

Physiologische und pharmakologische Grundlagen der Antikoagulantienbehandlung

Erik Thaler und Herwig Niessner

Aus dem Zentralen Gerinnungslabor
(Leiter: Professor Dr. med. Klaus Lechner)
der I. Medizinischen Universitätsklinik, Wien
(Vorstand: Professor Dr. med. Dr. h. c. Erwin Deutsch)

Das Ziel dieser Arbeit ist, für den nicht auf Blutgerinnungsprobleme spezialisierten, in der Praxis tätigen Arzt in kurzer Form einen kritischen Überblick über die physiologischen, pharmakologischen und klinischen Grundlagen der Antikoagulantientherapie zu geben. Auf nur stationär durchführbare Behandlungsformen, wie zum Beispiel die thrombolytische Therapie, wird nicht eingegangen. Um den bewußt klein gehaltenen Umfang dieser Übersicht nicht zu sprengen, werden nur die klassischen Antikoagulantien (AK) Heparin und Kumarinderivate besprochen.

Gerinnungsphysiologische Vorbemerkungen

Für den physiologischen Vorgang der Blutstillung sind zwei zum Teil ineinander übergreifende Phasen verantwortlich:

► Die primäre Blutstillung erfolgt durch Adhäsion und folgende Aggregation der Thrombozyten am Ort der Gefäßläsion. Gleichzeitig, jedoch zeitlich etwas langsamer, setzt die sekundäre Blutstillung unter Bildung eines Fibringerinnsels ein. Beide Vorgänge würden kettenreaktionsähnlich weiter ablaufen, wenn sie nicht durch gut ausgewogene antagonistische Systeme, die für die Elimination gerinnungsaktiver Substanzen sorgen, an den Ort der Gerinnungsaktivierung beschränkt

blieben. Auf diese Weise sind die lebenswichtigen Funktionen der Blutzirkulation und Blutstillung gleichzeitig garantiert.

a) Die *plasmatische Gerinnung*, die die Bildung eines stabilen Fibringerinnsels zum Ziel hat, kann im Prinzip über zwei verschiedene Wege ausgelöst werden (Darstellung 1):

Einerseits kann das sogenannte *endogene System* an blutfremden Oberflächen, wie zum Beispiel freiliegendem Kollagen, aktiviert werden. Andererseits führt der Austritt von Gewebethrombokinase aus verletzten Gewebezellen zu einer Aktivierung des sogenannten *exogenen Systems*. Beide Systeme haben eine gemeinsame Endstrecke. Das Resultat der Aktivierung beider Systeme ist die Bildung eines Fibringerinnsels. Dieser Vorgang erfolgt kaskadenartig, wobei bestimmte Gerinnungsfaktoren als inaktive Proenzyme vorliegen und jeweils durch den in der Sequenz vorangehenden aktivierten Faktor (F) in das nächste Gerinnungsenzym der Reaktionskette umgewandelt werden. Andere Gerinnungsfaktoren sowie der Plättchenfaktor 3 und Kalzium üben eine reaktionsbeschleunigende oder -kompletzierende Funktion aus. Als letztes Glied dieser enzymatischen Kette entsteht Thrombin aus Prothrombin, welches Fibrinogen (F I) in Fibrinmonomer umwandelt, das spontan über noch lösliche Zwischenstufen zum unlöslichen Fibrin-

Die klassischen Antikoagulantien Heparin und vor allem die für eine ambulante Therapie in Frage kommenden Kumarinderivate führen nur selten zu spontanen Blutungskomplikationen. Das geringe Komplikationsrisiko kann jedoch nur durch eine sorgfältige ärztliche Führung des Patienten gewährleistet sein. Voraussetzung dafür ist eine ausreichende Kenntnis der pharmakologischen Grundlagen der Antikoagulantientherapie sowie der relativen und absoluten Kontraindikationen. Wegen der bei allen Antikoagulantien bestehenden individuellen Variabilität der Dosis-Wirkungs-Beziehung sind ausreichend häufige Gerinnungskontrollen erforderlich. Bei lebensbedrohlichen Blutungskomplikationen müssen ohne zeitlichen Verzug gezielte Gegenmaßnahmen eingeleitet werden. Hier sollen in kurzer, übersichtlicher Form die nötigen Grundlagen für den nicht auf Gerinnungsprobleme spezialisierten, in der Praxis tätigen Arzt vermittelt werden.

gerinnsel auspolymerisiert. Dieses vorerst noch fragile Gerinnsel wird durch den fibrinstabilisierenden F (F. S. F., F XIII) verfestigt.

Diesem kaskaden- oder kettenreaktionsartigen Gerinnungsablauf wirken folgende Systeme entgegen und verhindern dadurch eine Gerinnselbildung in entfernteren Gefäßabschnitten:

b) *Inhibitoren*: Der wichtigste Inhibitor aktivierter Gerinnungsfaktoren ist Antithrombin III (AT III). Dieses α_2 -Globulin hemmt vorzugsweise Thrombin, aber auch sämtliche anderen proteolytischen Enzyme des Gerinnungssystems (F IXa, Xa, XIa, XIIa und evtl. auch VIIa) durch Bildung eines inaktiven Inhibitor-Enzymkomplexes. >

Antikoagulantienbehandlung

c) **Abräumfunktionen:** Zu den Mechanismen, die für die Elimination gerinnungsaktiver Substanzen und überschüssigen Fibrins sorgen, zählen in erster Linie das fibrinolytische System, das zu einer proteolytischen Wiederauflösung vor allem noch nicht verfestigten Fibrins führt, sowie das retikuloendotheliale System (RES), das aus dem Blutstrom zirkulierendes, noch lösliches Fibrin und andere aktive Gerinnungsprodukte durch Phagozytose entfernt.

Pathophysiologische Vorbemerkungen

Unter pathologischen Bedingungen, sei es durch einen unverhältnismäßig starken oder anhaltenden gerinnungsaktivierenden Stimulus, der zu einer lokalen oder generellen Erschöpfung der hemmenden Mechanismen führt, sei es durch eine vorbestehende absolute oder relative Insuffizienz dieser Mechanismen, kann es zu ausgedehnten Throm-

busbildungen oder aber auch zum Bild einer über das gesamte Gefäßsystem disseminierten intravaskulären Gerinnung (D. I. C.) und Verbrauchskoagulopathie mit Blutungsneigung kommen. Wahrscheinlich aus strömungstechnischen Gründen finden sich in arteriellen Gefäßen hauptsächlich aus Thrombozyten und im venösen System hauptsächlich aus Fibrin bestehende Thromben. Dieser unterschiedliche Aufbau der Thromben erklärt, weshalb in der Prophylaxe arterieller und venöser Thromben zum Teil unterschiedliche therapeutische Wege beschritten werden können (klassische AK, Plättchenaggregationshemmer). Im folgenden sollen nun die klassischen AK besprochen werden.

1. Direkte Antikoagulantien: Heparin (1, 2, 4)

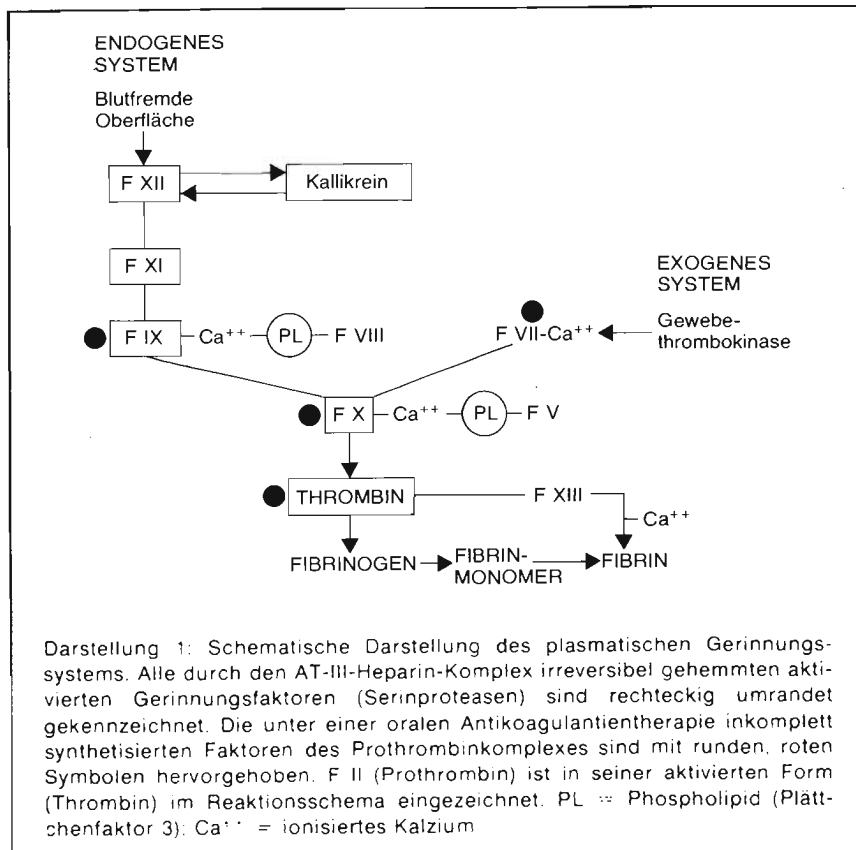
Heparin ist ein Mukopolysaccharid, das in den basophilen Mastzellen

gebildet und gespeichert wird. Chemisch besteht es aus sulfatierten, stark sauren, kettenförmig angeordneten Disaccharideinheiten. Für therapeutische Zwecke wird Heparin aus Schweinemukosa oder Rinderlungen gewonnen.

Da die gerinnungshemmende Aktivität je nach Tierspezies, Ausgangsmaterial sowie Inhomogenitäten in den Präparationen, wie Sulfatgehalt und Molekulargewicht, beträchtlich variieren können, wird die Heparindosis nicht in Milligramm, sondern in Einheiten angegeben. Die gerinnungshemmende Aktivität der kommerziellen Präparationen wird an dem Standard der U.S.-Pharmakopöe oder einem internationalen Standard gemessen, und dementsprechend in U.S.P.-Einheiten oder Internationalen Einheiten angegeben. Diese Einheiten entsprechen einander annähernd, weshalb diese differierenden Deklarationen keine praktische Relevanz haben. In der Folge wird daher nur von Einheiten (E) die Rede sein.

Wirkungsmechanismus: Die Hauptwirkung des Heparins im Gerinnungssystem ist eine Beschleunigung der Inhibitorwirkung von AT III um ein Vielfaches, so daß man von einer Sofort-Antithrombinwirkung spricht. Diese Reaktionsbeschleunigung bezieht sich nicht nur auf die Interaktion von AT III mit Thrombin, sondern auch auf die Interaktion mit den anderen oben angeführten aktivierten Gerinnungsfaktoren. Die bei der prophylaktischen Heparinanzwendung eintretende Hemmung kann bereits frühzeitig in der enzymatischen Sequenz des Gerinnungsablaufes einsetzen. Dazu sind kleinere Heparindosen nötig, als sie zur Hemmung von Thrombin bei bereits manifesten Gerinnungsprozessen benötigt werden. Die Heparinwirkung ist allerdings an die Anwesenheit ausreichender AT-III-Konzentrationen gebunden.

Pharmakokinetik: Infolge seiner starken elektronegativen Ladung besitzt Heparin neben seiner hohen Affinität zu AT III auch eine nicht zu unterschätzende Affinität zu ande-



Antikoagulantienbehandlung

ren Plasmaproteinen und zu zellulären Strukturen, wie Endothelzellmembranen. Im besonderen wird ein Teil des Heparins durch ein während des Gerinnungsvorganges von den Thrombozyten freigesetztes Protein (Plättchenfaktor 4) und ein im Rahmen von verschiedensten Erkrankungen vermehrt gebildetes Akutphasenprotein (saures alpha₁-Glykoprotein) neutralisiert. Das Ausmaß der therapeutisch angestrebten Heparin-AT-III-Interaktion wird daher sehr wesentlich und im Einzelfall nicht voraussehbar durch die Heparinbindung an andere Proteine beeinflusst.

Heparin wird vor allem im RES und in der Leber teilweise abgebaut. Der größte Anteil der teils noch gerinnungshemmenden Abbauprodukte wird im Harn ausgeschieden. So muß bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder schweren Lebererkrankungen mit einer verlängerten Plasmahalbwertszeit gerechnet und Heparin niedriger dosiert werden. Heparin wird intravenös (i. v.) oder subkutan (s. c.) appliziert. Nach i. v. Injektion beträgt die durchschnittliche Halbwertszeit der Plasma-Heparin-Aktivität eine Stunde. Bei s. c. Injektion tritt meist zwischen zwei und vier Stunden nach Injektion ein Aktivitätsmaximum im Plasma auf. Dieses Verhalten kann jedoch individuell stark variieren, wie schon aus der Vielfalt der angeführten Faktoren, welche die Heparinwirkung beeinflussen können, hervorgeht. Es können daher nur für die Initialdosis, nie aber für die nötige Erhaltungsdosis schematische Empfehlungen abgegeben werden. Diese sollte anhand der folgenden Testsysteme ermittelt werden.

Testsysteme:

a) Thrombinzeit (TZ): Thrombin wird Zitratplasma zugesetzt, und die Zeit bis zur Fibrinbildung gemessen.

Heparin verlängert die TZ. Die Methode ist einfach durchführbar, es wird aber nur die Neutralisation von Thrombin durch Heparin-ATIII erfaßt.

Tabelle 1: Komplikationen und Nebenwirkungen einer Antikoagulantientherapie

A) Heparin und Kumarine:

Blutungen

- ① Häufige Ursachen: Überdosierung
lokale Blutungsquelle
ulzerogene Zusatzmedikamente
- ② Gefährdungsgrad:
 - a) *gering*: Epistaxis, Hauthämatome, subkonjunktivale Blutung, Mikrohämaturie, Menorrhagien, Metrorrhagien
 - b) *gefährlicher*: Blutungen ins Operationsgebiet, Makrohämaturie, Muskelhämatome
 - c) *lebensbedrohend*: Blutungen intrakraniell, intraspinal, gastrointestinal, in Darmwand (Ileusgefahr), intra- und retroperitoneal, ins Auge, in die Nebennieren, in den Larynx

B) Nebenwirkungen einer Heparintherapie:

vorübergehender Haarausfall	+ + +
Blutungen wie unter A) angeführt	+ +
Thrombozytopenie	+ +
anaphylaktische Reaktionen	+
Gefäßkrisen	+
Osteoporose (bei Therapie über 6 Monate)	
Komplexbildungen mit Paraproteinen	

C) Nebenwirkungen einer oralen Antikoagulantientherapie:

Blutungen wie unter A) angeführt	+ +
Exantheme, Dermatitisen	+ +
vorübergehender Haarausfall	+ +
Hautnekrosen („Kumarin-Nekrosen“)	+

+ + + = häufig, + + = selten, + = extrem selten

b) Aktivierte partielle Thromboplastinzeit: (aPTT): Zitratplasma wird mit Kaolin oder anderen Substanzen, welche eine Oberflächenaktivierung bewirken, sowie einem Phospholipid vorinkubiert. Dann wird Kalziumchlorid zugesetzt und die Zeit bis zur Gerinnung gemessen. Diese Methode ist zeitaufwendiger als die TZ-Bestimmung, gibt aber über den Einfluß von Heparin auf den gesamten Reaktionsablauf des endogenen Systems Aufschluß. Es sind jedoch nicht alle aPTT-Reagenzien heparinempfindlich.

c) Vollblutgerinnungszeit (GZ): Diese wird mit Nativblut unmittelbar nach der Venenpunktion in nicht silikonisierten Glasröhrchen bestimmt. Diese Methode ist zeitauf-

wendig und schlecht standardisierbar und wurde daher verschiedentlich modifiziert.

Angaben über den mit Hilfe dieser Tests einzustellenden therapeutischen Bereich und Dosierungsschemata für die Therapieeinleitung finden sich in unserer Übersichtsarbeit über die klinische Anwendung direkter und indirekter Antikoagulantien, die in einem der nächsten Hefte erscheinen wird.

Nebenwirkungen: Heparin ist im allgemeinen sehr gut verträglich. Unverträglichkeitserscheinungen, die zumeist nur geringfügiger Natur sind, treten außerordentlich selten auf. Sie sind in Tabelle 1 angeführt. Über schockähnliche Zustände, schmerzhaft Gefäßspasmen oder

Antikoagulantienbehandlung

schwere Thrombozytopenie im Zusammenhang mit einer Heparintherapie gibt es nur vereinzelte Berichte.

Schwere Spontanblutungen unter einer Heparintherapie treten bei Beachtung der Dosierungsrichtlinien und Kontraindikationen extrem selten auf.

Die spontane Blutungsneigung nimmt allerdings bei Frauen ab dem 60. Lebensjahr zu.

Kontraindikationen: Die wesentlichen relativen und absoluten Kontraindikationen sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Schwierige Entscheidungen im Falle relativer Kontraindikationen sollten dem Spezialisten überlassen bleiben.

Antidot: Das praktisch sofort wirksame Antidot von Heparin ist Protamin. Protamin ist ein Polypeptid, welches aufgrund seiner stark basischen Ladung Heparin elektrostatisch bindet. Es wird allerdings im

Blut rasch abgebaut, weshalb es nach einiger Zeit zu einem Wiederauftauchen der Heparinaktivität im Plasma kommen kann. Daher ist gelegentlich eine wiederholte Neutralisation mit Protamin erforderlich. Das Sulfat des Protamins wird schneller als das Chlorid abgebaut; deshalb sollte dem Chlorid der Vorzug gegeben werden. Protaminchlorid wird i. v. verabreicht. Die im Handel befindlichen Präparate enthalten zehn Milligramm Protaminchlorid pro Milliliter Lösungsmittel. 15–20 Milligramm neutralisieren etwa 1000 E Heparin.

Tabelle 2: Kontraindikationen für die Anwendung von Antikoagulantien

Absolute Kontraindikationen:

- Generalisierte hämorrhagische Diathese
- Manifeste Blutungsquellen im Magen-Darm-Trakt
- Endocarditis lenta
- Während der ersten sechs Monate nach zerebralen Blutungen
- Nach Operationen am Zentralnervensystem oder am Auge während der ersten zwei postoperativen Wochen
- Nach Operationen an der Prostata während der ersten postoperativen Woche
- Akute Pankreatitis
- Gravidität ●
- Kontrollmöglichkeiten nicht gewährleistet

Relative Kontraindikationen:

- Latente Blutungsgefahren aus dem Magen-Darm-Trakt
- Erkrankungen des kardiovaskulären Systems:
 - Hypertonie (Retinaveränderungen Stadium III und IV)
 - Nach zerebralen Thrombosen während der ersten zwei Wochen
- Diabetes mellitus mit Retinopathie Grad III und IV
- Senium
- Lebererkrankungen: ●
 - Akute Hepatitis
 - Leberzirrhose
 - Stauungsleber
- Unverträgliche Medikamentenkombinationen

Die angeführten, wesentlichsten Kontraindikationen für eine Therapie mit Antikoagulantien betreffen sowohl die direkten (Heparin) als auch die indirekten AK, mit Ausnahme der Gravidität und der angeführten Lebererkrankungen, die nur für die indirekten AK (Kumarine) gelten. Nach (1)

2. Indirekte Antikoagulantien: Vitamin-K-Antagonisten (Kumarine) (1, 3, 4, 5)

Die Muttersubstanz für die therapeutisch angewendeten Kumarinderivate ist 4-Hydroxycumarin. Die am häufigsten angewendeten oralen AK (OAK) sind im deutschen Sprachraum Marcumar® (Phenprocoumon) und Sintrom® (Acenocumarol) (in den USA Coumadin® [Warfarin]).

Wirkungsmechanismus: In Abwesenheit von Vitamin K unterbleibt die postribosomale Karboxylierung der Gerinnungsfaktoren des Prothrombinkomplexes (F II, VII, IX und X). Diese inkompletten Gerinnungsfaktoren („PIVKA“) werden in die Blutzirkulation abgegeben, zeigen jedoch eine stark verminderte Gerinnungsaktivität.

Kumarine blockieren dosisabhängig die Funktion des Vitamin K, und führen daher zu prinzipiell gleichen Gerinnungsstörungen wie ein Vitamin-K-Mangel.

Pharmakokinetik: Die OAK werden fast vollständig nach oraler (p. o.) Applikation im oberen Gastrointestinaltrakt resorbiert. Im Plasma werden sie größtenteils an Albumin gebunden. Nur der ungebundene Anteil (bei Phenprocoumon etwa ein Prozent) steht zur Hemmung der Vitamin-K-Funktion in der Leberzelle zur Verfügung. Die Kumarine haben im allgemeinen eine lange biologische Halbwertszeit (bei Phenprocu-

Antikoagulantienbehandlung

mon etwa 6½ Tage). Im Gegensatz zu Heparin treten sie sowohl in die Muttermilch als auch über die Plazentaschranke in den Fetus in wirksamen Konzentrationen über. Ihre Ausscheidung erfolgt nach Hydroxylierung oder Glukuronidierung in der Leber größtenteils im Harn. Die volle Wirkung tritt erst nach einigen Tagen ein, wenn die noch vorhandenen Faktoren des Prothrombinkomplexes entsprechend ihrer normalen biologischen Halbwertszeit aus dem Plasma verschwunden sind. Bezüglich der individuellen Kuminempfindlichkeit bestehen beträchtliche Schwankungen, so daß anfänglich tägliche Gerinnungskontrollen zur Ermittlung der Erhaltungsdosis nötig sind. Nach Absetzen der OAK kommt es bei hohem Kuminbedarf im Verlauf von einigen Tagen, bei geringem Bedarf oft erst in ein bis zwei Wochen zu einer Normalisierung der Gerinnbarkeit. Eine erhöhte Sensibilität findet sich vor allem nach großen Operationen, im Alter, bei kardialer Dekompensation, schweren Lebererkrankungen und Vitamin-K-Mangel verschiedenster Ursache.

Arzneimittelinteraktionen: Verschiedene gleichzeitig verabreichte Medikamente können die Pharmakokinetik der OAK beeinflussen. Die wichtigsten dieser Pharmaka sind in Tabelle 3 angeführt. Besonders hervorzuheben sind Medikamente, wie Phenylbutazon und Sulfonamide, welche die OAK aus ihrer Plasmaeweißbindung freisetzen und die häufigste Ursache einer plötzlichen Verstärkung der AK-Wirkung sind. Müssen derartige Pharmaka gleichzeitig verabreicht werden, muß laufend unter wiederholten Gerinnungskontrollen eine Dosisanpassung erfolgen. Ohne zwingenden Grund sollten diese Medikamente vermieden und nach Alternativen gesucht werden.

Es gibt aber auch einige Medikamente, die per se eine Hämostasestörung hervorrufen (Tabelle 3) und damit additiv zur Blutungsneigung beitragen können. Diese sind in der Regel in Kombination mit OAK und auch einer hochdosierten Heparin-

Tabelle 3: Beeinflussung der Kuminwirkung durch andere Pharmaka		
Liste der wichtigsten Pharmaka, Freiname (Handelsname)	Bedeutung	Bemerkungen
A) Wirkungsverstärkung		
Clofibrat (Regelan) (Arterioflexin)	+ + +	Alternativmedikation oder Anpassung der AK-Dosis unter häufigen Kontrollen
Chinidin	+ +	
Chloramphenicol (Paraxin)	+ +	
Absetzen der unter B) genannten Pharmaka	+ +	
Phenylbutazon (Butazolidin)	+ +	kontraindiziert
Oxyphenylbutazon (Tanderil)	+ +	kontraindiziert
B) Wirkungsverminderung		
Barbiturate	+ +	Alternativmedikation oder Anpassung der AK-Dosis unter häufigen Kontrollen
Gluthetimid (Doriden)	+ +	
Carbamazepin (Tegretol)	+ +	
Rifampicin (Rifoldin)	+ +	
Absetzen der unter A) genannten Pharmaka	+ +	
C) Verstärkung der Blutungsneigung und Ulzerogenität		
Acetylsalicylsäure (Aspirin) (Colfarit)	+ + +	kontraindiziert – Alternativmedikation
Indometacin (Indocid)	+ + +	
Phenylbutazon (Butazolidin)	+ + +	
Oxyphenylbutazon (Tanderil)	+ + +	
Pharmaka mit nur geringer Beeinflussung der Kuminwirkung sind ebensowenig wie Pharmaka, die die Verfügbarkeit oder Resorption von Vitamin K im Intestinaltrakt beeinflussen, angeführt.		
+ + = starke Beeinflussung; + + + = sehr starke Beeinflussung. Nach (3)		

therapie kontraindiziert. Desgleichen müssen ulzerogene Medikamente vermieden werden.

Nebenwirkungen: Unverträglichkeitserscheinungen sind auch bei Kuminen relativ selten (Tabelle 1). Am unangenehmsten sind extrem selten vorkommende umschriebene Hautnekrosen auf vaskulitischer Basis, die zwischen dem dritten und zehnten Behandlungstag auftreten können. In diesem Fall muß das OAK sofort abgesetzt werden.

Bei sorgfältiger Dosierung und Beachtung der Kontraindikationen (Tabelle 2) kommt es nur sehr selten zu bedrohlichen Spontanblutungen. Am häufigsten findet sich eine Mikro- bis Makrohämaturie, für die nicht immer eine lokale Blutungsur-

sache feststellbar ist. Bei nicht in Zusammenhang mit der OAK-Therapie auftretenden Blutungsquellen (Ulcus duodeni, Epistaxis, Trauma, iatrogen, wie zum Beispiel nach i. m. Injektionen oder Zahnextraktion, usw.) kann die Blutung ein beträchtliches Ausmaß annehmen und verlangt sofortige, gezielte Gegenmaßnahmen. Im Falle einer längerdauernden Überdosierung können spontane Blutungen multipler Lokalisation auftreten.

Testsysteme: Hierzu eignen sich vor allem Globalteste, die das exogene Gerinnungssystem erfassen. Am häufigsten werden die folgenden Tests verwendet:

a) Prothrombinzeitbestimmung (PTZ) nach Quick: Gewebethrombo-

Antikoagulantienbehandlung

kinase wird Zitratplasma zugesetzt und nach Zugabe von Kalziumchlorid die Gerinnungszeit bestimmt. Das Resultat wird meist in Prozenten der normalen Gerinnbarkeit, die anhand einer Eichkurve mit Normalplasmaverdünnungen ermittelt werden, angegeben. Nachteile der PTZ-Bestimmung sind vor allem eine zusätzliche Empfindlichkeit gegenüber Heparin und unterschiedliche

Empfindlichkeiten verschiedener kommerzieller Thrombokinasepräparationen gegenüber Verminderungen der Faktoren II, VII und X. Außerdem ist die PTZ im Gegensatz zur folgenden Methode F V – empfindlich.

b) Thrombotest (TT): Zitrat- oder Kapillarblut wird einem Reagens, welches außer den Faktoren II, VII

und X alle Komponenten des exogenen Gerinnungssystems enthält, zugesetzt, und die Gerinnungszeit anhand einer Eichkurve in Prozente der normalen Gerinnbarkeit transformiert. Vorteile dieser Methode sind ihre einfache Handhabung, gute Reproduzierbarkeit, spezifische Empfindlichkeit gegenüber einer Verminderung von F II, VII und X, Miterfassung der inhibitorischen

Tabelle 4: Praktische Richtlinien für das Vorgehen bei drohenden oder manifesten Blutungskomplikationen

	Aussetzen der OAK	Vitamin K ₁ (Konaktion)	„Sicherer Bereich“	Zusätzliche Maßnahmen
Leichte Überdosierung	+	0–3 mg p. o.	{ therapeut. Bereich	Keine
Bagatellblutungen	(+)	----		Lokale Blutstillung
Menorrhagie	(+)	0–3 mg p. o.	{ über 20% TT über 30% PTZ	{ Da seltene Komplikation, gynäkologische Begutachtung
Makrohämaturie	+	0–5 mg p. o.		{ Viel Flüssigkeit p. o., Spasmolytika, Suche nach Blutungsquelle
Zahnextraktion	+	0–5 mg p. o.	{ über 20% TT über 30% PTZ	{ Thrombin (Topostasin) lokal + Naht oder Fibrinklebung
Metrorrhagie	+	0–10 mg p. o.		{ gynäkologische Begutachtung
Leichte rektale Blutung (hellrotes Blut am Stuhl)	+	0–10 mg p. o.	{ über 35% TT über 40% PTZ	Rektoskopie
Muskelhämatom { gering massiv	+	5–10 mg p. o.		{ über 20% TT über 30% PTZ
	+	10–20 mg i. v.	{ über 30% TT über 40% PTZ	{ wie oben, eventuell wie unter lebensbedrohliche Blutung
Lebensbedrohliche Blutung, Schädeltrauma, Verdacht auf oder Gefahr einer lebensbedrohlichen Blutung	+	10–20 mg i. v.	{ über 60% TT über 60% PTZ	{ Hospitalisierung, Faktorenersatz, nach Bedarf Blutersatz und/oder Frischplasma (siehe Text), Suche nach Blutungsquelle
Multiple Blutungen	+	je nach Ursache		{ Abklärung durch Gerinnungslabor

Die Richtlinien für Maßnahmen bei Blutungskomplikationen beziehen sich nicht auf statistisch erarbeitete Zahlen, sondern stellen Erfahrungswerte dar, und sind als Entscheidungshilfe für den Arzt in der Praxis gedacht. OAK = orale Antikoagulantien (Kumarine)

Antikoagulantienbehandlung

Wirkung der PIVKA, sowie geringe Beeinflussung durch Heparin. Der TT ist allerdings kostenaufwendiger als die PTZ.

Der erforderliche therapeutische Bereich bei den verschiedenen Indikationen zu einer OAK-Therapie wird in unserer Übersichtsarbeit über die klinische Anwendung direkter und indirekter Antikoagulantien besprochen.

Antidot: Das natürliche Antidot der Kumarine ist Vitamin K₁. Es kann sowohl peroral als auch i. v. verabreicht werden. Eine i. m. Injektion sollte bei antikoagulierten Patienten unterbleiben. Die Applikationsweise sowie die Dosis richten sich nach

der Dringlichkeit der Intervention und dem Ausmaß des gewünschten Effektes (Tabelle 4). Wegen der Möglichkeit von Kreislauf- sowie seltener anaphylaktischer Reaktionen sollten nicht mehr als 5 Milligramm Vitamin K₁ pro Minute langsam i. v. injiziert werden. Die Wirkung des Antidots tritt entsprechend der Neusyntheserate intakter Gerinnungsfaktoren nicht sofort ein. Nach i. v. Injektion von 10 bis 20 Milligramm Vitamin K₁ beim voll antikoagulierten Patienten (TT 5 bis 15 Prozent) kann ein geringer Effekt in 3 bis 4 Stunden und ein hämostatisch wirksamer Bereich in 6 bis 8 Stunden erwartet werden. Bei normalen enteralen Resorptionsverhältnissen tritt ein vergleichbarer Effekt

bei p. o. Applikation nur geringfügig später ein. Bei bedrohlichen Blutungskomplikationen muß allerdings die Gerinnbarkeit sofort mit Prothrombinkomplex-Konzentraten (zum Beispiel PPSB, Prothromplex) in einen sicheren Bereich gebracht werden (Tabelle 4). Wenn Blutersatz indiziert ist, oder ein größeres Infusionsvolumen zugemutet werden kann, ist auch durch Verabreichung von (möglichst frischen) Blutkonserven und/oder Frischplasma („fresh frozen plasma“, lyophilisiertes Frischplasma) eine Blutstillung möglich. Bei der zwingenden Indikation zur Embolieprophylaxe bei Mitralklappenprothetik und Mitralklappenersatz durch mechanische Herzklappen sollten nicht zu hohe TT-Werte angestrebt werden und ab einem TT von 25 Prozent, falls keine Blutung ins Zentralnervensystem vorliegt, mit einer prophylaktischen Heparinisierung begonnen werden, die erst nach Wiedererreichen therapeutischer TT-Werte abgesetzt werden sollte.

Praktische Richtlinien für die Betreuung oral antikoagulierter Patienten sind in Tabelle 5 zusammengestellt.

Literatur

- (1) Deutsch, E.: Klinische Anwendung der Antikoagulantien, in: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Band XXVII: Antikoagulantien, Hrsg. F. Markwardt; Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1971) 302-508 - (2) Gastpar, H.: Pharmakologie und Toxizität des Heparins, in: Klinische und ambulante Anwendung klassischer Antikoagulantien, Hrsg. R. Marx und H. A. Thies; F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York (1977) 19-35 - (3) Gugler, R.: Toleranzänderungen unter Cumarinderivaten, in: Klinische und ambulante Anwendung klassischer Antikoagulantien, Hrsg. R. Marx und H. A. Thies; F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York (1977) 53-57 - (4) Gurewich, V.: Guidelines for the management of anticoagulant therapy. Semin. Thromb. Hemost. 2 (1976) 176-196 - (5) Markwardt, F.: Zur Pharmakologie der Kumarine, in: Klinische und ambulante Anwendung klassischer Antikoagulantien, Hrsg. R. Marx und H. A. Thies; F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York (1977) 37-51.

Anschrift der Verfasser:

Dr. med. Erik Thaler
Dozent Dr. med. Herwig Niessner
I. Medizinische Universitätsklinik
Lazarettgasse 14
A-1090 Wien

Tabelle 5: Praktische Richtlinien zur Betreuung oral antikoagulierter Patienten

1. Aufklärung des Patienten über Ziel, Prinzip und häufigste Nebenwirkungen der Behandlung
2. Motivierung des Patienten zu genauester Befolgung der AK-Dosierung und Kontrolltermine
3. Aufforderung zur ärztlichen Konsultation auch bei scheinbaren Bagatellerkrankungen
4. Suche nach interkurrenten Kontraindikationen
5. Striktes Verbot jeder unkontrollierten, medikamentösen Selbstbehandlung
6. Intensivierung der Gerinnungskontrollen bei Medikamentenwechsel und labiler AK-Toleranz
7. Ausstellung eines AK-Ausweises mit dem Hinweis „Blutungsgefährdeter Patient“ und
 - a) ärztlich mit Stempel und Unterschrift beglaubigter Blutgruppe
 - b) Angabe des AK und der Indikation zur AK-Therapie
 - c) Adresse und Telefonnummer der im Notfall jederzeit zu kontaktierenden ärztlichen Stelle
 - d) Adresse und Telefonnummer des Hausarztes
 - e) Hinweisen auf Antidot des OAK und Notfalldosierung
 - f) für medizinische Laien verständlicher Anführung akut bedrohlicher Symptome
 - g) Hinweisen auf die wichtigsten kontraindizierten Maßnahmen
 - h) beigelegtem Dosierungszettel und Aufstellung der übrigen medikamentösen Therapie
8. Rechtzeitige Konsultation eines Fachmannes für Gerinnungsprobleme bei schwierigen Entscheidungen
9. Der Patient muß wissen, wohin er sich bei ihm alarmierenden Symptomen jederzeit wenden darf