

Hausärztliche Leitlinie Antikoagulation

Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten

Konsentierung Version 1.00
08.07.2006

Revision bis spätestens
August 2009

Version 1.02 vom 10.01.2007

F. W. Bergert
M. Braun
D. Conrad
K. Ehrental
N. Fenner
J. Feßler
J. Gross
K. Gundermann
H. Hesse
U. Hüttner
B. Kluthe
W. LangHeinrich
A. Liesenfeld
E. Luther
R. Pchalek
J. Seffrin
A. Sterzing
H.-J. Wolfring
U. Zimmermann

- 02** Kontext und Kooperation
- 03** Verantwortlichkeit
- 04** Antikoagulation
 - Ziele der Leitlinie
 - Ziel der Therapie mit Antikoagulantien
 - Cumarine
- 05** Hausärztliche Schlüsselfragen
 - Alltagsprobleme in der Praxis
- 06 Zur Bedeutung des INR-Wertes für die Therapiesicherheit
- 08** Praxishinweise bei Therapie mit Vit. K-Antagonisten
 - Initialtherapie
- 09 Veränderung der Dosierung
 - Beendigung der Therapie
- 10** Praxishinweise zur Therapie mit Vit. K-Antagonisten
 - Kontraindikationen für Phenprocoumon
 - Anwendungsbeschränkungen
- 11 Interaktionen
- 12 Nebenwirkungen
- 13 Verbesserung der Therapiesicherheit
 - Compliancefördernde Maßnahmen bei oraler Antikoagulation
- 14 Patientenpass zur Antikoagulantienbehandlung
 - Wichtige Informationen für Patienten
 - Selbstmessung
- 15 Management hoher INR-Werte
- 16 Antikoagulation in besonderen Situationen
- 17** Therapie der Vit. K-Antagonisten bei chirurgischen Eingriffen
 - Perioperatives Management
- 18 Operationen mit niedrigem und hohem Blutungsrisiko
- 19** Vit. K-Antagonisten bei besonderen Patientengruppen
 - Antikoagulation in der Schwangerschaft
 - Antikoagulation während der Stillzeit
- 20 Bei älteren Patienten
- 21** Vit. K-Antagonisten
 - Therapiedauer bei venösen Thromboembolien
- 22 Therapiedauer und Intensität bei verschiedenen Indikationen
- 24** Zusammenfassung
- 25** Literatur
 - Zur Erarbeitung herangezogene Leitlinien
- 26 Zitierte Literatur
- 28** Anhang
 - Pass zur Antikoagulantienbehandlung (Beispiel)
- 32 Vitamin K-Gehalt in Nahrungsmitteln
- 34** Evidenzkategorien
- 35** Informationen zur Leitliniengruppe Hessen
- 37** Disclaimer und Internetadressen



Bisher veröffentlicht

Leitlinien zur Behandlung von

➤ Antikoagulation

Arzneimitteltherapie im Alter
Asthma bronchiale und COPD
Chronische Herzinsuffizienz
Diabetes mellitus Typ 2
Fettstoffwechselstörung
Hausärztliche Gesprächsführung
Hypertonie
Magen-Darm-Beschwerden
Schmerzen
Stabile Angina pectoris
Venöse Thromboembolien

Die Leitliniengruppe Hessen ist daran interessiert, Rückmeldungen und Anregungen von Kollegen und Kolleginnen zur Anwendung der Leitlinie in der Praxis zu erhalten. Bitte teilen Sie Ihre Meinung und Vorschläge der PMV forschungsguppe mit. Vielen Dank.

PMV forschungsguppe
Stichwort »Leitlinien«
Herderstraße 52-54
50931 Köln
Fax: 0221-478-6766
Email: pmv@uk-koeln.de
<http://www.pmvforschungsguppe.de>

Die **Leitliniengruppe Hessen** wurde 1998 mit dem Ziel gegründet, hausärztliche Leitlinien zu ausgewählten Themen der Pharmakotherapie für die Arbeit in Pharmakotherapiezentren zu erstellen. Die hausärztlichen Qualitätszirkel »Pharmakotherapie« gehören zu einem Programm der KV Hessen zur Qualitätssicherung. Die Verantwortung für die Inhalte der Leitlinie liegt bei der Leitliniengruppe.

Die Pharmakotherapiezentren und die Leitlinienarbeit werden von der **KV Hessen** ohne inhaltliche Einflussnahme und ohne Verantwortung für die Inhalte gefördert.

Die Moderation der Leitliniensitzungen, die wissenschaftliche Begleitung und Konzeption hausärztlicher Leitlinienerarbeitung sowie die Evaluation erfolgt durch die **PMV forschungsguppe**, Universität zu Köln.

Ein Training in Methoden der Evidenzbasierung und Unterstützung in der Strukturierung der Leitlinien erfolgte durch das **Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin** (ÄZQ, Berlin). Im Rahmen eines BMGS-Projektes wurde (bis 5/2003) das Gesamtprojekt vom ÄZQ begleitet und mitevaluert. Die erarbeiteten Leitlinien werden über das ÄZQ [www.leitlinien.de] und die PMV forschungsguppe regelmäßig im Internet veröffentlicht.

- Zusammensetzung der Leitliniengruppe
- Unabhängigkeit
- Ziele und Arbeitsweise

Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Die Mitglieder der »Leitliniengruppe Hessen – Hausärztliche Pharmakotherapie« sind praktizierende Hausärzte aus dem Bereich der KV Hessen und seit z. T. mehr als 10 Jahren als Moderatoren hausärztlicher Pharmakotherapie zirkel tätig. Sie entwickeln zu ausgewählten hausärztlich relevanten Indikationsgebieten Leitlinien. Die Leitlinien sind Bestandteil des Projektes »Hausärztliche Qualitätszirkel Pharmakotherapie«. Sie dienen gleichermaßen der Schulung der Moderatoren wie der Teilnehmer der Pharmakotherapie zirkel. Die Leitlinien werden in gedruckter Form (KVH aktuell Pharmakotherapie) und im Internet [www.leitlinien.de, www.pmvforschungsgruppe.de] veröffentlicht.

Unabhängigkeit

Die inhaltliche Arbeit der Leitliniengruppe geschieht selbstständig und ohne äußere Einflussnahme. Die Mitglieder der Leitliniengruppe Hessen sind ehrenamtlich mit Vergütung ihrer Spesen durch die KV Hessen tätig. Die KV Hessen entsendet weder Mitglieder in die Leitliniengruppe, noch werden ihnen Leitlinien vor der Veröffentlichung vorgelegt. Es bestehen keine finanziellen oder inhaltlichen Abhängigkeiten der »Hausärztlichen Leitliniengruppe Hessen« zu irgendwelchen weiteren Einrichtungen oder anderen Interessenten.

Ziele und Arbeitsweise

Die Leitliniengruppe Hessen versteht die Leitlinien als **Orientierungs- und Entscheidungshilfen** für die Versorgungsaufgaben des Hausarztes. Die Leitlinien enthalten therapeutische Handlungsempfehlungen für **typische Beschwerdebilder und Behandlungssituationen** – für den »Normalfall«. Patienten, die Besonderheiten aufweisen, müssen bedarfsgerecht nach ihren individuellen Gegebenheiten behandelt werden. Die Empfehlungen werden – so weit möglich – durch Studien und mit Evidenzgraden (s. u.) versehen. Besonderen Wert legt die Leitliniengruppe auf nichtmedikamentöse und patientenaktivierende Maßnahmen. Deren niedrigere Evidenzbewertung bedeutet nicht, dass sie weniger relevant sind, sondern zeigt nur, dass sich diese Maßnahmen weniger für die Standarduntersuchungsmethoden der evidenzbasierten Medizin (wie randomisierte klinische Studien, doppelblind) eignen und dass es schwierig ist, für diese Untersuchungen Sponsoren zu gewinnen. Die in den Leitlinien formulierten Grundsätze beruhen auf einer sorgfältig durchgeführten Leitlinien- und Literaturrecherche [47]. Bestehen bereits evidenzbasierte Leitlinien zur Thematik, werden die für die hausärztliche Pharmakotherapie wichtigen Empfehlungen übernommen. Soweit entsprechende Untersuchungen fehlen, werden aufgrund von therapeutischen Erfahrungen der praktizierenden Hausärzte im Konsens verabschiedete Empfehlungen gegeben. Zu einzelnen Fragen werden Expertenmeinungen eingeholt. Erst dieses pragmatische Vorgehen ermöglicht eine Leitlinienarbeit durch Hausärzte und schont die knappen Ressourcen. Die Leitliniengruppe beschreibt ihre Arbeitsweise in einem allgemeinen Leitlinienreport und erstellt außerdem zu jeder Leitlinie einen spezifischen Report.

- Ziele der Leitlinie
- Ziel der Therapie mit Antikoagulantien
- Cumarine

Ziele dieser Leitlinie

Die Leitlinie gibt Hinweise zur Therapie mit oralen Antikoagulantien und benennt die Indikationen für die orale Antikoagulation.

Die Leitlinie möchte zur Verbesserung der Therapiesicherheit bei der Anwendung von Antikoagulantien beitragen. Hierzu werden Alltagsprobleme der Patienten, die zu Therapieunsicherheiten führen können, aufgezeigt und Empfehlungen für eine sichere Anwendung der Antikoagulantien gegeben.

Besonderer Wert wird auf die **Verwendung des international üblichen INR-Wertes** (International Normalized Ratio) zur Bestimmung der Thromboplastinzeit gelegt, um Varianzprobleme bei Nutzung verschiedener Reagenzien zu vermeiden.

Ziel der Therapie mit Antikoagulantien

- Vermeidung von (Re-)Thromboembolien im großen und kleinen Kreislauf

Orale Antikoagulantien (Cumarine) werden zur Vermeidung von venösen und arteriellen thromboembolischen Ereignissen eingesetzt. Häufige Indikationen für die Verwendung von Vitamin-K-Antagonisten sind:

- Venöse Thromboembolien (VTE)
- Vorhofflimmern abhängig von Alter und Risikofaktoren
- Z. n. Herzklappenersatz
- nach Gefäßeingriffen

Cumarine

Warfarin und Phenprocoumon hemmen indirekt die Wirkung von Vitamin K, das zur Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X sowie der Faktoren Protein C und Protein S notwendig ist. Es entstehen durch die Hemmung nur inaktive Vorstufen der Gerinnungsfaktoren. Bereits vorhandene Gerinnungsfaktoren werden nicht beeinflusst.

In den angloamerikanischen Ländern ist Warfarin (Plasmahalbwertszeit ca. 35 h bis 45 h [7]) die am häufigsten eingesetzte Substanz zur oralen Antikoagulation. Die überwiegende Mehrzahl relevanter Studien wurde mit Warfarin durchgeführt. In Deutschland wird Phenprocoumon (wesentlich längere Halbwertszeit von 96 h bis 144 h [33]) verordnet.

Da in Deutschland nur in sehr geringem Umfang Warfarin verordnet wird [45], wird im folgenden Text insbesondere auf die Handhabung von Phenprocoumon eingegangen. Die meisten Therapiestudien wurden im angloamerikanischen Raum mit Warfarin durchgeführt und können für therapeutische Fragestellungen aufgrund der gleichen Wirkungsweise (Pharmakodynamik) als Vitamin-K-Antagonisten herangezogen werden.

In der hausärztlichen Praxis stellen sich häufig folgende Fragen:

- Was ist bei der Bestimmung der Blutgerinnung zu beachten? Warum sollten INR-Werte benutzt werden?
- Wo liegen die Chancen und Grenzen der INR-Selbstmessung?
- Welche Kontraindikationen sind bei einer Phenprocoumontherapie zu beachten? Kann bei Patienten mit Magengeschwür oder bei rezidivierenden Ulcera cruris eine Phenprocoumonbehandlung durchgeführt werden?
- Gibt es eine Altersgrenze für die Behandlung mit Phenprocoumon? Kann die Therapie bei Patienten mit Sturzgefahr, Demenz oder mit Tumorleiden durchgeführt werden?
- Auf welche Einnahmefehler ist zu achten? Wie kann die Sicherheit der Therapie verbessert werden?
- Was ist bei Überdosierung, bei Auftreten von Blutungen zu tun?
- Wie kann die Bedarfsmedikation in Bezug auf das Interaktionspotential kontrolliert werden?
- Ist bei Patienten mit oralen Antikoagulantien eine zusätzliche Gabe von ASS und/oder Clopidogrel, z. B. bei Vorhofflimmern oder Thrombose und KHK möglich, notwendig oder zu riskant?
- Bei welchen selektiven chirurgischen Eingriffen und bei welchen Patienten – z. B. Katarakt-OP, Eingriffe beim Zahnarzt, Abtragen eines Polypen – ist eine Veränderung der Therapie nötig? Was ist bei diagnostischen Eingriffen wie Koronarangiographie oder Legen eines Blasenkateters, was bei Notfalloperationen zu beachten?
- Wann und wie ist eine Therapie abzusetzen? Wann sind überlappende Heparinbehandlungen notwendig? Wie sollte die Therapie wieder begonnen werden?
- Sind bei Patienten mit Phenprocoumontherapie Injektionen möglich (Impfungen, Neuraltherapie, Schmerztherapie, Akupunktur, Botulinumtoxin)? Können Massagebehandlungen unter Phenprocoumon durchgeführt werden?
- Wie ist ein längerer (mehr als 14 Tage) Urlaub zu planen? Was ist bei Flugreisen zu beachten?
- Wie ist das Vorgehen bei Thrombophilie?
- Wann ist ein Thrombophiliescreening notwendig? Welches sollte durchgeführt werden?
- Welche Gerinnungsuntersuchungen können unter Phenprocoumon nicht gemacht werden? Welche müssen vor einer Phenprocoumontherapie durchgeführt werden?
- Welche Informationen zur Einnahme und Risiken von Phenprocoumon muss der Patient besitzen?
- Wie kann der Informationsfluß zwischen Krankenhaus und Allgemeinarztpraxis verbessert werden, insbesondere bei Erstbehandlung mit Vitamin-K-Antagonisten?

- Zur Bedeutung des INR-Wertes für die Therapiesicherheit

Zur Überwachung der Blutgerinnung unter oralen Antikoagulantien wird die Thromboplastinzeit (TPZ, PT = Prothrombinzeit oder »Quick-Wert« genannt) herangezogen. Dabei wird zur Bestimmung dem plättchenarmen Patientenplasma ein Reagenz mit Thromboplastin zugesetzt und die Geschwindigkeit der Thrombin- und Fibrinbildung gemessen. Diese gemessene Zeit in Sekunden wird mittels einer Bezugskurve (gewonnen aus einer Verdünnungsreihe eines Normalplasmapools) oder käuflichen Kalibrationsplasmen in »Prozent der Norm« umgerechnet [51]. Die Aktivität der Patientenprobe wird entweder in Prozent (bezogen auf den Plasmapool) oder als Prothrombinratio (PR = Gerinnungszeit des Patientenplasma geteilt durch Gerinnungszeit des Referenznormalplasmas) angegeben. Ohne Vit.-K-Antagonisten beträgt der INR normalerweise 1,0. Ein INR von 3,0 bedeutet eine dreifach verlängerte Gerinnungszeit.

Warum ist der Quick-Wert obsolet?

Quickwerte verschiedener Testsubstanzen sind nicht unmittelbar miteinander vergleichbar!

Die Gerinnungsaktivität des Plasmas eines Patienten unter oraler Antikoagulantientherapie ist aus unterschiedlichen Gründen in erheblichem Maße abhängig von der Art des verwendeten Thromboplastin-Reagenz [51], unabhängig davon in welcher Form die Aktivität des Patientenplasmas angegeben wird. Daher wird zur Vereinheitlichung der Bestimmung der Gerinnungsaktivität bei oral antikoagulierten Patienten von den internationalen Gremien die International Normalized Ratio (INR) empfohlen. Unter INR wird die Prothrombinratio (PR) verstanden, die erhalten wird, wenn das verwendete Thromboplastin-Reagenz auf die ursprüngliche Thromboplastin-Referenzpräparation der WHO abgeglichen wird [51]. Dieser Abgleich erfolgt mittels eines Thromboplastin-Reagenz

spezifischen Korrekturfaktors (ISI-Wert) der pro Charge anhand der WHO-Referenzpräparation ermittelt wird. Somit errechnen sich die abgeglichenen INR-Werte wie folgt [51]:

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{Gerinnungszeit Patientenplasma}}{\text{Gerinnungszeit Referenznormalplasma}} \right)^{\text{ISI}}$$

Auf diese Weise sind die INR Werte bestimmt durch unterschiedliche Laboratorien mit unterschiedlichen Thromboplastin-Reagenzien zu unterschiedlichen Zeiten bzw. mit anderen Chargen miteinander vergleichbar. Da diese Korrektur beim klassischen Quick-Wert (angegeben in Prozent) nicht erfolgt, sollte dieser nach dem heutigen Wissenstand beim oral-antikoagulierten Patienten nicht mehr verwendet werden.

Die aufgeführten Beispiele (s. u.) verdeutlichen die Unterschiede bei Verwendung des Quick-Wertes, die die Therapiesicherheit des oral-koagulierten Patienten gefährden.

Die im Folgenden dargestellten in Deutschland zum Einsatz kommenden Testreagenzien weisen unterschiedliche therapeutische Bereiche für den Quick-Wert auf. Daher ergibt sich aus derselben Blutprobe eines oral-antikoagulierten Patienten eine mögliche Schwankungsbreite von 5% bis 35% Quick-Wert! Jeder Wechsel des Testreagenz oder der Charge eines Testreagenz durch Arzt- oder Laborwechsel bedeutet, dass ein anderer Quick-Wert mit einem entsprechenden therapeutischen Bereich ermittelt wird.

Die Forderung lautet deshalb, ausschließlich INR Werte zu verwenden, auch wenn gewohnte Praktiken aufgegeben werden müssen.

... → ...

Messung der Blutgerinnung

- Zur Bedeutung des INR-Wertes für die Therapiesicherheit (Fortsetzung)

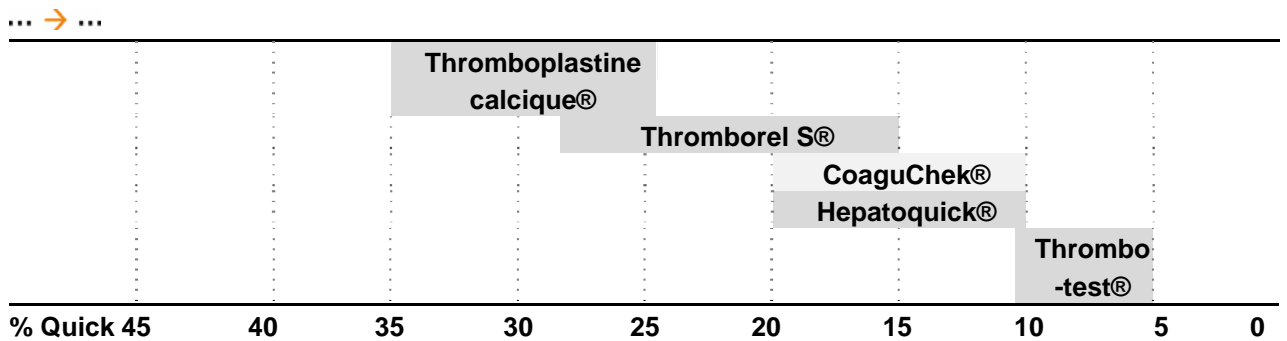


Abbildung Thromboplastin-Reagenzien und der von der Firma angegebene allgemeine therapeutische Bereich [32].

Der folgenden Darstellung zeigt die Thromboplastinzeit angegeben als Quick-Wert und angegeben als INR-Wert bei unterschiedlichen Reagenzien. Es wird deutlich, dass die verschiedenen Thromboplastine der Reagenzien mit ihren unterschied-

lichen therapeutischen Bereichen nur dann vergleichbar sind, wenn der INR-Wert angegeben wird.

	Zunahme der Thrombosegefahr ←			Therapeutischer Bereich in INR und % Quick					Zunahme der Blutungsgefahr →
	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0
INR									
Quick-Werte									
Immuno Thrombotest				10 %		→		5 %	
Thromborel S				28 %		→		15 %	
Hepatoquick				20 %		→		10 %	
Immuno Thromboplastin a				37 %		→		24 %	

Therapeutischer Bereich der Antikoagulation bei verschiedenen Thromboplastinen. Beziehung zwischen INR und Quick in Prozent [32].

Patientenbeispiel: Der Tabelle kann entnommen werden, dass ein mit Immuno Thromboplastin a gemessener Quickwert eines Patienten von **20%** einem INR von **> 4,5 (hohe Blutungsgefahr!)** entspricht.

Wird dagegen ein Quickwert von **20%** mit Immuno Thrombotest gemessen, so entspricht dies in diesem Fall einem INR-Wert von unter **< 1,9 (Thromboembolierisiko!)**.

Aus diesem Grund ist nur noch der INR-Wert zu verwenden.

Initialtherapie

Vor Therapiebeginn sollte nach Möglichkeit die Therapiedauer festgelegt werden (s. Tabelle zur Therapiedauer) und **der INR-Wert muss als Basiswert bestimmt werden**. Gemäß der Diagnose ist jeder Patient individuell nach dem Ziel-INR-Bereich einzustellen.

Phenprocoumon wird gut resorbiert; die maximal gerinnungshemmende Wirkung tritt erst nach 2 bis 3 Tagen ein [33]. Es hat eine interindividuell stark schwankende Eliminationshalbwertszeit von 4 bis 6 Tagen.

Die Therapie mit Phenprocoumon beginnt mit einer »**Loading-dose**«. Bei Erwachsenen kann bei Gabe von 3 mg Phenprocoumon pro Tablette folgendes Schema durchgeführt werden [18]:

- 1. Tag:** 3 Tabletten
- 2. Tag:** 2 Tabletten
- 3. Tag:** je nach INR-Wert Gabe von ½ bis 1½ Tabl.

Nach dem Bestimmen des Basiswertes ist die nächste INR-Messung am 3. Tag der Therapie vorzunehmen. Die Erhaltungsdosis wird dem ermittelten INR-Wert angepasst. Eine vorbestehende Heparinisierung wird bis zum Erreichen des therapeutischen Bereichs fortgeführt.

Ähnlich wie bei Warfarin [1] soll gemäß den Erfahrungen der Leitliniengruppe Hessen während der Initialphase der Therapie der INR bis zur Stabilisierung 2-3 x wöchentlich kontrolliert werden {C}. Danach können bei stabil eingestellten Patienten die Abstände der Messungen auf 3 bis 4 Wochen vergrößert werden [18]. Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften ist die Wirkung des Phenprocoumons abhängig von Einflussfaktoren [18, 42]:

- Diätetische Veränderungen,
- Veränderung der Begleitmedikation
- Selbstmedikation des Patienten
- Akute Erkrankungen.

Deshalb kann die Häufigkeit der Messung nur als Faustregel für die erforderlichen Zeitintervalle zur INR-Messung angesehen werden. Diese sind je nach Compliance des Patienten individuell zu wählen, um eine sichere Therapie mit dem Antikoagulans durchzuführen.

- Veränderung der Dosierung
- Beendigung der Therapie

Veränderungen in der Dosierung von Phenprocoumon

Für Korrekturen moderater INR-Abweichungen sollte man die individuelle **Wochendosis** des Patienten errechnen. Wenn der INR-Wert zu hoch oder zu niedrig ist, wird empfohlen, zunächst eine Dosisreduktion oder Pause bzw. Steigerung für ein bis zwei Tage vorzunehmen. Anschließend wird die Wochendosis um 5-20% verringert oder erhöht (Beleg für Vorgehensweise allerdings für Warfarin; [15]). Die Änderung der Wirkung zeigt sich erst nach 3 bis 4 Tagen. Diese Zeit muss abgewartet werden, bevor eine erneute Dosiskorrektur erfolgt. Allerdings sollte der INR-Wert dann engmaschiger kontrolliert werden.

Beispiel

Patient hat bei einer Wochendosis von 7 Tabletten einen INR von 4,3 (bei Zielbereich von 2,0-2,5): Es kann beispielsweise eine zweitägige Pause der oralen Antikoagulantientherapie eingelegt werden. Danach kann mit einer neuer Wochendosis von 6 Tabletten fortgefahren werden.

Beendigung der Antikoagulantientherapie

Ein Ausschleichen der Phenprocoumontherapie ist auf Grund der langen Halbwertszeit nicht erforderlich [36]. Nach Absetzen normalisiert sich die verlängerte Gerinnungszeit in der Regel nach 7 bis 10 Tagen [18]. Bei Therapieende sind Patienten, abhängig von ihrer Krankheitsgeschichte auf mögliche zukünftige Risikosituationen (z. B. Flugreisen, bei akuten Erkrankungen mit Bettlägerigkeit) hinzuweisen, bei denen es empfehlenswert ist, einen Arzt zu konsultieren und zur Thromboseprophylaxe besondere Maßnahmen wie ggf. vorübergehende Heparinisierung zu ergreifen.

- Kontraindikationen für Phenprocoumon
- Anwendungsbeschränkungen

Kontraindikationen

(zusammengestellt aus [9, 18, 33, 38, 52])

Für Phenprocoumon und Warfarin gleich:

- Krankheiten mit erhöhter Blutungsbereitschaft (z. B. hämorrhagische Diathese, Leberparenchymerkrankungen, manifeste Niereninsuffizienz, schwere Thrombozytopenie)
- Erkrankungen bei denen der Verdacht einer Läsion des Gefäßsystems besteht (z. B. Magen-Darm-Ulzera, Apoplexie, Traumen oder chirurg. Eingriffe am ZNS / Auge, Retinopathien mit Blutungsrisiko, Hirnarterienaneurysmen, dissezierend. Aortenaneurysma, floride Endokarditis lenta, Perikarditis)
- Fixierte und behandlungsrefraktäre Hypertonie (> 200/105 mmHg)
- Nach urologischen Operationen solange Makrohämaturie besteht
- Ausgedehnte offene Wunden (auch nach chirurgischen Eingriffen)
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Phenprocoumon
- Kavernöse Lungentuberkulose
- Abortus imminens
- Schwangerschaft
- **keine** Kontraindikation: Menstruationsblutungen

Anwendungsbeschränkungen

(zusammengestellt aus [9, 18, 38, 52])

- Anfallsleiden
- Nephrolithiasis
- Chronischer Alkoholismus
- Mangelnde Compliance des Patienten
- Stillzeit: Strenge Indikationsstellung (Übergang in die Muttermilch, dadurch Verstärkung der frühkindlichen Hypoprothrombinämie, ist in Einzelfällen nicht auszuschließen. Säuglinge von behandelten Müttern sollten zur Prophylaxe Vitamin K1 erhalten).

Hinweise

- Besonders sorgfältige Überwachung bei: dekompensierter Herzinsuffizienz, Arteriosklerose, leichter Hepatopathie, Vaskulitis sowie schwer einstellbarem Diabetes mellitus (ein Zusammenhang mit einer geringen Compliance kann bestehen).
- Hypertonie. Bei allen Patienten mit Bluthochdruck ist wegen des erhöhten Risikos schwerer Blutungen die Indikation für eine Antikoagulation unter besonders sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko zu stellen (Anm. der Leitlinien-Gruppe: Der Blutdruck ist gut einzustellen).
- Von i. m.-Injektion, Angiographien, Lumbalpunktion, rückenmarknahen Regionalanästhesien ist abzusehen.
- Invasive diagnostische Eingriffe (Risiko Blutung vs. Thrombose/Rethrombose) sorgfältig abwägen. Anmerkung der Leitliniengruppe: Dies gilt insbesondere für orthopädische Operationen.
- Besonders sorgfältige Überwachung der Dosierung ist angezeigt, wenn Phenprocoumon nach Operationen angewendet wird, bei denen eine erhöhte Gefahr sowohl von Thrombosen als auch von Blutungen besteht (z. B. Lungenresektionen, Operationen der Urogenitalorgane, des Magens und der Gallenwege).
- Bei renalen Begleiterkrankungen sollte auf Grund der eingeschränkten Vorhersagbarkeit der Phenprocoumon-Wirkung eine engmaschige INR-Kontrolle mit ggf. veringertem Startdosierung durchgeführt werden.

Interaktionen

Aufgrund der zahlreichen möglichen Interaktionen sollte bei jedem Patienten, bei dem eine **zusätzliche medikamentöse Therapie begonnen oder beendet** wird, der Gerinnungsstatus **besonders sorgfältig überwacht** werden [aus 9, 18, 38, 52].

Es kann zur Wirkungsverstärkung oder Abschwächung der Antikoagulantien kommen. Auch über Wechselwirkungen mit pflanzlichen Arzneimitteln (u. a. Johanniskraut, Ginkgo Biloba, Knoblauch), die Patienten vielfach selbst erwerben, wurde berichtet [42].

- Patienten unbedingt nach Einnahme von OTC-Präparaten fragen und mit Beginn der Phenprocoumontherapie über die Wechselwirkungen aufklären!

Bei der Verordnung von Phenprocoumon (Substrat von Cytochrom 3A4/5/7 und 2C8/9) sind zahlreiche Wechselwirkungen zu beachten, insbesondere bei Arzneimitteln, die über Cytochrom P-450 metabolisiert werden (s. ausführliche Tabelle im Anhang, zusammengestellt aus [9, 18, 38, 52] und der Roten Liste® 2005). Diese Wechselwirkung kann sowohl zu einer Wirkungsverstärkung (bei Hemmung) oder Wirkungsabschwächung (bei Induktion) der Antikoagulantien führen. Die Angaben in

der Tabelle im Anhang gelten auch für Patienten, die mit Warfarin behandelt werden. In der hausärztlichen Praxis sind insbesondere eine Komedikation mit **Analgetika/Antirheumatika/nichtsteroidalen Antiphlogistika** relevant. Eine Komedikation mit anderen Antikoagulantien (außer bei Umstellung) oder Thrombocytenaggregationshemmern (bis auf wenige besonders begründete Indikationen) muss ausgeschlossen werden.

Im Prinzip sollte immer nach Ansetzen einer neuen, chronischen Begleitmedikation unter einer stabilen Marcumartherapie eine INR Kontrolle erfolgen. Eine erste orientierende INR Bestimmung ist aber nicht eher als nach 3 Tagen erforderlich, diese kann nach 1 Woche wiederholt werden. Eine Dosisanpassung sollte nur nach Nachweis eines adjustierungspflichtigen INR und nicht bereits prophylaktisch zur Vermeidung hoher oder erniedrigter INR-Werte erfolgen.

Nahrungsumstellung und Verzehr von Vitamin-K-reichen Nahrungsmitteln besonders in größeren Mengen (s. Tabelle im Anhang) und schonend zubereitet kann ebenfalls zu einer unerwünschten Beeinflussung des INR-Wertes führen.

Nebenwirkungen

[9, 18, 38, 52 und Rote Liste® 2005]

- **Blutungen** sind eine **sehr häufig** beobachtete Nebenwirkung bei **der oralen Antikoagulation** (Häufigkeitsangabe entsprechend $\geq 10\%$ gemäß den Mustertexten des BfArMs.) (s. Abschnitt zum Management hoher INR-Werte).
- Dabei treten/tritt sehr häufig auf ($\geq 10\%$):
 - Hämatome nach Verletzungen
 - Nasenbluten
 - Zahnfleischbluten
 - Hämaturie einschließlich Mikrohämaturie.Empfehlung der LL-Gruppe: INR kontrollieren, Blutdruck regulieren, häufig keine weitere Therapie notwendig.
- Gelegentlich treten Blutungen auf im Bereich (Häufigkeit von $\geq 0,1\% - < 1\%$):
 - des Magen-Darm-Trakts sowie Einblutung in die Darmwand
 - von Gelenken und Muskeln
 - der Netzhaut
 - des Rückenmarks und Gehirns
 - des Perikards
 - der Pleurahöhle
 - des Retroperitoneums
 - des Pankreas und Nebenniere.Empfehlung der LL-Gruppe: bei vitaler Bedrohung mit Notarztwagen in die Klinik.
- Die größte Blutungsgefahr besteht zu Beginn der Therapie. In der Initialphase kann es durch Überwiegen der prokoagulatorischen Aktivität zu erhöhtem Thromboserisiko bzw. schmerzhaften, akuten »Cumarin-Nekrose« kommen (Prävalenz: 1:1 Mio.), häufig verursacht durch Mangel an Protein C bzw. Protein S oder Antithrombin [3].
- Größere Blutungen können insbesondere bei höheren INR-Werten auftreten.
- **Leber und Galle:** Häufig wird über Hepatitiden mit und ohne Ikterus berichtet ($\geq 1\% - < 10\%$). Sehr selten Leberparenchymschäden ($< 0,01\%$, einschl. Einzelfälle), trotzdem ist eine regelmäßige Transaminasenkontrolle zu empfehlen.
- **Gastrointestinaltrakt:** Gelegentlich Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Diarrhoe ($\geq 0,1\% - < 1\%$).
- **Haut und Hautanhangsgebilde:** Gelegentlich Urtikaria, Exantheme, Puritus, Dermatitis, reversible Alopecia diffusa ($\geq 0,1\% - < 1\%$). Empfehlung der Leitliniengruppe: Bei Alopezie unter Phenprocoumon kann eine Umstellung auf Warfarin versucht werden {C}. Sehr selten werden schwere Hautnekrosen mit Todesfolgen (Purpura fulminans) und allergische Hautreaktionen beobachtet ($< 0,01\%$, einschl. Einzelfälle).

Hinweise

- Bei Auftreten von Hautnekrosen möglicher Zusammenhang mit Mangel an Protein C oder Protein S.
Empfehlung der Leitliniengruppe: Unterbrechung der Phenprocoumonwirkung mit Vitamin K₁. Umstellung auf anderes Koagulanz muss erwogen werden (Bsp. Heparin) {C}.
- Antikoagulantientherapie kann eine erhöhte Freisetzung von Material aus atheromatösen Plaques herbeiführen. Dadurch Risiko für Komplikationen durch systemische Cholesterolemie und Mikroembolisation einschliesslich Purpura fulminans. Dann Beendigung der Phenprocoumon-Therapie.

- Verbesserung der Therapiesicherheit
- Compliancefördernde Maßnahmen bei oraler Antikoagulation

Verbesserung der Therapiesicherheit

- Die Therapie mit Phenprocoumon erfordert eine gute Aufklärung und Schulung des Patienten. Eine unzureichende Wirkung der Therapie kann auf Einnahmefehlern, Wechselwirkungen (s. o.) oder einer Non-compliance (s. u.) beruhen. Im Gespräch mit dem Patienten sind diese Punkte zu klären. Wichtig für die Therapiesicherheit ist der **Patientenpass** (s. u., s. Anhang), in dem der Arzt die aktuelle Dosierung festlegt und der Patient seine tägliche Einnahme durch Abhaken der Dosis im Pass dokumentiert. Das vom Arzt angeordnete Auslassen einer Dosis wird im Pass durch eine Null gekennzeichnet.
- Der Patient ist über die Problematik der vielfachen Wechselwirkungen aufzuklären und darüber zu informieren, dass andere Medikamente – auch OTC und freiverkäufliche – während einer Therapie mit Phenprocoumon grundsätzlich nur nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt eingenommen oder abgesetzt werden dürfen (Patientenpass!).
- Bei Änderungen der Begleitmedikation (**An- und Absetzen** von Begleittherapien!) und bei akuten Erkrankungen, wie z. B. Gastroenteritis, sind zusätzliche Gerinnungskontrollen vorzunehmen. Cave: OTC-Präparate Achtung: Phenprocoumon hat eine 99%ige Eiweißbindung! [33].
- Bei einer abrupten Umstellung der Ernährungsgewohnheiten sowie bei interkurrenten oder gleichzeitig bestehenden Erkrankungen (z. B. Lebererkrankungen, Herzinsuffizienz) kann es zu einer veränderten Wirksamkeit von Phenprocoumon kommen. In diesen Fällen sind häufigere Gerinnungskontrollen vorzunehmen.
- Für eine sichere Therapie und für die Kommunikation zwischen Krankenhaus und Praxen (Entlassung aus dem Krankenhaus) bzw. von Praxen untereinander (Wochenende, Urlaubsvertretungen) ist eine sorgfältige **Dokumentation der Indikation, der INR-Werte** und der verordneten Dosen unbedingt notwendig (Hinweis an Kollegen, die noch mit Quick-Wert arbeiten: unsere Währung lautet heute Euro; DM ist obsolet).
- Frauen im gebärfähigen Alter sind bereits bei Therapieinitialisierung mit oralen Antikoagulanzen über das teratogene Potential von Phenprocoumon aufzuklären. Auf die sichere Verhütung bzw. sorgfältige Planung einer Schwangerschaft ist hinzuweisen. Eine Schwangerschaft ist **während der Behandlung und 3 Monate nach Beendigung** der Behandlung **sicher** zu verhüten [9, 18, 33, 38, 52] (zur Schwangerschaft s. u.)

Compliancefördernde Maßnahmen bei oraler Antikoagulation

- Ausführlich den Patientenpass erläutern, ggf. mit den Angehörigen zusammen.
- Sicherstellen, dass das »Tablettenteilen« gewährleistet ist und durchgeführt werden kann (auch ¼ und ½ Tabletten).
- Hinweis, dass grundsätzlich **keine** spezielle Diät gehalten werden muss, allerdings:
- Grundlegende Diätveränderungen während laufender Phenprocoumontherapie müssen mit dem behandelnden Arzt besprochen werden (z. B. Umstellung auf rein vegetarische Kost).

- Patientenpass zur Antikoagulantienbehandlung
- Wichtige Informationen für Patienten
- Selbstmessung

Patientenpass

Den Patientenpass zur Antikoagulation mit Phenprocoumon gibt es in verschiedenen Ausführungen. Wir zeigen im Anhang beispielhaft einen Patientenpass, bei dem wir viele Details für gelungen halten.

Ein Patient sollte immer zusätzlich seinen Medikamentenplan mitführen!

Ein »Antikoagulantien-Pass« soll enthalten:

- ausführliche Patientendaten
- die Indikation des Vitamin-K-Antagonisten und den Therapiebeginn
- Angaben, wie lange die Therapie durchzuführen ist
- den individuellen INR-Zielbereich
- eine Spalte für die Wochendosis
- keine Spalte für den Quick-Wert! (s. Abschnitt: zur Bedeutung des INR)
- für die Behandlung der Gerinnungsstörung relevante Begleitdiagnosen
- die Dauermedikation
- eine Spalte für Bemerkungen
- Angaben über den behandelnden Arzt u. Klinik (mit Telefonnummer)

Wichtige Informationen für Patienten

Der Umgang mit dem Patientenpass muss dem Patienten ggf. bereits in der Klinik bzw. vom Erstverordner erklärt werden. Hierzu gehören u. a.:

- Ausweis immer mitführen.
- Jedem neu behandelnden Arzt muß die Phenprocoumontherapie durch den Patienten mitgeteilt werden.

Auch Therapeuten, die in die Behandlung des

Patienten beispielsweise zur physikalischen Therapie integriert sind, sollen vom Patienten über die Antikoagulation informiert werden.

- Die Dosis ist abends einzunehmen.
- Die **Dosis ist nach der Einnahme** durch den Patienten mit einem Bleistift (um Dosis noch erkennen zu können) **abzuhaken**.
- Einnahmefehler (z. B. vergessen, zu viel genommen) sollte der Patient unter »Bemerkungen« notieren und gemeinsam mit dem Arzt besprechen.
- Mündliche und schriftliche Hinweise zur Ernährung geben.

Selbstmessung

Es besteht die Möglichkeit der Selbstmessung nach Schulung des Patienten. Die Effektivität der Selbstmessung hängt ab von der Auswahl geeigneter Patienten und anschließender Schulung {B} [16]. Die Selbstmessung bietet sich insbesondere bei jungen Patienten mit lebenslanger Indikation an (z. B. Herzklappenersatz).

Die Selbstmessung und eigene Dosisbestimmung durch den Patienten ergab gemäß einer Studie keine größere Schwankung des INR-Bereichs als die Messung durch den Hausarzt {A} [14]. Hierbei ist zu beachten, dass die Werte/Messungen regelmäßig mit dem Hausarzt besprochen werden. Der Patient muss sich bei Abweichungen des INR oder bei Änderungen der (Bedarfs-)Medikation/neuer Komedikation in der Sprechstunde vorstellen. Gelegentliche Kontrollen des INR durch das Praxislabor halten wir für sinnvoll.

Exzessiv hohe INR-Werte: INR-Werte > 4 bzw. oberhalb des therapeutischen Zielbereiches ohne Blutung:

Auslassen einer oder mehrerer Phenprocoumon – Tagesdosen und mindestens umtägige INR-Wert Kontrollen bis INR-Wert im oberen therapeutischen Zielbereich.

INR-Wert oberhalb des therapeutischen Zielbereiches und leichte Blutung:

Absetzen des Antikoagulans und tägliche INR-Wert Kontrolle bis Blutung sistiert bzw. INR-Wert im oberen therapeutischen Zielbereich.

INR-Wert oberhalb des therapeutischen Zielbereiches und mittelschwere Blutung:

Gabe von 5-10 mg Vitamin K₁ oral, Absetzen des Antikoagulans und tägliche INR-Wert Kontrolle bis Blutung sistiert bzw. INR-Wert im oberen therapeutischen Zielbereich.

INR-Wert oberhalb des therapeutischen Zielbereiches und kritische Blutung:

Legen eines großlumigen Zuganges und Anhängen von Kochsalzlösung zum Offenhalten des Zuganges wenn Kreislauf stabil, orale Gabe von 10 mg Vitamin K₁ (da parenterale Gabe nach Ansicht der Leitliniengruppe im ambulanten Bereich, zu risikoreich ist), sofortige Einweisung ins nächste Akutkrankenhaus mit dem NAW, Absetzen des Antikoagulans {C}.
(Vorgehensweise nach [17]).

Phenprocoumon und begleitende Therapien

Ein oral antikoagulierter Patient darf **keine i.m.-Injektion** erhalten. Nach Möglichkeit sind Arzneimittel oral oder subcutan zu verabreichen. Die meisten Impfstoffen haben auch eine Zulassung für die s.c.-Impfung. Jeder Hausarzt sollte bei Impfnotwendigkeit für den jeweiligen Impfstoff abklären, ob ein subcutan zu verabreichendes Präparat zur Verfügung steht. Es sollten bevorzugt Impfstoffen benutzt werden, für die eine s.c.-Injektion zugelassen ist.

Nach Meinung der Leitliniengruppe ist bei bestehender Impfindikation gemäß den Empfehlungen der STIKO immer zu impfen {C}.

Grundsätzlich besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko bei folgenden Therapieformen:

- Neuraltherapie
- Akupunktur
- Massage und Chiropraktik
- Injektionen z. B. mit Botulinumtoxin

Hier muss eine gesonderte Nutzen-Risiko-Abwägung durch den Behandler im Einzelfall erfolgen.

Krankengymnastik und manuelle Therapie sind in der Regel unproblematisch. Zu den Risiken der genannten Therapien unter Antikoagulation konnte keine evidenzbasierte Literatur gefunden werden.

Der Arzt sollte auf der Verordnung die Antikoagulantientherapie dokumentieren; der Patient sollte den Therapeuten darüber informieren.

Prinzipiell ist bei oraler Antikoagulation zu bedenken, dass es besondere Situationen gibt, in der das Nutzen-Risiko-Verhältnis zwischen Vermeidung der Thromboembolie und dem Blutungsrisiko besonders abgewogen werden muss. In den meisten Fällen ist die Aufklärung des Patienten die wichtigste Maßnahme. Solche Situationen können sein:

- Hyposphagma – über Harmlosigkeit aufklären.
- Alltagsverletzungen z. B. bei der Gartenarbeit, im Haushalt, bei Rasur – längere, d. h. mindestens 10 minütige Wundkompression erklären.
- Demenz und/oder Sturzgefahr – individuelle Risikoabwägung.
- Magengeschwür – je nach aktuellem Gastroskopiebefund gemeinsam mit Gastroenterologen entscheiden.
- Dekubitus/Ulcus cruris – individuelle Risikoabwägung.

Bei Patienten mit **Vorhofflimmern und Antikoagulantientherapie**, die eine PTCA erhalten sollen, wird Phenprocoumon abgesetzt, um eine lokale Blutung der Punktionsstelle zu vermeiden. Diese Phase ohne Phenprocoumon kann mit ASS überbrückt werden.

Auf jeden Fall muss nach PTCA zusätzlich zu Phenprocoumon Clopidogrel gegeben werden [2]:

- Für vier Wochen bei unbeschichtetem Stent
- Für 6 bis 9 Monate bei beschichtetem Stent

Therapie der Vit. K-Antagonisten bei chirurgischen Eingriffen

» Perioperatives Management

Perioperatives Management

Randomisierte Studien zu diesem Thema liegen nicht vor – Publikationen von Expertenkreisen stammen insbesondere aus dem angloamerikanischen Raum, in dem v. a. Warfarin verabreicht wird. Die im folgenden angegebenen Empfehlungen zum praktischen Vorgehen sind dem arznei-telegramm 9/2004 [4] {C} entnommen.

Für ein an den Risiken adaptiertes Vorgehen sind folgende Kriterien wichtig [4]:

- Blutungsrisiko beim Eingriff unter oraler Antikoagulation
- Wirksamkeit und Sicherheit alternativer Antikoagulationsverfahren
- Risiko für Thromboembolien bei Unterbrechen der oralen Antikoagulation.

Je nach Indikation (z. B. Z.n. akuter venöser Thromboembolie, Vorhofflimmern, mechanische Herzklappen) und ggf. verstrichener Zeit nach einem Primäreignis wird das Risiko für ein thromboembolisches Ereignis ohne medikamentöse Antikoagulation auf 8-40% geschätzt [25]. Durch die orale Antikoagulation kann dieses Risiko deutlich in der Größenordnung zwischen 66 und 90% je nach Indikation reduziert werden.

Da nach Meinung der Leitliniengruppe bei fortbestehender Indikation für eine orale Antikoagulation der o.g. Erkrankungen bei vorzeitigem Absetzen oder Unterbrechung der oralen Antikoagulation ein **zu hohes Risiko für thromboembolische Ereignisse besteht, darf keiner dieser Patienten – unabhängig von dem chirurgischen Eingriff bzw der vorgesehenen Intervention – ohne thromboembolische Prophylaxe gelassen werden**, sei es durch die Fortführung der oralen Antikoagulation oder eine vorübergehende Heparinisierung {C}.

Der Hausarzt muss nach Rücksprache mit dem Operateur entscheiden, ob die Antikoagulation beibehalten werden kann oder durch eine vorübergehende Heparinisierung ersetzt werden muss.

Mögliches generelles Vorgehen bei Umstellung der Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin ggf. unter stationärem Aufenthalt [4]:

- Orale Antikoagulation 4-6 Tage vor Eingriff absetzen.
- Bei INR-Werten unterhalb des therapeutischen Bereiches: Beginn mit unfraktioniertem Heparin, so dass die partielle Thromboplastinzeit (PPT) 1,5 bis 2fach verlängert ist.
- Stopp der Heparinabgabe 4 bis 8 Stunden vor dem Eingriff.
- Postoperativ nach Blutstillung: Neubeginn mit oraler Antikoagulation und Weiterführung von Heparin bis INR-Werte wieder im therapeutischen Bereich liegen.

Therapie der Vit. K-Antagonisten bei chirurgischen Eingriffen

- Operationen mit niedrigem und hohem Blutungsrisiko

Operationen/diagnostische Eingriffe mit niedrigem Blutungsrisiko [4]

- Zahnextraktionen (einzelne/mehrere)
- Endoskopie mit/ohne Biopsie
- Katarakt-Operation
- Gelenkpunktion
- Kleine Hauteingriffe
- Knochenmarkpunktion

Praktisches Vorgehen [4]

- Keine Unterbrechung der oralen Antikoagulation vor allem bei Zahnextraktion vertretbar oder
- Dosisreduktion für 4-6 Tage und Eingriff bei INR-Werten um 1,5 bei anderen Operationen. Unmittelbar nach Operation Antikoagulation mit ursprünglicher Dosis.

Bei hohem Thromboembolierisiko empfiehlt die Leitliniengruppe nach dem Eingriff bis zum Wiedererreichen der angestrebten INR-Werte ein fraktioniertes Heparin 1 x täglich (2.500-5.000 IE, s.c.) [50] oder unfraktioniertes Heparin 3 x täglich (5.000 IE, s.c.) in niedriger, prophylaktischer Dosis {C}.

Hausärztliche Empfehlung: Zahnextraktion von antikoagulierten Patienten nur an solchen Tagen vormittags durchführen, an denen der Zahnarzt und der Hausarzt nachmittags erreichbar sind.

Operationen/diagnostische Eingriffe mit hohem Blutungsrisiko [4]

- Endoskopie mit Polypektomie/Sphinkterotomie
- abdominelle Eingriffe (auch laparoskopisch)
- urogenitale Eingriffe
- neurochirurgische Eingriffe
- orthopädische Chirurgie
- vaskuläre und kardiale Operationen
- Punktion innerer Organe

Praktisches Vorgehen [4]

Umstellung der Antikoagulation und Durchführung des Eingriffes bei normalen INR-Werten (unter 1,3): Absetzen meist 4-6 Tage vor OP erforderlich). Am Tag vor dem Eingriff INR-Kontrolle und ggf. orale Gabe von 1 mg Vit K. Erneute INR-Kontrolle vor OP. Nach dem Eingriff Wiederaufnahme der oralen Antikoagulation möglichst noch am selben Tag.

Bei Operationen mit hohem Blutungsrisiko und Patienten mit hohem oder sehr hohem Thromboembolie-Risiko ist eine Überbrückung der Antikoagulation notwendig. **Vorgehen:** Nach Unterbrechung der oralen Antikoagulation Überbrückung der Antikoagulation ab INR < 2 mit therapeutischen Dosen mit therapeutischen Dosen unfraktionierter oder niedermolekularer Heparine (**»Bridging«**) [4]. Letzte Gabe der Heparine nicht später als 12 Stunden vor dem Eingriff. 12-24 Stunden postoperativ Heparintherapie weiterführen und bis INR > 2 fortführen.

CAVE: Vor Anwendung der niedermolekularen Heparine ist die Zulassung zum »bridging« zu überprüfen. Obwohl die Zulassung nicht für die Thromboseprophylaxe besteht, sind niedermolekulare Heparine gleich effektiv wie die unfraktionierten [12].

Vit. K-Antagonisten bei besonderen Patientengruppen

- Antikoagulation in der Schwangerschaft
- Antikoagulation während der Stillzeit

Antikoagulation in der Schwangerschaft

Beide orale Antikoagulantien Phenprocoumon und Warfarin passieren die Placentaschranke [9, 18, 33, 38, 52]. Ihre Einnahme während der Schwangerschaft birgt das potentielle Risiko kindlicher Missbildungen und fetaler Hämorrhagien. **Daher ist deren Einnahme während der Schwangerschaft absolut kontraindiziert** und das Eintreten einer Schwangerschaft ist innerhalb von 3 Monaten nach Absetzen von Phenprocoumon sicher zu verhüten [9, 18, 33, 38, 52].

Patientinnen im gebärfähigen Alter sind bei Initialisierung der Therapie mit Antikoagulantien über diese Zusammenhänge aufzuklären.

Eine sichere Schwangerschaftsverhütung ist während der Therapie mit Phenprocoumon mit der Patientin zu besprechen und zu gewährleisten. Eine Schwangerschaft ist entsprechend sorgfältig und frühzeitig mit den entsprechenden Fachdisziplinen zu planen.

Frauen mit Kinderwunsch und oraler Antikoagulation mit Cumarinen sind interdisziplinär mit den entsprechenden Fachinstitutionen zu führen. Nur so ist die Therapie dieser Hochrisikopatientinnen optimal und vertretbar. Es muß die Umstellung auf Heparine oder niedermolekulare Heparine (Zulassung beachten) erfolgen, die nicht die Placentaschranke passieren.

Antikoagulation während der Stillzeit

Phenprocoumon und Warfarin gehen in die Muttermilch über [9, 18, 38, 52]. Eine Verstärkung der physiologischen kindlichen Hypoprothrombinämie ist nicht auszuschließen. Ist eine Antikoagulation mit oralen Antikoagulantien in der Stillzeit unumgänglich, so sollten die Säuglinge dieser Mütter in Absprache mit dem Pädiater und dem Gynäkologen Vitamin K₁ erhalten.

Antikoagulation bei älteren Patienten

Es besteht keine Kontraindikation für eine Antikoagulation mit oralen Antikoagulantien im Alter (s. Abschnitt Kontraindikationen). Gleichwohl ist eine Dosisanpassung bei der initialen Therapie mit Antikoagulantien bei geriatrischen Patienten erforderlich [33].

Aufgrund der Besonderheiten beim älteren Patienten wie die alterstypischen Veränderungen der Verteilungsräume, Abnahme der Eiweißsynthese und konsekutiver Albuminmangel, Verminderung der renalen und hepatischen Elimination und somit einer verminderten metabolischen Clearance des Arzneimittels kann eine **Dosisreduktion** um 30% bei über 70 jährigen Patienten erforderlich sein [33]. Andere Autoren legen dies schon bei Patienten ab 60 Jahren nahe [1] (zur Therapie bei älteren Menschen s. hausärztliche Leitlinie »Alter« Kapitel »Allgemeine Pharmakotherapie im Alter«).

In jedem Fall bieten ältere Patienten durch Co-Morbiditäten, Co-Medikationen und evtl. herabgesetzte Compliance (Vergesslichkeit) mehr Faktoren, die die Stabilität der INR-Werte beeinflussen und somit Komplikationen der Antikoagulantientherapie bewirken können [1]. Betreuungspersonal in die Therapie einbinden!

Folglich ist ein sorgfältiges Monitoring älterer Patienten hinsichtlich ihrer Antikoagulantien-Therapie nötig, um die Zeit im therapeutischen Bereich der INR-Werte zu maximieren [1].

Die meisten Blutungskomplikationen treten bei Abweichungen vom vorgesehenen Ziel-INR-Bereich auf. Ein zusätzlicher Anstieg des Blutungsrisikos findet sich bei [6] {C}

- Instabilen INR-Werten
- Gleichzeitiger Einnahme von Medikamenten, die die Thrombozytenfunktion hemmen
- Schlecht eingestellter Hypertonie
- Gastrointestinaler Blutung oder zerebraler Insult in der Anamnese
- Weiteren Komorbiditäten
- Alkoholabusus
- In Abhängigkeit der Therapiedauer, wobei die ersten drei Monate nach Therapiebeginn eine besonders sensible Phase darstellen.

Bei Zustand nach venöser Thromboembolie
 Nach Ansicht der Leitliniengruppe ist bei dieser Indikation ein **INR-Wert-Bereich von 2,0 bis 2,5**

anzustreben und ausreichend {C}. Die Angaben zur Therapiedauer sind den aufgeführten Literaturstellen entnommen.

Vorschlag zur Therapiedauer mit oraler Antikoagulantien nach venöser Thrombose¹

Art des Ereignisses oder Zustand	Dauer	Literatur
Keine bekannten thrombophilen Anomalien		
Erstes Ereignis, Unterschenkelphlebothrombose, hervorgerufen durch vorübergehenden Risikofaktor	3 Monate	[8]
Erstes Ereignis als		
■ Lungenembolie	≥ 6 Monate, ggf. lebenslang*	[24, 35]
■ Unterschenkelphlebothrombose entweder idiopathisch oder mit dauerhaftem Risikofaktor		[39, 43]
■ Becken- oder Oberschenkelphlebothrombose		
Erstes Ereignis, aktuell bestehende Krebserkrankung (Anmerkung der Leitliniengruppe: individuelle Abschätzung des Blutungsrisikos)	bis Krebserkrankung geheilt ist	[20]
Zweites Ereignis		
■ kontralaterale Phlebothrombose	wie erstes Ereignis	[44]
■ ipsilateral oder Lungenembolie	≥ 12 Monate, ggf. lebenslang*	[37, 44]
Drittes und weitere Ereignisse	lebenslang	-
Bekannte Thrombophilien		
Antithrombin-III-Mangel	lebenslang	[29]
Protein C- oder Protein S-Mangel	≥ 12 Monate	[49]
homozygote Form der Thrombophilie (z. B. Faktor V Leiden-Mutation homozygot)	lebenslang**	[37]
Heterozygote Form bei zwei verschiedenen Thrombophilieerkrankungen	lebenslang	[10]
Antiphospholipide Antikörper	Jahre	[26]
Hyperhomocysteinämie	variabel***	[41]
Erhöhter Faktor VIII-Spiegel	≥ 6 Monate	[28]
Faktor V Leiden-Mutation (= APC-Resistenz) heterozygot	wie ohne Mutation (s. o.)	[30]
Prothrombin Polymorphismus, heterozygot	wie ohne Polymorphismus (s. o.)	[30]
Lebensbedrohliche Ereignisse (z. B. Z.n. Reanimation) und eine der o. g. Thrombophilie	lebenslang	[29]

Mod. Tabelle nach Schulmann [42] (nicht autorisierte Übersetzung der Tabelle 2 ohne Erläuterungen). * Einigen neueren Daten zufolge [24, 39] überwiegt nach einer isolierten venösen Thrombose der Nutzen einer unbegrenzten Antikoagulation das Risiko sogar ohne eine diagnostizierte Thrombophilie. ** Ausnahme: Homozygote Form des Prothrombin Polymorphismus. *** Die Dauer der Antikoagulation ist hier nicht entscheidend, sondern die Vitamin B-Gabe.

¹ Alle Empfehlungen gelten nur unter Beachtung der Kontraindikationen.

➤ Therapiedauer und Intensität bei verschiedenen Indikationen

Diagnose	Risikofaktor	Intensität INR-Wert Zielbereich	Dauer	Quelle / Literatur
Akutes Vorhofflimmern (AV)	< 48 h existent	Primäre Therapie: Kardioversion; initial keine Antikoagulation mit O-AK erforderlich		[23, 46]
	≥ 48 h existent oder Dauer unbekannt	Primäre Therapie: Kardioversion; initial keine Antikoagulation mit O-AK erforderlich, wenn linksatrialer Thrombus durch TEE ausgeschlossen [23, 46]	O-AK Prophylaxe für mind. 4 Wochen fortsetzen nach Kardioversion [46]	
	≥ 48 h existent oder Dauer unbekannt und Kardioversion ohne TEE	3 Wochen Therapie mit O-AK bis INR 2,5 [2,0-3,0] vor Kardioversion	O-AK Prophylaxe für mind. 4 Wochen fortsetzen nach Kardioversion	[23, 46]
Chronisches/persistierendes oder paroxysmales Vorhofflimmern (VF)	Hohes Risiko für Apoplexie ¹ [46]	O-AK 2,0 – 3,0 Zielwert: 2,5 [46]	Zeitlich unbegrenzt	[46]
	Alter 65 Jahre bis 75 Jahre und keine weiteren Risikofaktoren ²	O-AK 2,0 – 3,0 Zielwert: 2,5 Oder 325 mg/Tag ASS [46]	Zeitlich unbegrenzt	[46]
	Alter < 65 Jahre und keine weiteren Risikofaktoren ²	325 mg/Tag ASS – keine O-AK [46]	Zeitlich unbegrenzt	[46]
Chronisches Vorhofflimmern (VF) + Mitralstenose	entfällt	O-AK 2,0 – 3,0 Zielwert: 2,5 [46]	Zeitlich unbegrenzt	[46]

Abkürzungen: O-AK = Orale Antikoagulantien, TVT = tiefe Bein- und Beckenvenenthrombose, LE = Lungenembolie, AV = Akutes Vorhofflimmern, VF = Vorhofflimmern, TEE = Transösophageale Echokardiographie, ASS = Acetylsalicylsäure.

^{1,2} Hohes Risiko für Apoplexie = Vorhandensein einer der folgenden Eigenschaften, die auch als Risikofaktoren² bezeichnet werden können: Z.n. ischämischem Schlaganfall, TIA, systemische Embolie, Alter > 75 Jahre, moderate oder schwere Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion, kongestive Herzinsuffizienz, Hypertension (anamnestisch), Diabetes mellitus

... ➔ ...

- Therapiedauer und Intensität bei verschiedenen Indikationen (Fortsetzung)

... → ...

Diagnose	Risikofaktor	Intensität INR-Wert Zielbereich	Dauer	Quelle / Literatur
Chronisches Vorhofflimmern (VF) + Herzklappe	entfällt	O-AK mit ggf. erhöhtem Ziel-INR je nach Klappentyp, Klappenposition + individuellen Faktoren + ggf. ASS [46]	Zeitlich unbegrenzt	[46]
Sekundärprävention nach Myokardinfarkt	entfällt	Empfehlung: Gabe von 160 mg/Tag ASS Gabe von O-AK + ASS zwar effektiver als alleinige Gabe von ASS, aber mit mehr Komplikationen und weniger Akzeptanz verbunden. Daher derzeit nicht empfohlen und kein Standard		[19, 31]
Herzklappenersatz	Mechanischer Aortenklappenersatz	O-AK 2,0 - 3,0 Zielwert: 2,5	Zeitlich unbegrenzt	[40]
	Bioprothetischer Aortenklappenersatz	O-AK 2,0 - 3,0 Zielwert: 2,5	Für die ersten 3 Monate, dann bei Sinusrythmus und kein AV Langzeitbehandlung mit ASS 75-100 mg/Tag	[40]
	Mechanischer Mitralklappenersatz	O-AK 2,5 - 3,5 Zielwert: 3,0	Zeitlich unbegrenzt	[40]
	Bioprothetischer Mitralklappenersatz	O-AK 2,0 - 3,0 Zielwert: 2,5	Für die ersten 3 Monate, dann bei Sinusrythmus und kein AV Langzeitbehandlung mit ASS 75-100 mg/Tag	[40]
	Mechanischer Klappenersatz mit Klappentyp eines gefangenen Balles oder Discs	O-AK 2,5 - 3,5 Zielwert: 3,0 plus ASS 75 - 100 mg/Tag	Zeitlich unbegrenzt	[40]

Abkürzungen: O-AK = Orale Antikoagulantien,
TVT = tiefe Bein- und Beckenvenenthrombose,
LE = Lungenembolie,
AV = Akutes Vorhofflimmern,
VF = Vorhofflimmern,
TEE = Transösophageale Echokardiographie,
ASS = Acetylsalicylsäure.

^{1,2} Hohes Risiko für Apoplexie = Vorhandensein einer der folgenden Eigenschaften, die auch als Risikofaktoren² bezeichnet werden können: Z.n. ischämischen Schlaganfall, TIA, systemische Embolie, Alter > 75 Jahre, moderate oder schwere Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion, kongestive Herzinsuffizienz, Hypertension (anamnestisch), Diabetes mellitus

Ziel der Therapie mit Antikoagulanzen ist die Vermeidung von (Re-)Thromboembolien im großen und kleinen Kreislauf.

Orale Antikoagulantien (Cumarine) werden zur Vermeidung von venösen und arteriellen thromboembolischen Ereignissen eingesetzt. Häufige Indikationen für die Verwendung von Vitamin-K-Antagonisten sind die venöse Thromboembolien (VTE), Vorhofflimmern abhängig von Alter und Risikofaktoren; Z. n. Herzklappenersatz und nach Gefäßeingriffe.

Zur **Überwachung der Blutgerinnung** unter oralen Antikoagulantien wird die Thromboplastinzeit (= Quick) herangezogen. Bei der Ermittlung des »Quick«wertes kommt es jedoch bei gleicher Gerinnungsaktivität ein und desselben Patientenplasmas je nach verwendetem Thromboplastin-**Reagenz** des untersuchenden Labors zu z. T. sehr unterschiedlichen »Quick«werten. **Daher muss zur Vergleichbarkeit der Gerinnungsaktivität die International Normalized Ratio (INR) angegeben werden.** Unter INR wird die Prothrombinratio (PR) verstanden, die erhalten wird, wenn das verwendete Thromboplastin-Reagenz auf die ursprüngliche Thromboplastin-Referenzpräparation der WHO abgeglichen wird.

Quickwerte verschiedener Testsubstanzen sind nicht unmittelbar miteinander vergleichbar! Deshalb: ausschließlich INR Werte verwenden, auch wenn gewohnte Praktiken aufgegeben werden müssen!

Initialtherapie

Die Therapie mit Phenprocoumon beginnt mit einer »**Loading-dose**«. Bei Erwachsenen kann bei Gabe von 3 mg Phenprocoumon pro Tablette folgendes Schema durchgeführt werden:

1. Tag: 3 Tabletten

2. Tag: 2 Tabletten

3. Tag: je nach INR-Wert Gabe von ½ bis 1½ Tabl.

Nach Bestimmen des Basiswertes ist die nächste INR-Messung am 3. Tag der Therapie vorzunehmen. Die Erhaltungsdosis wird dem ermittelten INR-Wert angepasst. Eine vorbestehende Heparinisierung wird bis zum Erreichen des therapeutischen Bereichs fortgeführt.

Wichtige Hinweise

- Der **therapeutische Bereich** (INR-Zielbereich) liegt mit Ausnahme einiger Herzklappen für alle Indikationen zwischen 2,0 und 2,5.
- Die **Therapiedauer** ist je nach Indikation unterschiedlich lang (s. Tabellen).
- Auf zahlreiche **Interaktionen, Kontraindikationen** und **Anwendungsbeschränkungen** ist zu achten!
- Jeder Patient, der Vitamin-K-Antagonisten einnimmt, muss einen **Medikamentenpass** mit sich führen mit Angabe der Indikation und Dosierung.
- Der **Patient ist unbedingt zu schulen**, dass er bei Änderung der Begleitmedikation (Spezialist, OTC) und bei akuten Erkrankungen den Arzt, der die Antikoagulanzen dosiert, informiert.
- Das **perioperativen Management** ist abhängig von der Art und Schwere des Eingriffs und von dem Risiko, bei einer Therapiepause ein Rezidiv zu erleiden.
- **Selbstmessung** ist nur bei ausgewählten Patienten mit Dauertherapie zu empfehlen.

➤ Zur Erarbeitung herangezogene Leitlinien

- Hirsh J. Guidelines for antithrombotic therapy, 5th edition. Hamilton, London: Becker 2005
- The Thrombosis interest group of Canada Practical Treatment Guidelines: G. Pineo. Unfractionated Heparin. May 2004. [<http://www.tigc.org>]
- The Thrombosis interest group of Canada Practical Treatment Guidelines: B. Geerts et. al. Suspected PE (Pulomnara emboli) May 2004. [<http://www.tigc.org>]
- The Thrombosis interest group of Canada Practical Treatment Guidelines: G. Pineo et al. Initial Treatment of Venous Thromboembolism. May 2004. [<http://www.tigc.org>]
- The Thrombosis interest group of Canada Practical Treatment Guidelines: A. Roussin et al. Post-MI. May 2004. [<http://www.tigc.org>]
- The Thrombosis interest group of Canada Practical Treatment Guidelines: M. David et al. Warfarin Therapy in Children. May 2004. [<http://www.tigc.org>]
- The Thrombosis interest group of Canada Practical Treatment Guidelines: B. Bartle et al. Oral Vitamin K Antagonist. April 2004 [<http://www.tigc.org>]
- The Thrombosis interest group of Canada Practical Treatment Guidelines: R. Coté et al. Prevention of Ischemic Stroke. August 2003. [<http://www.tigc.org>]
- The Thrombosis interest group of Canada Practical Treatment Guidelines: J. Lam et al. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. May 2002. [<http://www.tigc.org>]
- The Thrombosis interest group of Canada Practical Treatment Guidelines: L. Lam et al. Antiplatelet Therapy. May 2002. [<http://www.tigc.org>]

 Zitierte Literatur

- 1 Ansell J, Hirsh J, Dalen J et al. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001; 119 (Suppl): 22S-38S
- 2 ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary. *European Heart Journal* 2006; 27: 1979-2030
- 3 Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. *Arzneiverordnungen*. 21. Auflage. Deutscher Ärzte-Verlag Köln, 2006
- 4 *Arznei-telgramm: Perioperatives Management bei oraler Antikoagulation*. 2004; 9: 94-96
- 5 Atrial Fibrillation Investigators. The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation. Analysis of pooled data from 3 randomized trials. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1237-1240
- 6 Bauer J. Antikoagulation bei älteren Menschen. *Schw Med Forum* 2004; 4: 824-831
- 7 Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KgaA. Fachinformation Coumadin®. Februar 2005
- 8 Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 401S-428S
- 9 ct-Arzneimittel GmbH. Fachinformation marcuphen von ct. Januar 1999
- 10 De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM et al. The risk of recurrent deep venous thrombosis of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *N Engl J Med* 1999; 341: 801-806
- 11 De Vries TPG, Henning RH, Hogerzeil HV, Freisle DA. *Guide to good prescribing. A Practical Manual*. WHO 1995
- 12 Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. A meta-analysis comparing low molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: Examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med* 2000; 160: 181-188
- 13 Elfmadfa I. *Die große GU-Nährwerttabelle*, Gräfe und Unzer, München 1989
- 14 Fitzmaurice DA, Murray ET, McCahon D, Holder R, Raftery JP, Hussain S, Sandhar H, Hobbs FDR. Self management of oral anticoagulation: randomised trial. *BMJ* 2005; 331: 1057-1062
- 15 Gage BF, Fihn SD, White RH. Management and dosing of warfarin therapy. *Am J Med* 2000; 109: 481-488
- 16 Heneghan C et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006; 367: 404-411
- 17 Hirsh J. *Guidelines for antithrombotic therapy*, 5th edition. Hamilton, London: Becker 2005
- 18 Hoffmann-La-Roche AG. Fachinformation Marcumar®. 2004
- 19 Hurlen M, Abelnor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, Aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347: 969-974
- 20 Hutten BA, Prins MH, Gent M et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3078-3083
- 21 Jaenecke J. *Antikoagulanzen- und Fibrinolysetherapie*, 5. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart 1996; S. 237
- 22 Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL for the Evidence-Based Medicine Working Group. *User's Guides to the medical literature*. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1994; 271: 703-707
- 23 Josephson ME, Zimetbaum P. Tachyarrhythmien. In: Dietel M, Suttrop N, Zeitz M (Hrsg.). *Harrisons Innere Medizin*. McGraw-Hill ABW Wissenschaftsverlag 2005; 1440-1456
- 24 Kearon C et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional – intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 631-639
- 25 Kearon C. Management of anticoagulation in patients who require invasive procedures. *Semin Vasc Med* 2003; 3: 285-294
- 26 Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003; 332: 993-997
- 27 Kurz H. Die Blutgerinnung hemmende Stoffe. In: Ammon HPT (Hrsg.). *Arzneimittelneben- und -wechselwirkungen*. 4. neubearb. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2001; 815-838
- 28 Kyrle PA, Minar E, Hirschl M et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 457-462
- 29 Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA et al. Inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 1996; 76: 651-662

 Zitierte Literatur

- 30 Lindmarker P, Schulmann S, Sten-Linder M et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in carriers and non-carriers of the G20210A allele in the prothrombin gene. *Thromb Haemost* 1999; 81: 684-689
- 31 Menon V, Harrington RA, Hochman JS, Cannon CP, Goodman SD, Wicox RG, Schönemann HJ, Ohman EM. Thrombolysis and Adjunctive Therapy in Acute Myocardial Infarction: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 549S-575S
- 32 Meyszner C. INR statt Quick-Wert: Auf vergleichbaren Nenner gebracht. *Deutsch. Ärzteblatt* 2000; 97: A1656
- 33 MICROMEDEX, Thomson. Phenprocoumon. MICROMEDEX® Healthcare Series 2005; Vol. 125
- 34 Ollenschläger G, Helou A, Lorenz W. Kritische Bewertung von Leitlinien. In: *Lehrbuch evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis*. Kunz R et al. (Hrsg.). Schriftenreihe Hans Neuffer Stiftung. Köln: Deutscher Ärzte Verlag; 2000; 156-176
- 35 Pinede L, Duhaut P, Cucherat M et al. Comparison of long versus short duration of anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Intern Med* 2000; 237: 553-562
- 36 Pötsch B, Madlener K. Gerinnungskonsil. Rationelle Diagnostik und Therapie von Gerinnungsstörungen. Thieme Verlag Stuttgart, 2002: 103
- 37 Procure Group. Comparison of thrombotic risk between 85 homozygotes and 481 heterozygotes carriers of the factor V Leiden mutation: retrospective analysis from the Procure Study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11: 511-518
- 38 Ratiopharm GmbH. Fachinformation Phenpro-ratiopharm®. April 2003
- 39 Ridker PM et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism (PREVENT-Study). *N Engl J Med* 2003; 348: 1425-1434
- 40 Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, Bussey HI, Horstkotte D, Miller N, Pauker SG. Antithrombotic Therapy in Valvular Heart Disease – Native and Prosthetic: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 457S-482S
- 41 Schnyder G, Roffi M, Pin R et al. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* 2001; 345: 1593-1600
- 42 Schulman S. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 675-683
- 43 Schulman S, Duration of Anticoagulation Study Group. The effect of the duration of anticoagulation and other risk factors on the recurrence of venous thromboembolisms. *Wien Med Wochenschr* 1999; 146: 66-69
- 44 Schulman S, Granquist S, Holmström M et al. The duration of anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 336: 393-398
- 45 Schwabe U. Antikoagulantien und Thrombozyten-aggregationshemmer. In Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2004* Springer Berlin Heidelberg 2004: 356-368
- 46 Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 429S-456S
- 47 Song F, Eastwood AJ, Gilbody S et al. Publication and related biases. *Health Technology Assessment* 2000; 4: 1-115
- 48 US Department of Health and Human Services. Agency for Health Care Policy and Research. Acute pain management: operative and medical procedures and trauma. Rockville (MD): The Agency 1993. Clinical practice guideline No.1. AHCPR Publication No. 92-0023: 107
- 49 van den Belt AGM, Sanson B-J, Simioni P et al. Recurrence of venous thromboembolism in patients with familial thrombophilia. *Arch Int Med* 1997; 157: 2227-2232
- 50 van Dongen CJ, Gillavry M, Prins MH. Once versus twice daily LMWH for the initial treatment of venous thromboembolism (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No. CD003074. DOI: 10/1002/14651858.CD003074.pub2.
- 51 Wagner C, Dati F. 17.10 Thromboplastinzeit. In *Labor und Diagnose*. Thomas L (Hrsg.) TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main 2000: 613-616
- 52 Wörwag Pharma GmbH & CO.KG. Fachinformation Phenprogamma®. Mai 2005

Niedermolekulare Heparine zur Therapie tiefer Venenthrombosen

Handelsname	Substanz	Hersteller	Applikationsformen* (Antifaktor Xa-Einh. bzw. mg)	Dosierung pro Tag
Mono-Embolex	Certoparin	Novartis	Fertigspritze 8000 IE	2*8000 IE
Clexane	Enoxaparin	Aventis	Multidose 100 mg/dl Fertigspritzen 60 mg, 80 mg, 100 mg	2*1 mg/kg
Fraxiparin	Nadroparin	Sanofi-Synthelabo	Multidose 9500 IE/ml, Fertigspritzen 0,4; 0,6; 0,8; 1,0 ml 0,3 duo	2* tgl., Dosierung lt. Dosis-tabelle in Abhängigkeit vom Körpergewicht (s. Fachinfo)
Fraxodi	Nadroparin	Sanofi-Synthelabo	Fertigspritzen 19000 IE/ml 0,6; 0,8; 1,0 ml	1* tgl., Dosierung lt. Dosis-tabelle in Abhängigkeit vom Körpergewicht (s. Fachinfo)
Innohep	Tinzaparin	Leo/ B. Braun	Multidose 20000 IE/ml Fertigspritzen 0,5 ml (10000 IE), 0,7 ml (14000), 0,9 ml (18000 IE)	1* 175 IE/kg

* nur diese Applikationsform/Dosierung ist zugelassen

In Deutschland derzeit nicht zur Therapie der VTE zugelassen (Rote Liste/Fachinfo I/2006)

Fragmin	Dalteparin	Pharmacia	4 ml Multidose (2500 IE/ml) 10 ml Multidose (10000 IE/ml)	
Clivarin	Reviparin	Abbott	multi/PEN	

Anmerkung: Regelmäßige Thrombozytenkontrolle innerhalb der ersten drei Wochen

Unfraktionierte Heparine [36]

Wirkmechanismus: Katalytische Verstärkung der Antithrombinwirkung. Thromboseprophylaxe 2-3 x tgl. 5000 IE. Dosierung: PTT abhängig dosieren. I.v.-Gabe.

In der hausärztlichen Praxis nur noch selten verwendet.

Niedermolekulare Heparine [36]

Wirkmechanismus: Verstärkung der Faktor Xa Inaktivierung durch Antithrombin.

Dosierungsüberwachung mittels PTT entfällt.

Nebenwirkung HIT deutlich seltener als unter unfraktionierten Heparinen.

Die Leitliniengruppe empfiehlt, bei niedermolekularen Heparinen jeweils die Indikation und Anwendung in der Zulassung zu überprüfen (z. B. Anwendung in der Schwangerschaft) {C}.

Interaktionen

Bei der Verordnung von Phenprocoumon (Substrat von Cytochrom 3A4/5/7 und 2C8/9) sind zahlreiche

Wechselwirkungen zu beachten, insbesondere bei Arzneimitteln, die über Cytochrom P-450 metabolisiert werden.

Medikamenteninteraktion: Einfluss auf die Antikoagulantienwirkung

[zusammengestellt aus 9, 18, 38, 52 sowie Angaben der Roten Liste® 2005]

	Erhöhung der Wirksamkeit	Herabsetzung der Wirksamkeit
Antibiotika/Antimykotika	Aminoglykoside Cephalosporine Chloramphenicol Cloxazillin Erythromycin und Derivate Imidazoderivate Nalidixinsäure Sulfonamide Tetracycline Thiamphenicol Triazolderivate Trimethoprim-Sulfamethoxazol	Griseofulvin Rifampicin
Antikoagulantien, andere	Fibrinolytika Fondaparinux Heparin, unfraktioniertes Heparine, niedermolekulare Plasminogen-Aktivatoren Thromozytenaggregationshemmer (ASS, Abciximab, Clopidogrel, Ticlopidin)	
Herz	Antiarrhythmika (Amiodaron, Chinidin, Propafenon) Dihydroergotoxin	Digitalis
ZNS	Tramadol Tricycl. Antidepressiva (Amitriptylin, Amoxapin, Clomipramin, Desipramin, Doxepin, Lofepramin, Nortriptylin) Valproinsäure Neuroleptika (Zotepin)	Barbiturate Carbamazepin Glutethimid Haloperidol Johanniskraut
Magen-Darm-Trakt	Cimetidin	

... → ...

➤ Interaktionen nach Arzneimittelgruppen (Fortsetzung)

... → ...

	Erhöhung der Wirksamkeit	Herabsetzung der Wirksamkeit
NSAR	NSAR (ASS, Phenylbutazon und Analoga, Piroxicam, Selective COX-2-Hemmer)	
Sonstige	Allopurinol Ammoidin Anabole Steroide Dextrothyroxin Disulfiram Fenyramidol Fibrate HMG-CoA-Reduktase-Hemmer Leflunomid Methoxsalen Paracetamol in hohen Dosen Schilddrüsenhormone Sulfinpyrazon Zytostatika: Tamoxifen, Catecitabin	Aminoglutethimid Azathioprin Capecitabin Colestyramin Diuretika Glucocorticoide 6-Mercaptopurin Metformin Thiouracil Vit.-K-haltige Präparate

Wechselwirkung durch Metabolisierung über CYP

Phenprocoumon	Wichtige Metabolisierung über CYP 2A6, 2C9, 3A4 Zur Behandlung einer Nagelmykose:
+ Terbinafin	Interaktionen im P-450-System hierbei am geringsten
+ Iconazol	Ungünstig: hemmt CYP 3A4: Blutungsgefahr!
+ Fluconazol	Ungünstig: hemmt CYP 2C19, 2C8/9, 3A4: Blutungsgefahr!
+ Griseofulvin	Ungünstig: induziert CYP 3A4: Wirkungsabschwächung!
Phenprocoumon	Abbau über CYP 2A6, 2C9, 3A4
+ Cotrimoxazol	Hemmt CYP 2C9: Phenprocoumon-Spiegel steigt an: Blutungsgefahr!
Phenprocoumon	Abbau über CYP 2A6, 2C9 und vor allem über 3A4
+ Johanniskrautpräparate	Induzieren sowohl P-Glycoprotein als auch CYP 1A2, 2C9, 3A4, dadurch Abschwächung der Phenprocoumon-Wirkung

➤ Vitamin K-Gehalt in Nahrungsmitteln

Vitamin K ist ein Gegenspieler des Phenprocoumons. Es ist **nicht** nötig, dass Patienten, die Phenprocoumon einnehmen, alle Vitamin K-haltigen Nahrungsmittel ängstlich meiden. Allerdings ist davon abzuraten, reine Obst- oder Gemüsesaft-tage einzulegen, ohne mit dem Arzt Rücksprache gehalten zu haben.

Sinnvoll ist eine, den allgemeinen Richtlinien entsprechende, »herzgesunde« Mischkost. Fettreiche Nahrung, die generell vermieden werden sollte,

führt zu einer verstärkten Aufnahme von Vitamin K im Darm und damit zu einer vermehrten Bildung von Gerinnungsfaktoren. Dadurch kann der Bedarf an Phenprocoumon zunehmen.

Wir empfehlen, die in der Tabelle aufgeführten Lebensmittel, deren Vitamin K-Gehalt hoch ist, nicht im Übermaß (mehrmals täglich) zu genießen.

Bitte beachten Sie die tatsächlich verzehrten Mengen!

Vitamin K-Gehalt von Nahrungsmitteln

Hoch (über 100 µg/100 g)	Mittel (zwischen 10-100 µg/100 g)	Niedrig (unter 10 µg/100 g)
Blumenkohl	Bohnen	Hafer-Korn
Broccoli	Erbsen	Honig
Innereien	Erdbeeren	Kuhmilch
Kohl	Kartoffeln	Vollei
Rindfleisch (fett)	Kornprodukte	
Sauerkraut		
Schweinefleisch		
Spinat		

(zu Nährstoffgehalt s. [13])

➤ Vitamin K-Gehalt in Nahrungsmitteln
(Fortsetzung)

Vitamin K-Gehalt in ausgewählten Lebensmitteln in µg pro 100g

Lebensmittel	Vit. K	Lebensmittel	Vit. K	Lebensmittel	Vit. K
Apfel	5	Hühnerei Volleipulver	160	Rinderleber	300
Bananen	2	Hühnerleber	600	Roggenkeime	160
Blattgemüse	280	Kalbsleber	150	Romanosalat frisch	200
Blattsalat mit Dressing	153	Karotten	30	Rosenkohl	250
Blumenkohl	300	Kartoffeln	50	Rosinen	8
Blumenkohl frisch	208	Knoblauch frisch	300	Rotkohl (Blaukraut)	103
Blumenkohl gegart	221	Knoblauch getrocknet	783	Salat griechisch	123
Bohnen grün	186	Knoblauch Pulver	791	Sauerampfer	600
Bohnen weiß reif	190	Knollensellerie frisch	100	Sauerkraut	1540
Brennessel frisch	600	Kopfsalat frisch	200	Schalotten	310
Broccoli frisch	121	Kräuterbutter	112	Schnittlauch	570
Broccoli gegart	129	Kresse frisch	600	Schnittsalat	200
Chicoree frisch	200	Küchenkräuter	300	Schweineleber	30
Chinakohl gegart	264	Kuhmilch	4	Sellerie	10
Dorschleber	100	Lamm ohne Fett	200	Sojabohnen getrocknet	176
Eisbergsalat frisch	112	Limabohne getrocknet	149	Sojamehl vollfett	200
Endivien frisch	200	Linsen reif frisch	223	Sonnenblumenöl	500
Erdbeeren	10	Löwenzahn reif	600	Spargel	40
Feldsalat frisch	200	Mais	2	Spinat	400
Fenchel frisch	240	Mangold frisch gegart	414	Sprossen	310
Fleisch (Rind, Schaf)	200	Mohrrübe getrocknet	419	Steinpilze getrocknet	113
Fleisch (Schwein)	18	Orangen	2	Straucherbsen reif	150
Frankfurter Grüne Soße	570	Perlzwiebel Konserve	326	Tomaten reif	3
Gemüsezwiebel frisch	310	Petersilienblatt frisch	790	Tomaten Konzentrat	108
Grießnockerln	145	Pfifferlinge getrocknet	156	Traubenkernöl	280
Grünkohl (Braunkohl)	225	Pfirsich	1	übriges Obst	< 10
Gurken	5	Pilze getrocknet	194	Weizenkeime	350
Haferflocken	50	Porre (Lauch) gegart	224	Weizenkleie	80
Hagebutten	100	Porre frisch	200	Wirsingkohl frisch	100
Hammel ohne Fett	200	Portulak frisch	200	Zwiebelkuchen	123
Huhn (Brathuhn)	300	Quark mit Kräutern	135	Zwiebeln frisch	310
Hühnerei Eigelb	147	Radicchio frisch	200	Zwiebeln getrocknet	3379
Hühnerei gesamt	45	Rapsöl	150		

Nach [13, 21]

- Evidenzstärke der Studien
- Stufen der Empfehlung

Die Entscheidungen über die Inhalte und Empfehlungen der hier vorliegenden Leitlinien basieren auf den Konsensentscheidungen der »Leitlinien-gruppe Hessen – Hausärztliche Pharmakotherapie«.

Jede Leitlinie enthält für ihre Aussagen und Empfehlungen Evidenzkategorien nach den Stufen A, B und C, die auf folgende Weise ermittelt wurden: In einem ersten Schritt erfolgte ein Vergleich mit Aussagen evidenzbasierter Leitlinien. Deren Evidenzkategorien wurden für gleichlautende Empfehlungen in der vorliegenden hausärztlichen Leitlinie übernommen. In einem zweiten Schritt wurden für Aussagen, die nicht auf diese Weise mit Evidenzkategorien zu versehen waren, durch die Leitlinienautoren eigene Literaturbewertungen

vorgenommen und die Studien sowie die darauf basierenden Empfehlungen entsprechenden Evidenzkategorien (s. u.) zugeordnet. Empfehlungen mit der Kategorie C beruhen auf Expertenerfahrung; zu diesen Aussagen liegen gegenwärtig keine gut belegten Studien vor. In den vorliegenden Leitlinien werden die verwendeten Stufen in geschweiften Klammern – z. B. {A} – zitiert.

Das nachstehende Stufenschema (Evidenztypen und die Nachdrücklichkeit der Empfehlungen) basiert auf dem Schema der US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR, US Department of Health and Human Service, 1993 [48]) und wurde der Leitlinie des Scottish Intercollegiate Guideline Network entnommen.

Einteilung der Evidenzstärke (level of evidence, Übersetzung in Anlehnung an ÄZQ [34])

Grad und Evidenztyp

- Ia** Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter kontrollierter Studien
- Ib** Evidenz aufgrund von mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie
- IIa** Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung
- IIb** Evidenz aufgrund einer gut angelegten, quasi experimentellen Studie
- III** Evidenz aufgrund einer gut angelegten nicht-experimentellen deskriptiven Studie (z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fall-Kontroll-Studien)
- IV** Evidenz aufgrund von Berichten oder Meinungen von Expertenkreisen, Konsensuskonferenzen *und/oder* klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten

Stufen der Empfehlung

- A** Beruhend auf den Graden Ia und Ib des Evidenztyps, d. h. die Empfehlung stützt sich auf Veröffentlichungen guter Qualität, die mindestens eine randomisierte kontrollierte Studie enthalten.
- B** Beruhend auf den Graden IIa, IIb und III des Evidenztyps; d. h. die Empfehlung stützt sich auf gut angelegte, nicht randomisierte, klinische Studien.
- C** Beruhend auf Evidenzgrad IV, d. h. die Empfehlung leitet sich ab aus Berichten oder Meinungen von Expertenkreisen, Konsensuskonferenzen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten. Die Stufe C weist auf das Fehlen direkt anwendbarer klinischer Studien guter Qualität hin.

- Warum hausärztliche Leitlinien?
- Arzneimittelauswahl in den hausärztlichen Leitlinien

Warum hausärztliche Leitlinien?

Es gibt zwar gegenwärtig bereits eine Vielzahl an Leitlinien, dennoch fehlt es an Handlungsempfehlungen, die sich auf häufige und typische Behandlungsanlässe beim Hausarzt beziehen. Aus diesem Grund wurde 1998 aus dem Kreis der Moderatoren der seit 1993 regelmäßig durchgeführten Pharmakotherapie zirkel in der KV Hessen die »Leitliniengruppe Hessen – Hausärztliche Pharmakotherapie« in Zusammenarbeit mit PD Dr. Liselotte von Ferber (ehemalige Leiterin der Forschungsgruppe Primärmedizinische Versorgung, Köln) gegründet. Die Leitliniengruppe setzte sich zum Ziel, praxisingerechte, auf die Belange der hausärztlichen Versorgung zugeschnittene therapeutische Handlungsempfehlungen zu erarbeiten.

Der Hausarzt versorgt insbesondere chronisch kranke, ältere und multimorbide Patienten. Hierauf müssen die Leitlinien Bezug nehmen. Sucht man Studien, die die Therapieempfehlungen begründen, fällt auf, dass diese Patienten im Allgemeinen in klinischen Studien nicht eingeschlossen sind (häufig maximal 1 Begleitkrankheit). Das bedeutet, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den typischen, multimorbiden Hausarztpatienten stets besonders zu prüfen ist [22]. Dabei ist außerdem zu berücksichtigen, dass die üblicherweise bestehende Multimedikation zu schwer abschätzbaren Interaktionen und Complianceproblemen führen kann. Der Hausarzt ist deshalb gefordert, eine Auswahl von Medikamenten zu treffen.

Arzneimittelauswahl in den hausärztlichen Leitlinien

Die Leitliniengruppe Hessen will den Hausarzt bei der Medikamentenauswahl unterstützen und hat sich deshalb bei der Aufzählung von Wirkstoffen in der Regel auf diejenigen beschränkt, die ihres Erachtens Wirkstoffe der ersten Wahl darstellen:

- Für das Arzneimittel liegt eine positive Nutzen-Risiko-Bewertung vor,
- das Arzneimittel ist gut dokumentiert oder
- es besteht in der Leitliniengruppe ein Konsens über langjährige gute Erfahrungen in der hausärztlichen Praxis.

Selbstverständlich ist bei Vorliegen von Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten auf andere nicht explizit in den Leitlinien genannte Wirkstoffe im Indikationsgebiet zurückzugreifen. Diese Abwägungen schließen auch die Empfehlung ein, dass bei Einleiten einer Therapie ein gesicherter therapeutischer Nutzen mit hoher Wahrscheinlichkeit bei einer verhältnismäßig großen Anzahl der zu behandelnden Patienten erreicht werden sollte. Die Anzahl der Patienten, die in Behandlung genommen werden muss, um bei **einem** Patienten einen Behandlungserfolg zu erzielen, sollte stets mitbedacht werden (NNT: number needed to treat). Weiter muss der Hausarzt den möglichen Schaden des Arzneimittels abwägen, d. h. er muss die Relation zur NNH (number needed to harm) prüfen. In einigen Leitlinien sind die Endpunkte der wichtigsten Studien mit Angaben der Risiken und der NNT im Anhang dargestellt.

- Anforderungen an hausärztliche Betreuung
- Implementation und Evaluation

Besondere Anforderungen an die hausärztliche Betreuung

Der Hausarzt ist der Ansprechpartner für den chronisch Kranken. Er hat im Unterschied zum Klinikarzt zusätzlich noch andere Aspekte in der Therapie zu berücksichtigen, wie z. B. die Überwachung des Therapieerfolges anhand von klinischen Messgrößen, altersbedingte Besonderheiten in der Therapie, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen, die Compliance und die Lebensqualität des Patienten sowie dessen Einbindung in die Therapieentscheidungen (shared decision making). Nicht zuletzt muss er auf die Wirtschaftlichkeit der Therapie achten. Zu den hausärztlichen Besonderheiten zählen auch die nichtmedikamentösen Verfahren, die in den hausärztlichen Leitlinien einen hohen Stellenwert haben und für die ebenfalls, soweit verfügbar, Studien und Evidenzstärken angegeben werden.

Die Beschränkung auf ausgewählte Wirkstoffe steht im Einklang mit Strategien zur Qualitätssicherung ärztlicher Verordnungsweise wie sie beispielsweise auch durch die WHO [11] oder auch im Rahmen von qualitätsgestützten Fortbildungsmaßnahmen und Qualitätssicherungsprogrammen in anderen Ländern gefordert und umgesetzt werden.

Implementation und Evaluation der Leitlinie

Die von der Leitliniengruppe erarbeiteten Leitlinien werden zunächst mit den Moderatoren der Pharmakotherapie zirkel diskutiert und ggf. überarbeitet. Die Implementation der Leitlinien erfolgt über die Zirkelarbeit. Jeder Teilnehmer erhält nicht nur eine Fassung der Leitlinie, sondern auch Materialien (sog. Manuale) zum Thema der Zirkelsitzung mit einer Einführung in das zu besprechende Krankheitsbild und seine Therapie. Die Unterlagen enthalten außerdem, beruhend auf den Verordnungen und Diagnosen aus den Praxen der Teilnehmer, eine Verordnungsanalyse, aus der mit Hilfe zentraler Indikatoren der Stand der Umsetzung der Leitlinienempfehlungen, die sich auf die Pharmakotherapie beziehen, deutlich wird.

Nach Abschluss der Zirkelarbeit erfolgt die Evaluation, d. h. die Verordnungsdaten vor und nach der Zirkelarbeit werden in Bezug auf die Indikatoren zur Qualität und Wirtschaftlichkeit der Therapie vergleichend dargestellt und in einer eigenen Sitzung in den Pharmakotherapie zirkeln diskutiert.

Um Hinweise zur Beurteilung der Relevanz und zur Akzeptanz der Leitlinienempfehlungen zu erhalten, erfolgt durch die PMV forschungsgruppe in jeder Zirkelsitzung eine kurze Befragung zu den Leitlinien. Die Ergebnisse werden sowohl den Zirkelteilnehmern als auch der Leitliniengruppe vorgestellt.

Rechtliche Hinweise zur Nutzung der Leitlinien – Haftungsausschluss

- Adressat der hausärztlichen Leitlinien sind Ärzte. Anfragen von Patienten können nicht beantwortet werden. Die Therapiehinweise stellen keine Empfehlung zur Selbstbehandlung für Patienten dar.
- Die Leitlinien wurden von Ärzten, den Mitgliedern der »Leitliniengruppe Hessen – Hausärztliche Pharmakotherapie« mit großer Sorgfalt und unter Heranziehung aktueller Literatur erarbeitet. Dennoch kann für die Richtigkeit und Vollständigkeit keine Haftung übernommen werden.
- Dosierungsangaben wurden auf der Grundlage aktueller pharmakologischer Literatur und nach Herstellerangaben erstellt. Dennoch gilt auch hier die Eigenverantwortlichkeit; maßgeblich sind die Hinweise in den Packungsbeilagen und Fachinformationen. Die Hinweise auf Interaktionen und Nebenwirkungen stellen immer eine Auswahl dar.

Die Leitlinie, den zugehörigen Leitlinienreport und den allgemeinen Leitlinienreport finden Sie im Internet unter

www.pmvforschungsguppe.de
> publikationen > leitlinien

oder auf den Seiten des ÄZQ:

Leitlinie:

www.leitlinien.de/leitlinienanbieter/deutsch/pdf/hessenantikoagulation

Leitlinienreport:

www.leitlinien.de/leitlinienanbieter/deutsch/pdf/hessenantikoagulationreport

Allgemeiner Leitlinienreport:

www.leitlinien.de/leitlinienanbieter/deutsch/pdf/hessenleitlinienreport