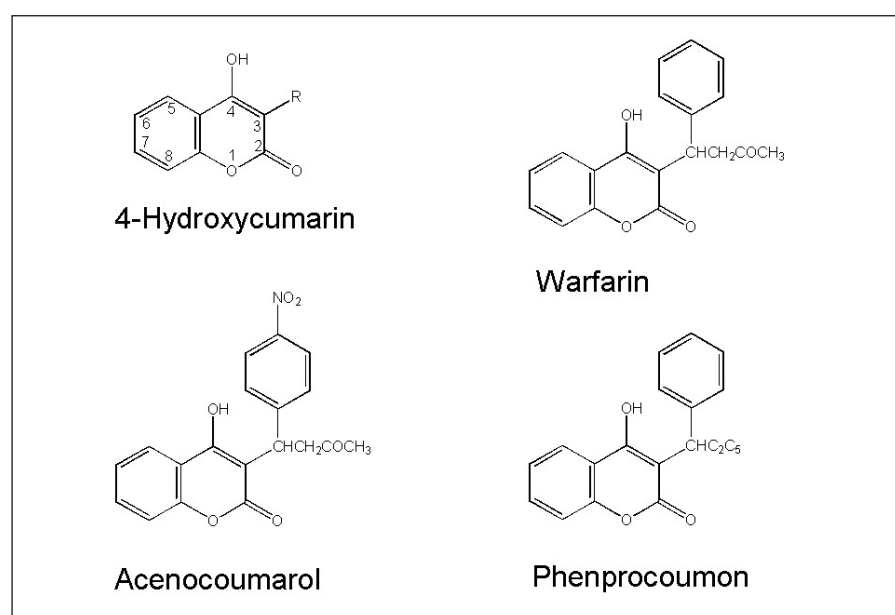


Abb. 1 Chemische Struktur von Cumarinderivaten

Dabei ist zu beachten, dass die Tabletten wegen der ungleichen Verteilung des Wirkstoffs nicht mehrfach geteilt werden sollten.

Im Gegensatz dazu ist bei Warfarin und Acenocoumarol keine Ladungsdosis erforderlich, sondern es wird mit der Erhaltungsdosis begonnen (26, 2).

Drei Fallbeispiele

Kasuistik 1

Ein 55-jähriger Patient aus den USA war mit Warfarin stabil bei einer INR von 2,5 bis 3,0 eingestellt. In Berlin waren die Tabletten aufgebraucht und er erhielt von seinem Gastgeber, der ebenfalls oral antikoaguliert war, Marcumar, das er in seiner gewohnten Dosierung einnahm. Nach vier Tagen traten spontan Hämatome und Hämaturie auf. Die INR war >7 und die aPTT betrug 125 Sekunden.

Ein Wechsel von einem Vitamin-K-Antagonisten zu einem anderen kann aus verschiedenen Gründen erforderlich sein. Zum Beispiel bei oral antikoagulierten jungen Frauen, die schwanger werden wollen und wegen der langen Phenprocoumon-Halbwertszeit auf Warfarin umgestellt werden sollten, oder bei Patienten mit allergischen Reaktionen, toxischer Hepatitis oder Haarfall.

Untersuchungen von Kristiansen et al. ergaben beim Wechsel von Phenprocoumon auf Warfarin bei 75% der Patienten eine vergleichbare Wirksamkeit von Warfarin bei einer im Mittel 2,3-fach höheren Dosis als Phenprocoumon. Bei 25 % der Patienten war eine vergleichbare Wirksamkeit bei der 1,8-fachen Dosis vorhanden. Die Anpassung erfolgte schrittweise: In der ersten Woche die 0,8-fache Dosis (2,5 mg entsprechend 1 Tablette Warfarin anstelle von 3,0 mg Phenprocoumon), in der zweiten Woche die 1,7-fache und in der dritten Woche die 2,1-fache Menge im Vergleich zur Phenprocoumon-Dosis. Nach dem 28. Tag erfolgte die Dosisanpassung individuell (27).

Van Leeuwen et al. untersuchten die Umstellung von Warfarin und Acenocoumarol auf Phenprocoumon und von Acenocoumarol auf Warfarin. Nach Gabe einer Ladungsdosis wurden in der Erhaltungphase die Dosen vom ursprünglichen und umgestellten Medikament verglichen und so Umstellungs-

Tab. 1 Eigenschaften der Cumarinderivate

Eigenschaften	Phenprocoumon	Acenocoumarol	Warfarin
Halbwertszeit (43, 27)	144 (65–170) h	11 h	40 (36–42) h
Bioverfügbarkeit	90%	60%	100%
freie Plasmakonzentration	1,0%	1,3%	< 1%
Elimination (40)	40% unverändert 60% Hydroxylierung durch Cytochrom P450 (CYP2C9, CYP3A4)	Hydroxylierung durch Cytochrom P450 (CYP2C9)	Hydroxylierung durch Cytochrom P450 (CYP)
Ausscheidung	renal und biliär	renal und biliär	renal und biliär
Zeit bis zum	Wirkungseintritt	2–4 Tage	1 Tag
	Wirkungsabklingen	7–14 Tage	2 Tage
			1,5–3 Tage
			3–5 Tage

faktoren berechnet. Der Faktor für Warfarin-Phenprocoumon beträgt 0,41 (43).

Weitere Einflussfaktoren auf die INR

Das therapeutische Fenster für die Vitamin-K-Antagonisten ist eng: bei den meisten Indikationen wird eine INR zwischen 2,0 und 3,0 empfohlen. Bei wiederholten thromboembolischen Ereignissen unter OAK mit INR-Werten im therapeutischen Bereich oder zusätzlichen Risikofaktoren sowie bei mechanischem Mitralklappen-Ersatz sollte die INR zwischen 2,5 und 3,5 liegen (2, 34).

Deshalb sind weitere Einflussfaktoren zu beachten. Neben Lebensalter, Geschlecht und Körpergewicht sind Begleitkrankheiten (z.B. Diabetes mellitus, Cholestase, Leberinsuffizienz, Tumorerkrankung) und Komedikation (z. B. Amiodaron, Heparin, Plättchenaggregationshemmer, Antibiotika) von Bedeutung. Zur Therapieeinleitung müssen engmaschige Kontrollen der INR erfolgen, um die Dosis für den individuellen Patienten zu ermitteln.

Aufgrund der mannigfaltigen Einflussfaktoren auf den Bedarf an Vitamin-K-Antagonisten und die Einstellung der INR wird versucht, Algorithmen für die Dosisfindung zu erarbeiten und zu erweitern. Für Warfarin entwickelten z. B. Gage et al. ein Vorhersagemodell anhand von 1015 Patienten, das an 292 Patienten validiert wurde. In die Vorhersage gingen neben den pharmakogenetischen Faktoren (VKORC1- und CYP2C9-Polymorphismus) Alter, Körperoberfläche, Rauchen, Komedikation mit Amiodaron, venöse Thromboembolien und die Rasse (Afro-

Amerikaner) ein (16). Andere Modelle schließen ebenfalls den VKORC1- und CYP2C9-Polymorphismus sowie Körperoberfläche bzw. Größe oder Gewicht und Alter ein (22, 37, 44). Allerdings empfehlen die Autoren der aktuellen ACCP-Guidelines derzeit keine pharmakogenetisch basierte initiale Dosierung für die individuelle Warfarin-Dosis (2).

Für Phenprocoumon gibt es ebenfalls klinische Algorithmen. Good et al. bewerten als Prediktoren für niedrigeren Phenprocoumon-Bedarf oder überschießende INR-Werte höheres Alter, weibliches Geschlecht, Diarrhöen, höhere INR-Ausgangswerte und eine niedrige Kreatinin-Clearance. Für die Ermittlung der Ladungsdosis werden hier das Gewicht und die Albuminkonzentration und, falls diese nicht verfügbar ist, das Alter herangezogen (17).

Poller et al. führten eine multizentrische Studie mit 32 Zentren überwiegend in Europa durch, um die Sicherheit und Effektivität zweier rechnerbasierter Programme zur Dosierung von Phenprocoumon, Warfarin und Acenocoumarol) im Vergleich zu alleiniger ärztlicher Verordnung zu testen. Dabei zeigte sich bei der Mehrheit der Zentren mit Hilfe der Computerprogramme eine Zunahme der Zeitspanne, in der die INR-Werte im Zielbereich lagen. Außerdem traten in der Gruppe der Patienten mit thromboembolischen Erkrankungen weniger klinische Ereignisse auf, in den anderen Gruppen (Patienten mit Vorhofflimmern, mechanischen Herzklappen und anderen Indikationen) gab es jedoch keine signifikanten Unterschiede (33).

Im gesamten Verlauf der Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind regelmäßige Kontrollen erforderlich.

Kasuistik 2

Ein 69-jähriger Patient, der wegen Vorhofflimmerns mit Warfarin behandelt wurde, kam zur Aufnahme wegen der Operation eines Blasen tumors. Bei Aufnahme betrug die INR 12. Als am vierten Tag die INR noch immer bei 10 lag, erfolgte die Gabe von Vitamin K. Daraufhin fiel die INR innerhalb mehrerer Tage auf 2,0 und die Operation verlief ohne Komplikationen. Nach Restart von Warfarin stieg die INR auf 11, gefolgt von einer Hämaturie und einer Anastomosenblutung. Vor der Klinikaufnahme hatte der Patient noch nie Blutungskomplikationen und die INR lag immer unter 4. Vor der Aufnahme hatte er lediglich noch Digoxin, nach der Aufnahme Paracetamol mit Codein eingenommen. Zwei Wochen vor der geplanten Operation hatte er jedoch begonnen, täglich fast zwei Liter Cranberrysaft zu trinken, um rezidivierende Harnwegsinfekte zu vermeiden. Nachdem der Patient damit aufhörte, stabilisierte sich die INR bei 3 und er genas vollständig (18).

Der Mechanismus der Interferenz zwischen Cranberrysaft und INR ist unklar. Eine Erklärung wäre die hohe Salizylatkonzentration durch Obst und Gemüse, die zu einer Verdrängung von Warfarin aus der Proteinbindung führen könnte. Eine weitere wären die Flavonoide, die neben anderen biochemischen Einflüssen auch die Cytochrom P 450-Expression hemmen oder induzieren können (4).

Vitamin-K-Substitution bei schwer einstellbarer INR

Aufgrund der Rolle, die Vitamin K bei der Biosynthese der Gerinnungsfaktoren spielt, können sowohl Mangel als auch Überschuss zu INR-Änderungen führen. Der tägliche Bedarf an Vitamin K beträgt 1 µg/kg Körpergewicht (15).

Kasuistik 3

Einen Einzelfall mit extremer Aufnahmemenge zeigt das folgende Beispiel: Eine 42 Jahre alte Frau, die zwei Jahre zuvor eine mechanische Aortenklappe erhalten hatte und stabil oral antikoaguliert war, entwickelte eine plötzliche akute Herzinsuffizienz mit aor-

taler Regurgitation. Bei der Operation zur Revision der Aortenklappe fanden sich Thromben auf der Klappe.

Im Rückblick stellte sich heraus, dass die Patientin in den vier Wochen vor dem Ereignis mehrfach Broccolisuppe mit Schweineleber gegessen hatte. Es ist anzunehmen, dass dieser Vitamin-K-Exzess den Warfarin-Effekt aufgehoben hat (7).

Ein Grund für schwankende INR-Werte bei oral antikoagulierten Patienten ist die unterschiedliche Vitamin-K-Aufnahme. Besonders instabil sind die Werte bei Patienten mit Vitamin-K-Mangel (36).

Andererseits gibt es Hinweise, dass die tägliche Gabe von Vitamin K (100–150 µg) bei Patienten mit schwer einstellbarer oraler Antikoagulation die INR-Schwankungen vermindern kann (38).

In einer aktuellen Multicenter-Studie aus den USA, Kanada und Italien wurde jedoch bei Patienten, die mit einer INR zwischen 4,5 und 10 in die Ambulanz kamen und eine Einzeldosis von 1,25 mg Vitamin K oder Placebo erhielten, in der Vitamin-K-Gruppe zwar schneller die INR abgesenkt, aber eine Reduzierung der Blutungsereignisse ergab sich nicht (9).

In Deutschland ist eine multizentrische Fallkontrollstudie geplant, bei der 80 µg Vitamin K als Tagesdosis verwendet werden sollen, um diesen neuen Therapieansatz zu überprüfen (30).

Heparine

Die Verzögerung des Gerinnungsprozesses in vivo konnte lange Zeit nur wie oben beschrieben durch die Reduzierung der Prokoagulatoren mittels Vitamin-K-Antagonisten oder die gezielte Hemmung von Faktor Xa und/oder Thrombin mittels Heparin (3, 45) erfolgen. Die modernen Antithrombotika wie direkte FXa- oder FIIa-Inhibitoren stellen eine Alternative auch zum Heparin dar. Hier sollen einige Aspekte der Heparine kurz besprochen werden.

Die Entdeckung, Reinigung und der klinische Einsatz des Heparins ist eine Meisterleistung aus der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts (32). Heparine beschleunigen nach ihrer Bindung an Antithrombin die Bildung der

Aktivator-Inhibitor-Komplexe zwischen Antithrombin und den aktivierten Gerinnungsfaktoren, die Serinproteasen sind. Das bedeutet, dass für die Wirkung von Heparin Antithrombin in physiologischer Aktivität vorhanden sein muss (21, 23).

Welche Serinproteasen inhibiert werden, ist abhängig von der Kettenlänge des Heparins.

Heparin mit mehr als 18 Zuckermolekülen hemmt FXa und FIIa gleich stark. Die verschiedenen niedermolekularen Heparine (NMH) beschleunigen bevorzugt die Komplexbildung von FXa mit Antithrombin mit einer geringeren und variablen Hemmung des Thrombins (23). Das kleinste wirksame Heparin ist das Pentasaccharid, das ausschließlich mit FXa und Antithrombin interagiert (12, 23).

Die klinischen Einsatzgebiete der Heparine sind nicht nur die Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Ereignisse (19, 21, 23, 48), ihre Gabe ermöglicht auch

- intravaskuläre Katheterinterventionen,
- die extrakorporale Zirkulation des Blutes für Dialyseverfahren,
- extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO),
- Herzchirurgie mittels Herz-Lungen-Maschine,
- Leberersatzverfahren und
- Plasmapheresen.

Die neuen Antikoagulanzen werden die unfraktionierten Heparine (UFH) nicht aus der Medizin verdrängen können. Der heute überwiegende Einsatz von NMH in der Prophylaxe und Therapie der thromboembolischen Komplikationen ist durch wesentliche Unterschiede zwischen UFH- und NMH-Präparaten begründet (21, 23). Die unspezifische Bindung des UFH an Plasmaproteine (z. B. Plättchenfaktor 4, Thrombospondin, Vitronektin, Beta-Thromboglobulin, Fibronektin, Fibrinogen, Von Willebrand-Faktor, histidinreiches Glykoprotein und Komplement) vermindert seine Wirksamkeit und ist besonders bei Patienten mit Akute-Phase-Reaktion bei der Dosierung zu beachten. Die Fraktionierung des Heparins zu NMH reduziert diese Bindung und ist ein wesentlicher Vorteil für eine bessere Dosis/Wirkungsbeziehung.

Monitoring der Heparintherapie

Das Monitoring bei NMH- und UFH-Therapie ist nicht optimal. Die aPTT-Verlängerung für die Kontrolle des UFH ist durch die starke Variabilität von Reagenzien und Messgeräten nicht zu standardisieren und durch unterschiedliche Sensitivität auf UFH geprägt (21, 39). Ringversuche in Deutschland zeigten, dass bei einer heparinisierten Probe aPTT-Werte zwischen 40 und 140 Sekunden gemessen wurden. Es erscheint sinnvoll, dass jedes Labor die in der Klinik eingesetzten Heparine mittels Verdünnungsreihe in Normalplasma mit den eigenen Reagenzien kontrolliert. Die Kurven sollten den klinisch tätigen Kollegen zur Orientierung zur Verfügung gestellt werden.

Zu bedenken ist, dass bei Patienten mit einer frischen Thrombose der antikoagulatorische Effekt um 40% vermindert sein kann (21)!

Eine bessere, aber aufwändigere Überprüfung der Dosis-aPTT-Verlängerung ist durch die vergleichende Messung der Anti-Xa-Aktivität und der aPTT aus dem Plasma von 50 heparinisierten Patienten gegeben. Dabei darf dem Anti-Xa-Reagenz weder Dextran zum Freisetzen von Heparin aus unspezifischen Bindungen noch Antithrombin zugesetzt sein (41). Die Korrelation zwischen beiden Methoden ermöglicht die Festlegung des prophylaktischen oder therapeutischen Bereichs der aPTT für die eigene Reagenz-Geräte-Kombination (10, 13, 28, 39, 41). In einzelnen klinischen Situationen ist die aPTT für das Monitoring von UFH ungeeignet. Dazu zählen ein Mangel von Faktoren mit primärer Verlängerung der aPTT, auch das Lupus-Antikoagulanz und andere Hemmkörper. Da die Verlängerung der aPTT durch Heparin einer exponentiellen Kurve folgt, ist keine Kalkulation der Dosis möglich. Alternativ sind chromogene Substratmethoden über die Anti-Xa- oder Anti-IIa-Wirkung der UFH einzusetzen. In der klinischen Situation, dass die aPTT-Verlängerung durch UFH trotz Steigerung der Dosis nicht den therapeutischen Bereich erreicht und die Stundendosis 1200–1500 IU beträgt, ist die Überprüfung mittels Anti-Xa-Test vorzunehmen. Dieser Test ist dann für die Dosierung bestimmend. Die Thrombinzeit ist keine Alternative für das Monitoring.

NMH können nicht mittels aPTT gesteuert werden, da die Hemmung der Gerinnung nicht zu einer deutlichen Verlängerung der aPTT führt. Die Kontrolle ist bei therapeutischer Dosis nur für eine spezielle Gruppe erforderlich. Dazu zählen Patienten mit Niereninsuffizienz, mit Unter- oder Übergewicht, Schwangere und Kinder. Es wird empfohlen, auch bei Langzeitanwendung der NMH ein Monitoring durchzuführen (21, 39). Die Methoden dafür bestimmen die im Plasma vorhandene Anti-Xa-Aktivität mittels einer Gerinnungszeit (HepTEST) oder eines chromogenen Substrats (21).

Eine alternative Methode ist die PiCT (prothrombinase-induced clotting time), die auf FXa- und / oder FIIa-Inhibitoren sensitiv ist. Neben den Heparinen können auch direkte Thrombininhibitoren kontrolliert werden (6, 20).

Kasuistik 4

Eine 76-jährige Patientin wurde wegen Vorhofflimmerns mit einem Vitamin-K-Antagonisten behandelt. Perioperativ wurde eine gewichtsadaptierte therapeutische NMH-Dosis zweimal täglich verabreicht. Am vierten Tag traten massive Hämatome um die Injektionsstellen auf. Es kam zu einer Hb-wirksamen Blutung. Ein Kreatininwert von 2,5 mg/dl erklärte die Kumulation. Wegen der Niereninsuffizienz hätte die Dosis reduziert werden müssen.

In der Praxis wird nicht immer an die relativen und absoluten Kontraindikationen der Heparine gedacht. Meistens werden Blutungskomplikationen iatrogen durch Überdosierung verursacht.

NMH wird in der Intensivmedizin selten subkutan eingesetzt, da die Patienten häufig ein hohes Blutungsrisiko haben. Eine Alternative wäre die intravenöse kontinuierliche NMH-Infusion, da dann bei einer Komplikation die Wirkung wie beim UFH schnell abklingt. Die Dosis pro Stunde wird zwischen 4 und 8 IU/kg Körpergewicht angegeben, bei entsprechender Indikation kann ein Bolus appliziert werden. Unter diesem Regime kommt es auch bei Niereninsuffizienz nicht zu einer Kumulation (Schinzel pers. Mitteilung, 8, 14, 24). Wir haben bei einigen Patienten gute Erfah-

rungen mit intravenöser NMH-Gabe gemacht.

UAW

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) der Heparine reichen vom

- Haarausfall,
- blanden Erhöhungen der Transaminasen,
- Osteoporose bis zur
- lebensbedrohenden Heparin-induzierten Thrombozytopenie vom Typ II (HIT II) mit arteriellen oder venösen Thrombosen.

Die durch HIT II verursachten Komplikationen sind neben dem Leid der Patienten auch mit hohen Kosten verbunden (47). Diese Komplikation ist unter NMH um zwei Drittel reduziert und tritt unter Fondaparinux gar nicht auf. Die Zählung der Thrombozyten jeden 2. bis 3. Tag in den ersten drei Wochen der Anwendung ist zum Erkennen der HIT II Pflicht.

Ausblick

Die Entwicklung neuer Antithrombotika, die direkt Faktor Xa oder Thrombin hemmen, lässt vermuten, dass damit einige Komplikationen in der Therapie und beim Monitoring der „alten“ Antithrombotika vermieden werden können. Die Frage, ob Faktor Xa- oder Thrombinhemmung die bessere klinische Wirkung hat, wird zurzeit diskutiert (3, 45).

Literatur

1. Alberio L. Die orale Antikoagulation. *Ther Umschau* 2003; 60: 5–9.
2. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A et al. American College of Chest Physicians. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2008; 133 (6 Suppl): 160S–198S.
3. Ansell J. Factor Xa or thrombin: is factor Xa a better target? *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl1): 60–64.
4. Aston JL, Lodolce AE, Shapiro NL. Interaction between warfarin and cranberry juice. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 1314–1319.
5. Becquemont L. Evidence for a pharmacogenetic adapted dose of oral anticoagulant in routine medical practice. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 953–960.
6. Calatzis A, Peetz D, Haas S et al. Prothrombinase-induced clotting time assay for determination of the

- anticoagulant effects of unfractionated and low-molecular-weight heparins, fondaparinux, and thrombin inhibitors. *Am J Clin Pathol* 2008; 130: 446–454.
7. Chow WH, Chow TC, Tse TM et al. Anticoagulation instability with life-threatening complication after dietary modification. *Postgrad Med J* 1990; 66: 855–857.
 8. Crary SE, van Orden H, Journeycake JM. Experience with intravenous enoxaparin in critically ill infants and children. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9: 647–649.
 9. Crowther MA, Ageno W, Garcia D et al. Oral vitamin K versus placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin. *Ann Intern Med* 2009; 150: 293–300.
 10. Cuker A, Ptashkin B, Konkle BA. Interlaboratory agreement in the monitoring of unfractionated heparin using the anti-factor Xa-correlated activated partial thromboplastin time. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 80–86.
 11. D'Andrea G, D'Ambrosio R, Margaglione M. Oral anticoagulants: Pharmacogenetics: Relationship between genetic and non-genetic factors. *Blood Rev* 2008; 22: 127–140.
 12. Dämgen-von Brevern G, Kläffling C, Lindhoff-Last E. Überwachung der Antikoagulationstherapie mit Fondaparinux. *Hämostaseologie* 2005; 25: 281–285.
 13. Eikelboom JW, Hirsh J. Monitoring unfractionated heparin with the aPTT: Time for a fresh look. *Thromb Haemost* 2006; 96: 547–552.
 14. Feng Y, Green B, Duffull SB. Development of a dosage strategy in patients receiving enoxaparin by continuous intravenous infusion using modelling and simulation. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62: 165–176.
 15. Ford SK, Moll S. Vitamin K supplementation to decrease variability of international normalized ratio patients on vitamin K antagonists: a literature review. *Curr Opin Hematol* 2008; 15: 504–508.
 16. Gage BF, Eby C, Johnson JA et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 326–331.
 17. Good AC, Henz S. A clinical algorithm to predict the loading dose of phenprocoumon. *Thromb Res* 2007; 120: 921–925.
 18. Grant P. Warfarin and cranberry juice: An interaction? *J Heart Valve Dis* 2004; 13: 25–26.
 19. Haas S, Bauersachs R. Thromboseprophylaxe bei chirurgischen und nicht chirurgischen Patienten. *Hämostaseologie* 2009; 29: 91–95.
 20. Harenberg J, Giese C, Hagedorn A et al. Determination of antithrombin-dependent Factor Xa inhibitors by prothrombin-induced clotting time. *Semin Thromb Hemost* 2007; 33: 503–507.
 21. Harenberg J (Hrsg). *Thrombose und Antikoagulation*. Stuttgart: Georg Thieme 2003.
 22. Herman D, Peternel P, Stegnar M et al. The influence of sequence variations in factor VII, gamma-glutamyl carboxylase and vitamin K epoxide reductase complex genes on warfarin dose requirement. *Thromb Haemost* 2006; 95: 782–787.
 23. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB et al. Parenteral Anticoagulants America College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2008; 133: 141–159.
 24. Kane-Gill SI, Feng Y, Bobek MB et al. Administration of enoxaparin by continuous infusion in a naturalistic setting: analysis of renal function and safety. *J Clin Pharm Ther* 2005; 30: 207–213.
 25. Kemkes-Matthes B, Barthels M. Orale Antikoagulantien vom Cumarintyp. *Hämostaseologie* 2004; 24: 279–285.
 26. Kemkes-Matthes B, Matzdorff A, Heidt M et al. Initialphase der oralen Antikoagulationstherapie: Vergleich verschiedener Dosierungen von Warfarin und Phenprocoumon. *Hämostaseologie* 2002; 22: 87–91.
 27. Kristiansen C, Lassen JF, Dahler-Eriksen BS et al. Evaluation of a simple dosage scheme for transition from phenprocoumon to warfarin in oral anticoagulation. *Thromb Res* 2000; 98: 157–163.
 28. Lippi G, Favalaro EJ. Activated partial thromboplastin time: New tricks for an old dogma. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34: 604–611.
 29. Oldenburg J, Bevans CG, Müller CR et al. Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1): the key protein of the vitamin K cycle. *Antioxid Redox Signal* 2006; 8: 347–353.
 30. Oldenburg J, Seidel H, Pötzsch B et al. Neue Einsichten in die orale Antikoagulationstherapie mit Cumarinen. *Hämostaseologie* 2008; 28: 44–50.
 31. Oldenburg J, Watzka M, Rost S et al. VKORC1: molecular target of coumarins. *Antioxid Redox Signal* 2006; 8: 347–353.
 32. Owen CA, Ed by Nichols WJ, Bowie EJW. A history of blood coagulation. Rochester. Mayo Foundation for Medical Education and Research 2001; 245–256.
 33. Poller L, Keown M, Ibrahim S et al. An international multicenter randomized study of computer-assisted oral anticoagulant dosage vs. medical staff dosage. *Thromb Haemost* 2008; 6: 935–943.
 34. Salem DN, O'Gara PT, Madias C et al. Valvular and structural heart disease. *Chest* 2008; 133: 593–629.
 35. Schiller G, Hiller K. *Arzneidrogen*. 4. Auflage 1999, Spektrum Akademischer Verlag.
 36. 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.
 37. Sconce E, Khan T, Wynne HA et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood* 2005; 106: 2329–2333.
 38. Sconce E, Avery P, Wynne H et al. Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. *Blood* 2007; 109: 2419–2423.
 39. Spinler SA, Wittkowsky AK, Nutescu EA et al. Anticoagulation monitoring part 2: Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1275–1285.
 40. Stehle S, Kirchheiner J, Lazar A et al. Pharmacogenetics of oral anticoagulants. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 565–594.
 41. Tripodi A, van den Besselaar A. Laboratory Monitoring of anticoagulation: Where do we stand? *Semin Thromb Hemost* 2009; 35: 34–41.
 42. Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 1227–1246.
 43. Van Leeuwen Y, Rosendaal FR, van der Meer FJM. The relationship between maintenance dosages of three vitamin K antagonists: acenocoumarol, warfarin and phenprocoumon. *Thromb Res* 2008; 123: 225–230.
 44. Vecsler M, Loebstein R, Almog S et al. Combined genetic profiles of components and regulators of the vitamin K-dependent gamma-carboxylation system affect individual sensitivity to warfarin. *Thromb Haemost* 2006; 95: 205–211.
 45. Weitz JI. Factor Xa or thrombin: Is thrombin a better target? *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl 1): 65–67.
 46. Werner D, Werner U, Wuerfel A et al. Pharmacogenetic characteristics of patients with complicated phenprocoumon dosing. *Eur J Clin Pharmacol*; DOI 10.1007/s00228-009-0639-2.
 47. Wilke T, Tesch S, Scholz A et al. The costs of heparin-induced thrombocytopenia: a patient-based cost of illness analysis. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 766–773.
 48. Yang J, Paredes N, Chan AKC. Antithrombotic therapy in children with venous thrombosis. *Hämostaseologie* 2009; 29: 80–87.