



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

Prävention thromboembolischer Komplikationen bei Krebspatienten-
Interaktionen mit Phenprocoumon und Umstellung auf niedermolekulares
Heparin

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Verfasserin:	Chiorean Estera-Daniela
Matrikel-Nummer:	0303918
Studienrichtung (lt. Studienblatt):	Pharmazie (A449)
Betreuer:	Ao. Univ.-Prof. Dr. Lemmens-Gruber Rosa

Wien, am 17.August 2008

Danksagung:

Ich danke Frau Ao. Univ.-Prof. Dr. Rosa Lemmens-Gruber für die Ermöglichung der Durchführung dieser Diplomarbeit, sowie für die freundliche Betreuung.

Ich danke Herr Mag. Dr. Robert Terkola für das interessante Thema, für seine Hilfsbereitschaft und für die fachliche und nette Betreuung.

Ich danke Mag. Benedikt Giessrigl, der mir bei auftretenden Fragen immer freundlich und hilfsreich zur Seite gestanden ist.

Ich danke ganz besonders meinen Eltern für die Ermöglichung meines Studiums und für ihre große Unterstützung.

Inhaltsverzeichnis

Liste der Abkürzungen.....	3
1. Einleitung.....	5
1.1. Physiologie der Hämostase	5
1.1.1. Primäre Hämostase	5
1.1.2. Sekundäre Hämostase	7
1.1.3. Fibrinolyse	9
1.1.4. Physiologische antikoagulative Faktoren	11
1.1.5. Physiologische Inhibitoren der Fibrinolyse	13
1.2. Antikoagulantien.....	15
1.2.1. Vitamin K-Gruppe	15
1.2.2. Heparin und niedermolekulare Heparine	28
1.2.3. Fondaparinux	32
1.3. Thrombosen in der Onkologie	32
1.3.1. Risikofaktoren.....	34
1.3.2. Prophylaxe und Therapie	35
1.3.2.1. Primärprävention.....	35
1.3.2.2. Behandlung und Sekundärprävention	37
2. Fragestellung und Methoden.....	40
2.1. Fragestellung.....	40
2.2. Methoden	40
2.2.1. Literatursuche	40
2.2.2. Datenerhebung	41
2.2.3. Erfassung und Auswertung der Daten	41
3. Ergebnisse	42
3.1. Analyse der Medikation der Patienten.....	42
3.1.1. Analyse der Anzahl an verschriebenen Medikamenten pro Patient	42
3.1.1.1. Anzahl der verordneten Medikamente pro Patient	42
3.1.1.2. Anzahl der verordneten Medikamente pro Patient - Differenz.....	44
3.1.2. Analyse der Medikation nach Indikationsgruppen	45
3.2. Analyse der Hämostase beeinflussenden Medikamente	60
3.2.1. Analyse der Medikation für die Prophylaxe	60
3.2.2. Analyse der Medikation für die Therapie	61

3.3. Analyse der Interaktionen	62
3.3.1. Auswertung der Interaktionen mit Phenprocoumon	62
3.3.2. Auswertung der Interaktionen mit Enoxaparin	68
4. Diskussion.....	73
5. Zusammenfassung.....	77
6. Literaturverzeichnis	79
7. Lebenslauf.....	86

Liste der Abkürzungen

ADP	Adenosin-5'-Diphosphat
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
Arg	Arginin
Ass	Acetylsalicylsäure
AT	Antithrombin
COX	Cyclooxygenase
FGF	fibroblast growth factor
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HRT	Hormonersatztherapie
INR	International Normalized Ratio
LDL	Low-density-Lipoproteine
NADPH	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NMH	niedermolekulare Heparine
NO	Stickstoffmonoxid
NSAID	nichtsteroidale Antiphlogistika
PAF	Plättchenaktivierender Faktor
PAI-1	Plasminogenaktivator-Inhibitor-1
PAR	Protease-aktivierbare Rezeptoren
PDGF	platelet derived growth factor
PE	Pulmonalembolie
PF3	Plättchenfaktor 3
PF4	Plättchenfaktor 4
PPI	Protonenpumpenhemmer
PT	Prothrombinzeit
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TAFI	Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor
TF	tissue factor
TFPI	tissue factor pathway inhibitor
t-PA	tissue-plasminogen activator
TVT	Tiefe Beinvenenthrombose
UFH	unfraktioniertes Heparin

Val	Valin
u-PA	urokinase plasminogen activator
VTE	Venöse Thromboembolien
vWF	von-Willebrand-Faktor
ZVK	zentralvenöser Katheter

1. Einleitung

1.1. Physiologie der Hämostase

Die physiologische Hämostase ist ein sehr anpassungsfähiger Prozess, der die Fluidität des Blutes gewährleistet und nach einer Gefäßwandverletzung die Bildung eines Thrombozytenpfropfes induziert, um eine Blutung zu stoppen oder sie zu begrenzen (Lasne et al., 2006).

Bei der Hämostase wirken Gefäßwand, Thrombozyten und plasmatische Gerinnungsfaktoren funktionell zusammen, sodass es bei Verletzungen kleiner Gefäße zu einer Abdichtung kommt und somit ein zu hoher Blutverlust verhindert wird. Durch dieses Zusammenspiel wird ebenfalls gewährleistet, dass überschießende intravasale Gerinnungsvorgänge verhindert werden können.

Einteilung der Hämostase:

1. primäre Hämostase
2. sekundäre Hämostase
3. Fibrinolyse und Wundheilung

1.1.1. Primäre Hämostase

Als erste Antwort auf eine Gefäßverletzung kommt es zunächst zu einer Muskelkontraktion. Zur gleichen Zeit adhären die Blutplättchen an die subendothelialen Kollagenfasern, die sich dann über die Matrix verteilen und aufeinanderfolgende Aktivierungsschritte durchmachen, die durch selbst-verstärkende Rückkopplungsmechanismen miteinander verbunden sind (Andrews et al., 2004).

Diesen ersten Schritt der primären Hämostase bezeichnet man als *Plättchenadhäsion*. Die wichtigsten adhäsiven Proteine, die an der primären Hämostase beteiligt sind, sind der von-Willebrand-Faktor (vWF) und Fibrinogen (Lasne et al., 2006). Der Mediator, der für die Thrombozytenadhäsion an ein verletztes Gefäß verantwortlich ist, ist der von-Willebrand-Faktor, ein großmolekulares Glykoprotein. Dieser kommt sowohl in Endothelzellen, aber auch in der α -Granula von Megakaryozyten und Thrombozyten und auch im Plasma vor, wobei er an Faktor VIII gebunden ist (Lasne et al., 2006). Auf der Thrombozytenmembran befindet sich der Glykoproteinrezeptorkomplex GPIb/IX, ein Oberflächenrezeptor für den von Willebrand-

Faktor. Nach dessen Bindung an den Rezeptor kommt es zu einer Brückenbildung zwischen Blutplättchen und Kollagenfasern. Kollagen ist das einzige Matrixprotein, von dem eindeutig bewiesen ist, dass es sowohl die Plättchenadhäsion, als auch die Plättchenaktivierung fördert (Kahn, 2004). Auch Thrombospondin, welches sich auch in der subendothelialen Matrix befindet, ist an der Thrombozytenadhäsion beteiligt, ebenfalls durch Bindung an GPIb/IX. Weiters sind auch Vitronectin und Fibronectin für die Adhäsion an das Subendothel verantwortlich (Jurk und Kehrel, 2005).

Kollagen bindet an seinen GPIa/IIa Rezeptor, verbindet integrale Moleküle und führt so zur *Blutplättchenaktivierung* (Jurk und Kehrel, 2005). Die Plättchenadhäsion ist gefolgt von reversiblen morphologischen Veränderungen der Thrombozyten (Lasne et al., 2006). Aktivierte Blutplättchen zeigen eine Veränderung der Proteine in ihrem Cytoskelett, wobei es zur Ausbildung von Pseudopodien kommt. Durch Fusion mit der Cytoplasmamembran kommt es dann zur Exozytose und somit zur Sekretion des Inhaltes der Granula (Jurk und Kehrel, 2005). Dabei setzen sie aus der „elektronendichten Granula“ und der „ α -Granula“ unterschiedliche Mediatorstoffe frei, welche die primäre Hämostase beeinflussen. Durch Serotonin aus der elektronendichten Granula, das an seinen 5 HT_{2A}-Rezeptor bindet (Jurk und Kehrel, 2005) und Thromboxan A₂ kommt es zu einer Vasokonstriktion von Arteriolen und Venolen. ADP aus der elektronendichten Granula verstärkt die initiale Plättchenaktivierung und fördert die irreversible Thrombozytenaggregation. PDGF (platelet derived growth factor) und FGF (fibroblast growth factor), welche aus der α -Granula freigesetzt werden, führen zu einer Wachstumsstimulation.

Die Thrombozytenaktivierung führt zu einer erhöhten Expression an dem Oberflächenrezeptor GPIIb/IIIa, welcher Fibrinogen bindet. Es kommt zu einer Konformationsänderung und zu einer Induktion von hochaffinen Bindungsstellen für dessen Liganden, wodurch die Plättchen miteinander verbunden werden und damit die Bildung von Thrombozytenaggregaten erfolgt (Jurk und Kehrel, 2005).

Die *Thrombozytenaggregation* wird durch Thromboxan A₂, ADP, Plättchenaktivierender Faktor (PAF), Fibrinogen, Thrombospondin, Faktor V und Faktor VIII gefördert. Zusätzlich kommt es zu einer Einrollung und Verklebung der Intima. All diese Mechanismen führen zu einer Minderdurchblutung des betroffenen Gefäßes. Zusätzlich sorgt Prostazyklin gegenregulatorisch für die Begrenzung der Größe des Thrombozytenaggregats.

Thrombin führt zu einer irreversiblen Umwandlung von Thrombozyten, wobei die Blutplättchen sich zu einem hämostatischen Pfropf zusammenschließen. Die Vasokonstriktion

und der gebildete Thrombozytenpfropf führen bei kleinen Verletzungen zu einem Sistieren der Blutung nach 1-4 Minuten, auch als Blutungszeit bezeichnet.

Thrombozytopenie, eine Störung der primären Hämostase kommt u.a. bei Patienten mit malignen Tumoren vor (Lasne et al., 2006) bzw. bei solchen, die eine Chemotherapie erhalten. Sie manifestieren sich als Blutungen, die nach einer Verletzung auftreten. Spontane Haut- oder Schleimhautblutungen äußern sich in Petechien (Purpura).

1.1.2. Sekundäre Hämostase

Für eine dauerhafte Abdichtung von defekten Gefäßen reicht der Thrombozytenpfropf alleine nicht aus. Es bedarf zusätzlich der Mitwirkung des Gerinnungssystems, welches am Ort der Verletzung aktiviert wird und für die notwendige Stabilität sorgt. Die Bildung von stabilen Thrombozyten während der sekundären Hämostase ist charakterisiert durch die Thrombinvermittelte Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin (Jurk und Kehrel, 2005).

Die sekundäre Hämostase wird durch eine Gefäß- und Gewebsverletzung ausgelöst und deren Aktivierung kann über zwei unterschiedliche Wege erfolgen, dem Extrinsic-System und dem Intrinsic-System. In der sog. *Aktivierungsphase* wird Thrombin aus Prothrombin gebildet. Dieser Prozess ist die Endstrecke der beiden Systeme.

Extrinsic-System:

Die Aktivierung des exogenen oder extravaskulären Systems erfolgt sehr schnell und es kann Fibrinogen innerhalb von Sekunden in Fibrin umwandeln. Nach einer Verletzung der Gefäßwand kommt es zur Freisetzung von Gewebefaktor (Gewebe thromboplastin, tissue factor TF) aus Fibroblasten, oder aktivierten Monozyten oder aktivierten Endothelzellen (Lasne et al., 2006). TF aktiviert den plasmatischen Faktor VII. Der Komplex aus Faktor VIIa/TF aktiviert Faktor X (Cohn et al., 2007).

Intrinsic-System:

Tritt das Blut in Kontakt mit einer negativ geladenen Oberfläche (Glasoberflächen), so kommt es zur Freisetzung des kontaktilablen Hageman-Faktors (Faktor XII). Dies führt zur Aktivierung des intravaskulären oder endogenen Systems. Dieser Prozess ist langsamer und benötigt einige Minuten bis zur endgültigen Aktivierung. Diese Startreaktion zeigt zusätzlich

einen Verstärkungsmechanismus: Faktor XIIa aktiviert in Gegenwart von Kininogen (Fitzgerald-Faktor) Präkallikrein (Fletcher-Faktor) zu Kallikrein und damit die Bildung von Kininen. Faktor XIIa aktiviert auch Faktor XI. Im nächsten Schritt erfolgt die Aktivierung von Faktor IX durch den Faktor XIa. Für die Aktivierung des folgenden Faktors X, werden neben dem Faktor IXa, als Cofaktoren zusätzlich noch Kalzium, Faktor VIII und die Bereitstellung einer Phospholipid-Matrix auf der Thrombozytenmembran (Plättchenfaktor 3, PF3) benötigt (Lasne et al., 2006). Das endogene System spielt eine untergeordnete Rolle in der physiologischen Hämostase.

Gemeinsame Endstrecke ist der sogenannte Prothrombinase-Komplex, bestehend aus Faktor Xa, Faktor Va, Kalzium und Phospholipiden aus Gewebezellen oder von Thrombozyten. Dieser Komplex fördert die Umwandlung von Prothrombin (Faktor II) in Thrombin. Thrombin hat verschiedene Aufgaben:

- Aktiviert den Faktor XIII
- Aktiviert die Kofaktoren V und VIII
- Aktiviert die Proteine C, über die Bindung an Thrombomodulin
- Spaltet Fibrinogen
- Leitet die irreversible Thrombozytenaggregation ein
- Führt zur Aktivierung von Thrombozyten über einen Thrombin-abhängigen G-Proteingekoppelten Rezeptor, Protease-aktivierbare Rezeptoren PAR 1 und PAR 4 (Ruf und Mueller, 2006)
- Führt zur Aktivierung von Endothelzellen (Freisetzung von NO, t-PA, Prostazyklin, Endothelin, PAI-1, u.a.)

Die Fibrinbildung beginnt mit der Spaltung von Fibrinogen in die vasokonstriktorisches Fibrinopeptide A α und B β . Fibrinogen ist ein längliches Protein (MG 340000), das aus zwei identischen Untereinheiten mit je drei Polypeptidketten zusammengesetzt ist. Das gebildete Fibrin ist vorerst instabil, da die Monomere zunächst nur nichtkovalent miteinander verbunden sind. Erst durch Faktor XIIIa, eine Transglutaminase, kommt es zu einer Quer- und Längsvernetzung von Fibrin, durch Ausbildung von kovalenten Bindungen zwischen Lysyl- und Glutaminylresten. Diese sorgen für die nötige Stabilität (Lasne et al., 2006). Diese Phase wird als *Koagulationsphase* bezeichnet.

Die letzte Phase, auch als *Retraktionsphase* bezeichnet, besteht aus einem Zusammenziehen der Fibrinfäden, eingeleitet durch den Zerfall der Thrombozyten. Das Protein Fibronectin stabilisiert die Verbindung zwischen Thrombozyten, Fibrin und dem umgebenden Wundgewebe. Eine ATPase, Thrombosthenin, welche in den Blutplättchen enthalten ist, zieht das Fibrinnetz zusammen und führt dadurch zu einer Annäherung der Wundränder und zur Erleichterung der Reparationsvorgänge.

1.1.3. Fibrinolyse

Die Fibrinolyse ist ebenso eine physiologische Reaktion auf eine Gefäßverletzung. Unter physiologischen Bedingungen herrscht ein Gleichgewicht zwischen Hämostase und Fibrinolyse. Störungen dieses Gleichgewichtes können entweder zur intravasalen Gerinnselbildung (Thrombose) oder zu einer erhöhten Blutungsneigung führen.

Das fibrinolytische System ist ein wichtiger enzymatischer Prozess, der die Aufgabe hat, physiologisch gebildetes Fibrin durch Plasmin aus dem strömenden Blut aufzulösen (Lasne et al., 2006). Eine weitere Aufgabe besteht darin, Röhrensysteme (Drüsenausführungsgänge, ableitende Harnwege) von Fibrinablagerungen freizuhalten. Die Aktivierung erfolgt über ein extra- und ein intravaskuläres System durch Plasminogenaktivatoren. Diese Aktivatoren bilden aus der inaktiven Vorstufe Plasminogen, ein β -Globulin-Proenzym im Blut und in der Gewebsflüssigkeit, die Serinprotease Plasmin, die Fibrin spaltet.

Die Aktivatoren des extravaskulären Systems, auch Gewebsaktivatoren genannt, sind der Gewebeplasminogenaktivator (t-PA), eine Serinprotease aus Endothelzellen und die, in der Niere gebildete, Urokinase (u-PA).

Tissue-plasminogen activator (t-PA) wird vorwiegend durch Endothelzellen gebildet und wird lokal freigesetzt nach Stimulation des Endothels durch Histamin, Adrenalin, Thrombin, Faktor Xa und Hypoxie (Lasne et al., 2006). Der an sich schwach wirkende t-PA wird durch Anlagerung an Fibrin in seiner Aktivität um ein Vielfaches verstärkt. Diese Fibrinabhängigkeit führt zu einer lokalen Begrenzung auf das aufzulösende Gerinnsel.

Der zweite Plasminogen-Aktivator ist die Urokinase. Diese wird durch Kallikrein, welches selbst zunächst aus Präkallikrein gespalten wird, vermittelt durch den Faktor XIIa, aus einer Prourokinase gebildet. Auch u-PA wird an Fibrin gebunden, im Gegensatz zu t-PA hat es die Fähigkeit im Plasma gelöstes Plasminogen zu aktivieren.

Die Aktivatoren des intravaskulären Systems, auch Blutaktivatoren genannt, sind erst dann wirksam wenn sie vorher mit den Proaktivatoren interagieren. Dazu gehören die Lysokinasen, die durch Gewebeschäden aus den Leukozyten freigesetzt werden, sowie der Hageman-Faktor (XII). Ein unphysiologischer Proaktivator ist die Streptokinase, ein Peptid, welches in β -hämolisierenden Streptokokken gebildet wird.

Bei der Umwandlung von Plasminogen in das aktive Plasmin wird die Peptidbindung zwischen Arg 560 und Val 561 gespalten, wobei zweikettiges Plasmin gebildet wird. Die größere Kette hat fünf Domänen, die Bindungsstellen für Fibrin enthalten. Plasmin kann Fibrinogen, Fibrin, die Faktoren V, VIII, XIII und vWF und einige Komponenten der extrazellulären Matrix enzymatisch spalten. Durch die Spaltung von Fibrin entstehen niedrigmolekulare Fibrin D-Dimere. Erhöhte D-Dimer Plasmaspiegel sind ein Marker für eine erhöhte Thrombinproduktion (Lasne et al., 2006).

Wundheilung:

Dabei können drei ineinander übergehende Phasen unterschieden werden:

- Substratphase (exsudative Phase)
- Kollagenphase
- Differenzierungsphase

Die ersten zwei Phasen laufen in allen Geweben gleich ab. Die dritte Phase beinhaltet jedoch gewebe- bzw. organspezifische Ausbaurvorgänge. Durch eine Gefäßkontraktion und die anschließende Thrombozytenaggregation erfolgt der Verschluss der eröffneten Blutgefäße. Die Wundregion wird zunächst mit Fibrin und Gewebebestandteilen abgedichtet (exsudative Phase). Nach der Spaltung von Fibrin leiten die Abbauprodukte durch Chemotaxis die resorptive Phase ein. Hierbei phagozytieren die eingewanderten Leukozyten und die Makrophagen überschüssiges Gewebe.

Danach folgt die Proliferation, zunächst nur von Kapillaren, danach treten Fibroblasten hinzu und es wird Kollagen gebildet.

In der reparativen Phase entsteht Granulationsgewebe, welches durch die Ausreifung von Kollagen an Festigkeit zunimmt. Es entwickelt sich ein zell- und gefäßarmes Narbengewebe.

1.1.4. Physiologische antikoagulative Faktoren

Den prokoagulatorischen Faktoren, die den Gerinnungsvorgang steuern, stehen antikoagulatorische Faktoren gegenüber, die es ermöglichen die Gerinnungsfähigkeit des Blutes auf den lokalen Ort zu begrenzen und eine pathologische Gerinnungsbildung zu verhindern.

Zu den physiologischen Gerinnungsinhibitoren zählen:

- Antithrombin-Heparin-System
- Heparin-Kofaktor II
- Protein C und S
- Protein Z
- Thrombomodulin
- Tissue factor pathway inhibitor, TFPI
- t-PA

Auch hier spielen Endothelzellen eine entscheidende Rolle. Durch das Endothel werden endogene antikoagulatorische Mechanismen vermittelt. Die luminaire Oberfläche von normalen Endothelzellen zeigt antithrombotische Eigenschaften: 1.) Bereitstellung von negativ geladenen Heparin-ähnlichen Glycosaminoglykanen und neutralen Phospholipiden
2.) Synthese und Freisetzung von Plättcheninhibitoren, wie Prostazyklin und NO, antikoagulativen Faktoren, wie Thrombomodulin, welches für die Aktivierung von Protein C verantwortlich ist, Protein S, TFPI, AT und Aktivatoren der Fibrinolyse, wie t-PA und u-PA (Lasne et al., 2006).

Antithrombin (AT) gehört zum Inhibitortyp der Serpine (Serinproteaseinhibitoren), und ist ein in der Leber synthetisiertes α_2 -Globulin. Es ist der wirksamste plasmatische Hemmstoff von Thrombin und dem Faktor Xa (Cohn et al., 2007). Die Serinproteasen Faktor IXa, XIa und XIIa werden ebenfalls gehemmt, jedoch in etwas geringerem Ausmaß. Die Endothelzelloberfläche besitzt Rezeptoren für Antithrombin, wobei Glykosaminoglykane wichtige strukturelle Komponenten darstellen, denn AT bindet an diese Strukturen und wird damit aktiviert. Es wird die Aminosäure Arginin, die für die weitere Reaktion wichtig ist, freigelegt. Die gerinnungshemmende Wirkung beruht auf der Bildung eines 1:1 Komplexes mit dem Substrat, wobei es zur Bindung von Arginin mit Serin im aktiven Zentrum der Gerinnungsfaktoren kommt. AT kann jedoch nur mit freien Substraten kovalente Bindungen eingehen. AT-Thrombin-Komplexe werden in der Leber und durch Makrophagen abgebaut.

Die Hemmung von Thrombin durch AT erfolgt unter der Mitwirkung von Heparan- und Dermatan-sulfat.

Heparin ist ein Gemisch aus sulfatierten Disaccharideinheiten, die aus jeweils einem Aminozucker (D-Glucosamin) und einer Uronsäure (D-Uronsäure oder L-Iduronsäure) bestehen. Heparin ist in basophilen Granulocyten und Mastzellen enthalten, wobei es mit Histamin verbunden ist.

Sobald Heparin an AT bindet, kommt es zur Konformationsänderung und somit zur vollständigen Freilegung des aktiven Zentrums. Abhängig von der Heparinkonzentration kann die Aktivität des Antithrombins bis zu zweitausendfach erhöht werden (Lasne et al., 2006). Stellt Thrombin das Zielsubstrat dar, d.h. soll die Thrombinwirkung gehemmt werden, so muss dabei auch Heparin an Thrombin binden. Hierfür sind jedoch Heparinmoleküle mit 16-20 Monosaccharideinheiten erforderlich. Für die Hemmung des Faktors Xa reicht die Pentasaccharidsequenz des Heparins aus.

Heparin-Kofaktor II hemmt sehr spezifisch die Serinprotease Thrombin. Seine Aktivität wird ebenfalls durch Bindung von Heparin verstärkt.

Protein C ist ein Glykoprotein, das ebenfalls in der Leber produziert wird und als Serinprotease wirkt. Vitamin K-abhängig wird es an den NH₂-terminalen Glutaminsäuregruppen gamma-carboxyliert. Gerinnungshemmend und profibrinolytisch wirkt es nur nach seiner Aktivierung. Thrombomodulin bildet mit Thrombin einen Komplex, wodurch Thrombin die Fähigkeit verliert die Faktoren V, VIII und IX sowie Fibrinogen und Thrombozyten zu aktivieren. Dieser Komplex kann aber Protein C in seine aktive Form überführen.

Der Kofaktor *Protein S* kommt im Plasma sowohl frei als auch gebunden vor. Aktiviertes Protein C und sein Cofaktor Protein S inaktivieren in der Anwesenheit von Kalzium und einer Phospholipidoberfläche die Faktoren Va und VIIIa (Cohn et al., 2007). Da diese Faktoren Komponenten im Prothrombinasekomplex sind, wird die weitere Bildung von Thrombin gehemmt. Protein C ist auch in der Lage die Fibrinolyse zu beeinflussen, indem es den Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI-1) durch Bildung eines Komplexes inaktivieren kann.

Protein Z ist ein neuer Vitamin K-abhängiger Faktor Xa-Inhibitor, dessen physiologische Rolle noch nicht endgültig bekannt ist (Lasne et al., 2006).

Thrombomodulin ist ein, an der Endotheloberfläche exprimierter Thrombinrezeptor, und hat große strukturelle Ähnlichkeit mit LDL-Rezeptoren. Sobald Thrombin an diesen Rezeptor bindet, kommt es zu einer Änderung der Substratspezifität. Nun ist es nicht mehr in der Lage Fibrinogen in Fibrin umzuwandeln, jedoch vermag es nun Protein C in seine aktive Form überzuführen.

Der *Tissue factor pathway inhibitor (TFPI)* ist ein physiologischer Proteaseinhibitor, der im Plasma an Lipoproteine gebunden, aber auch in seiner freien Form vorkommt. Er bindet an Faktor Xa und neutralisiert dessen Aktivität, wobei auch diese Reaktion durch Heparin beschleunigt werden kann. Dieser Komplex aus TFPI/ F Xa wiederum neutralisiert die Aktivität des Aktivierungskomplexes (TF/ F VIIa).

1.1.5. Physiologische Inhibitoren der Fibrinolyse

α_2 -*Antiplasmin* ist der primäre Plasminhemmstoff, ein Serpin mit hoher Affinität zu Plasmin. Es bildet mit freiem Plasmin einen irreversiblen Plasmininhibitor-Komplex. Durch Hemmung des Plasmins wird sichergestellt, dass auch systemisch aktiviertes Plasminogen bzw. Plasmin inaktiviert wird, die ansonsten zu einer ausgedehnten Zerstörung von Fibrinogen und Gerinnungsfaktoren führen würden. Eine erhöhte Blutungsneigung wird so verhindert.

Ein sehr effizienter Inhibitor von t-PA und Urokinase ist der, vorwiegend in Endothelzellen gebildete, *Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1)*, welcher mit den Aktivatoren kovalente Komplexe bildet und diese damit neutralisiert.

PAI-1 ist ein Akute-Phase-Protein, das bei Entzündungen, Infektionen, Venenthrombosen, koronarer Herzkrankheit und nach Operationen vermehrt freigesetzt wird.

Der *Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI)*, eine Carboxypeptidase, welche die Fibrinolyse hemmt und einen frischgebildeten Thrombus vor der Lyse in der Anwesenheit großer Mengen an Thrombin schützt (Cohn et al., 2007). Die Plasminogenbindungsstellen am Fibrin werden gespalten und so kann die Anbindung nicht mehr erfolgen. In hoher Konzentration besitzt es die Fähigkeit Plasmin direkt zu hemmen.

Vitamin K-Antagonisten:

Diese gehören zu den indirekten Antikoagulantien, d.h. sie hemmen die Biosynthese von Gerinnungsfaktoren und greifen nicht selbst unmittelbar in den Ablauf der Gerinnung ein. Die bereits gebildeten Gerinnungsfaktoren werden nicht beeinträchtigt. Chemisch gesehen handelt es sich um Derivate des 4-Hydroxy-Cumarins. Sie sind schwache Säuren mit einer Dissoziationskonstante (pKa-Wert) von 4,2 (Phenprocoumon) und 5,0 (Warfarin und Acenocoumarol). Ihr Molekulargewicht reicht von 280,3 (Phenprocoumon) bis zu 308,3 (Warfarin) und 353,3 (Acenocoumarol) (Ufer, 2005).

Therapeutisch eingesetzt werden Phenprocoumon (Marcumar®) und Warfarin (Coumadin®) und Acenocoumarol (Sintrom® , USA: Nicoumalone®). Jeder Wirkstoff existiert in zwei unterschiedlichen enantiomeren Formen, wobei die S-Form ungefähr 2-bis 5-fach höhere Wirkung besitzt. Sie werden peroral als Razemate eingesetzt. Warfarin wird vor allem in Nord-Amerika, Skandinavien und Großbritannien eingesetzt, wohingegen in Europa Phenprocoumon und Acenocoumarol als erste Wahl gelten (Ufer, 2005).

Der Wirkmechanismus besteht in einer kompetitiven Blockierung der Vitamin K-Reduktase und der Vitamin K-Epoxid-Reduktase, wodurch die Regeneration von Vitamin K vermindert wird (Ebert und Kirch, 1998). Es kommt zu einer Hemmung der Vitamin-K vermittelten Gamma-Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X sowie Protein C und S. Diese werden in der Leber als unvollständige Vorstufen biosynthetisiert, denen der γ -Carboxyglutamyl-Rest fehlt. Infolge dessen ist die Bindung von Ca^{2+} nicht mehr möglich und die danach folgende Anlagerung der Gerinnungsfaktoren an Phospholipide ist nicht möglich. Durch hohe Dosen von Vitamin K kann die Wirkung der Cumarine antagonisiert werden.

Aufgrund der diversen Halbwertszeiten von den Gerinnungsfaktoren wird die endgültige Wirkung der Cumarine erst mit einer gewissen Latenzzeit erreicht. Die Gerinnungsfaktoren verschwinden mit unterschiedlichen Halbwertszeiten aus dem Blut: Prothrombin nach 60-120 Stunden, Faktor VII nach 1-6 Stunden, Faktor IX nach 24 bis 48 Stunden und Faktor X nach 38-72 Stunden. Die maximale antikoagulatorische Wirkung setzt nach 2 bis 3 Tagen ein (Ebert und Kirch, 1998).

Ein großer Nachteil der Cumarine ist deren enger therapeutischer Bereich und die großen inter- und intra-individuellen Unterschiede in der antikoagulatorischen Antwort (Rombouts et al., 2007).

Daher wird zur Kontrolle der antikoagulativen Aktivität der Cumarine ein Labor-Monitoring durchgeführt. Dieses beinhaltet die Bestimmung der Prothrombinzeit (PT, früher „Quick-Test“). Die PT ist abhängig von den jeweils in den Labor verwendeten Thromboplastinreagenzien. Zur Standardisierung dieses Testes wurde die INR (International Normalized Ratio) mit der Verwendung eines Referenzthromboplastin eingeführt (Freedman und Olatidoye, 1994).

Pharmakokinetik:

Cumarine sind oral wirksame Antikoagulantien und werden im Intestinaltrakt fast vollständig resorbiert. Die Plasmaproteinbindung beträgt für Phenprocoumon und für Warfarin über 99 %, für Acenocoumarol über 98 %, aber sie zeigen unterschiedliche Verteilungsvolumina (Ufer, 2005). Die Erhaltungsdosen für Phenprocoumon liegen bei 1,5 bis 3 mg, für Warfarin 5-10 mg und für Acenocoumarol bei 2-12 mg.

Der Metabolismus beinhaltet die Hydroxylierung der Cumarine in der ersten Phase durch Cytochrome. Hauptsächlich verantwortlich für die Biotransformation von Warfarin und Acenocoumarol ist das CYP 2C9. Phenprocoumon wird ebenfalls von CYP 2C9 metabolisiert, aber wahrscheinlich in einem geringeren Ausmaß (Visser et al., 2002).

Im Gegensatz zu Acenocoumarol und Warfarin sind bei Phenprocoumon keine reduktiven Prozesse bei der Biotransformation involviert (Ufer, 2005). *R*-Warfarin und Phenprocoumon werden auch über CYP 3A4 metabolisiert. Phase 2 Metabolismus umfasst die Glucuronidierung und Sulfatierung der Cumarine. Die konjugierten Metabolite von Phenprocoumon unterliegen einem enterohepatischen Kreislauf und werden dann renal ausgeschieden.

<i>Enantiomer</i>	<i>Hydroxylierungsprodukte</i>	<i>Cytochrom-Isoenzyme</i>	<i>Halbwertszeit(h)</i>
(S)-Warfarin	4'-OH	2C8,2C19	25-60
	6-OH	2C9	
	7-OH	2C9	
(R)-Warfarin	4'-OH	2C8,2C19	
	6-OH	1A2,2C19	
	7-OH	1A2,2C8	
	8-OH	1A2,2C19	

	10-OH	3A4	
(S)-Phenprocoumon	4'-OH	2C8,2C9,3A4	
	6-OH	2C9(60%),3A4	
	7-OH	2C9(65%),3A4	
			130-160
(R)-Phenprocoumon	4'-OH	3A4	
	6-OH	2C9(50%),3A4	
	7-OH	2C9(50%),3A4	
(S)-Acenocoumarol	6-OH	2C9	
	7-OH	2C9	
	8-OH	2C9	
			9
(R)-Acenocoumarol	6-OH	2C9	
	7-OH	2C9(50%),1A2,2C19	
	8-OH	2C9,2C19	

Tab.1: Pharmakokinetik der Vitamin K-Antagonisten (Ufer, 2005 und Thijssen et al., 2000)

Nebenwirkungen:

Die größte Komplikation einer Therapie mit Cumarinen stellt das Risiko von Blutungen dar. Dieses wird beeinflusst von der Intensität der antikoagulativen Therapie, den jeweiligen Erkrankungen und dem gleichzeitigen Gebrauch anderer Medikamente. Mit einer INR ≥ 6 steigt das Risiko steil an (Visser et al., 2002). Krebspatienten, die mit Vitamin K-Antagonisten behandelt werden, zeigen ein 3- bis 6-fach höheres Risiko von Blutungen im Vergleich zu Patienten ohne maligne Erkrankungen (Hutten et al., 2000). Leichte Blutungen, die sich in Nasen- oder Zahnfleischbluten äußern können, werden entweder durch Absetzen des Präparats behandelt oder mit einer intravenösen Gabe von 5-10 mg Vitamin K₁, wobei eine zweite Dosis nach 8-12 Stunden erneut möglich ist (Austria Codex FI).

Lebensbedrohliche Blutungen erfordern die Substitution von fehlenden Gerinnungsfaktoren. Weitere Nebenwirkungen sind allergische Reaktionen, Leber- und Gallenerkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, Störungen des Knochenaufbaus nach Frakturen; über Osteopenie wurde bei Langzeitbehandlung berichtet.

Selten kann es zu brennenden Schmerzen mit gleichzeitiger Verfärbung in den Großzehen kommen („Purple-Toes-Syndrom“). Möglicher Grund hierfür sind Mikroembolien aus Cholesterin und freigesetztem atherosklerotischem Plaquematerial (Austria Codex FI).

Seltene Nebenwirkungen sind sogenannte Cumarinnekrosen. Hierbei handelt es sich um Nekrosen der Haut und des subkutanen Fettgewebes, die Folge ausgedehnter Thromben in den Venolen und Kapillaren sind.

Interaktionen:

Es werden drei verschiedene Arten der Medikamenteninteraktion mit oralen Antikoagulationen unterschieden. Pharmakokinetische Interaktionen, pharmakodynamische Interaktionen und idiopathische Interaktionen, deren Pathogenese noch unklar ist (Freedman und Olatidoye, 1994).

Pharmakokinetische Interaktionen beinhalten die Beeinflussung von Adsorption, Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung, Metabolisierung und Exkretion des Arzneistoffs (Ebert und Kirch, 1998). Kommt es zu einer Änderung dieser Parameter, so zeigt sich dies sekundär in einer Veränderung der Halbwertszeit, der Clearance oder des Verteilungsvolumens.

Eine Abnahme der Bioverfügbarkeit der Cumarine wurde beobachtet nach einer Einnahme von Sucralfat und Colestyramin. Colestyramin vermindert die Halbwertszeit von Warfarin.

Orale Antikoagulantien werden, nicht-kovalent an Albumin gebunden, durch das Plasma transportiert und das Verteilungsvolumen ist abhängig von der Albuminverteilung im Körper.

Viele Arzneistoffe verändern die Proteinbindung der Cumarine. Chinolone, Diflunisal, Clofibrat, Ibuprofen, Penicillin G und Cotrimoxazol verdrängen die Cumarine aus ihrer Plasmaproteinbindung. Dadurch steigt die Konzentration der freien (ungebundenen) oralen Antikoagulantien, was zu einer Erhöhung der Blutungstendenz führt (Freedman und Olatidoye, 1994).

Bei einer gleichzeitigen Verabreichung von Phenprocoumon und Metoprolol wurde eine Abnahme des Verteilungsvolumens und der Eliminationshalbwertszeit sowie eine Zunahme der Plasmakonzentration von Phenprocoumon beobachtet. Diese Interaktion beruht wahrscheinlich auf der Verdrängung von Phenprocoumon aus der Plasmaeiweißbindung. Besonders bei Patienten mit Langzeittherapie sollte diese Wechselwirkung berücksichtigt werden (Ebert und Kirch, 1998).

Insbesondere sollte die gleichzeitige Gabe von nicht-steroidalen Antirheumatika, einschließlich den COX-2-Hemmern vermieden werden, da das Blutungsrisiko nicht nur durch eine

Wirkungsverstärkung der Antikoagulantien, sondern auch aufgrund der, durch die NSAID verursachten, gastrointestinalen Nebenwirkungen erhöht wird (Mahé et al., 2004).

Wegen des erhöhten Blutungsrisikos ist v.a. von der gleichzeitigen Gabe von Phenylbutazon oder Oxyphenbutazon mit Phenprocoumon unbedingt abzuraten. Als Ursache wird eine Verdrängung aus der Plasmaeiweißbindung und stereoselektive Änderungen des Metabolismus angenommen (Austria Codex FI).

Der Metabolismus der oralen Antikoagulantien erfolgt über Cytochrome. (s. Tab.1) Endogene Erkrankungen oder Arzneistoff-induzierte Leberdysfunktionen, sei es durch Inhibition oder durch Induktion von Cytochromen, führen zu einer Veränderung der Aktivität von oralen Antikoagulantien. Eine stereoselektive Hemmung von CYP 2C9 konnte für Miconazol (Visser et al., 2002), Metronidazol, Phenylbutazon und Amiodaron gezeigt werden (Freedman und Olatidoye, 1994).

Antimykotika, insbesondere Triazol- und Metronidazol-Derivate haben die Fähigkeit den humanen Cytochrom-abhängigen Arzneistoffmetabolismus zu hemmen. Ketoconazol und Itraconazol sind potente Inhibitoren des CYP 3A4, wohingegen Fluconazol und Miconazol CYP 2C9 hemmen und dadurch den oxidativen Abbau der Antikoagulantien. Die gleichzeitige Gabe von Terbinafin und Cumarinen ist möglich, weil Terbinafin nur CYP 2D6 hemmt (Visser et al., 2002).

Nicht stereoselektive Veränderungen im Metabolismus umfassen solche Interaktionen für die ein bestimmtes stereoisomeres Enzymsystem noch nicht identifiziert wurde, z.B. unterschiedliche CYP 450 Funktionen und solche Interaktionen, bei denen eine Induktion oder eine Hemmung der Cytochrome stattfindet. Eine Induktion durch Rifampicin, Barbiturate, Phenytoin, Carbamazepin und Glutethimid führt zu einem erniedrigten Spiegel der zirkulierenden Antikoagulantien. Disulfiram inhibiert hingegen mikrosomale Enzyme. Die gleichzeitige Verabreichung mit Propafenon führte zu einer Reduktion der Clearance von Warfarin, in der Folge kam es zu einer durchschnittlichen Steigerung von 38 % der steady-state Plasmakonzentration (Freedman und Olatidoye, 1994).

Cimetidin hemmt die Metabolisierung des S-Enantiomers von Warfarin und das R-Enantiomer wird verstärkt metabolisiert. Auf Grund der Tatsache, dass das S-Enantiomer ungefähr 5-mal stärker wirkt, kommt es zu einer verstärkten antikoagulatorischen Wirkung (Holbrook et al., 2005).

Interaktionen ohne nachweisbare Änderungen in der Pharmakokinetik beruhen auf pharmakodynamischen Mechanismen, wie z.B. kompetitiver Synergismus oder Antagonismus, Interaktionen auf Rezeptorebene oder Beeinflussung des physiologischen Milieus (Ebert und

Kirch, 1998). Die gleichzeitige Anwendung mit Heparinoiden, Thrombininhibitoren oder Thrombozytenaggregationshemmern führt, auf Grund der Hemmung der aktivierten Gerinnungsfaktoren Xa, IIa, XIa, XIIa und XIIIa, zu einer verstärkten Blutungsneigung. Weitere Arzneistoffe, die einen pharmakodynamischen Synergismus zeigen, bei denen es zu einer Verstärkung der oralen Antikoagulantien kommt, sind Erythromycin, Ketoprofen, Ofloxacin, Norfloxacin, topisches Methylsalicylat und Ibuprofen.

Idiopathische Interaktionen umfassen Wechselwirkungen ohne einen bekannten Mechanismus, wie z.B. die Wechselwirkung mit Tocopherol (Vitamin E) oder Retinol (Vitamin A), die zu einem erhöhten antikoagulatorischen Effekt führen (Freedman und Olatidoye, 1994).

Interaktionen mit spezifischen Arzneistoffklassen :

Antibiotika:

In einer Studie konnte gezeigt werden, dass Cotrimoxazol das Risiko eine Überantikoagulation stark erhöht (RR war 20,1%). Dies gilt auch für Amoxicillin (RR 10,5%) bzw. Amoxicillin & Enzymhemmer (RR 5,1%), Clarithromycin (RR 11,7%), Norfloxacin (RR 9,8%), Vancomycin (RR 13,6%) und Doxycyclin (4,3%). Sulfonamide und Chinolone verdrängen Cumarine von den Plasmaproteinen, während Sulfamethoxazol-Trimetoprim (Cotrimoxazol) CYP 2C9 inhibiert (Penning-van Beest et al., 2002).

Cephalosporine hemmen den hepatischen Vitamin K-Metabolismus (Freedman und Olatidoye, 1994).

Makrolide vermindern die Clearance und inhibieren mikrosomale Enzyme. Tetrazykline und Aminoglykoside führen zu einer Veränderung der intestinalen Bakterienflora und zu einem relativen oder absoluten Mangel an Vitamin K und beeinflussen somit die Produktion der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (Austria Codex FI, Freedman und Olatidoye, 1994).

Antimalariamittel:

Chinin, Chinidin (Austria Codex FI) und Proguanil verstärken den antikoagulatorischen Effekt der Cumarine (Freedman und Olatidoye, 1994).

Analgetika/Antipyretika:

Für Patienten die über mehr als eine Woche 325 mg bis 1,3 g /Tag Paracetamol gemeinsam mit oralen Antikoagulantien einnahmen, stieg das Risiko einer INR >6 um das Zehnfache an.

In einer weiteren Studie, kam es bei den Patienten, die über zwei Wochen lang täglich 4 g Paracetamol einnahmen, zu einem Anstieg der PT um 20% im Vergleich zu Placebo (Mahé et al., 2004).

Diuretika :

Spironolaktone vermindern den antikoagulativen Effekt von Warfarin, vermutlich ausgelöst durch die induzierte Diurese und den dadurch bedingten Anstieg der Konzentration zirkulierender Gerinnungsfaktoren (Ebert und Kirch, 1998).

Lipidsenker :

Fibrate verdrängen Phenprocoumon aus der Plasmaeiweißbindung und Statine hemmen CYP 2C9 (Austria Codex FI).

Antiarrhythmika:

Amiodaron hemmt CYP 2C9 und damit die Hydroxylierung von S-Warfarin in der Leber und verstärkt dadurch die Wirkung der Antikoagulantien und kann die Blutungsneigung erhöhen. Das gleiche konnte für Propafenon gezeigt werden. Für Disopyramid wurde ein gegenteiliger Effekt berichtet, da es die Absorption verzögert (Freedman und Olatidoye, 1994).

Antineoplastische Arzneistoffe :

Bei gleichzeitiger Gabe von Tamoxifen und Cumarin-Derivaten kann es zu einer Verlängerung der PT führen und damit zu einer verstärkten Wirkung. Veränderte Koagulationsparameter und/oder Blutungen wurden beobachtet bei der gleichzeitigen Anwendung mit Capecitabin (Xeloda[®]) (Kilgour-Christie und Czarnecki, 2002).

Mercaptopurin (Holbrook et al., 2005) und Gemcitabin verringern die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin und Phenprocoumon (rote Liste FI).

Hormone:

Schilddrüsenhormone erhöhen den Katabolismus Vitamin K-abhängiger Gerinnungsfaktoren. Eine Beeinträchtigung der Synthese von Gerinnungsfaktoren, was zu einem verstärkten Effekt der oralen Antikoagulantien führt, wurde bei anabolen Steroiden (z.B. Stanozolol) gefunden (Freedman und Olatidoye, 1994).

Verschiedenes:

Omeprazol, Allopurinol und Virustatika wie z.B. Saquinavir hemmen das CYP 450 Enzymsystem. Auch SSRI verstärken den gerinnungshemmenden Effekt (Austria Codex FI).

Eine sehr interessante Wechselwirkung beinhaltet die Zufuhr einer größeren Menge von Vitamin K-hältigen Speisen, wie frischem Gemüse (Spinat, Kohlgemüse). Eine vermehrte Aufnahme führt in weiterer Folge zu einem Absinken der Wirkung von Cumarin-Derivaten.

Die Antikoagulantienwirkung kann durch Barbiturate, Colestyramin, Carbamazepin, Phenytoin, Diuretika (Furosemid), Kortikosteroide, Rifampicin, Azathioprin, Mercaptopurin, Glutethimid, Griseofulvin und Vitamin K vermindert werden (Austria Codex FI). Eine detaillierte Auflistung der Interaktionen mit dem Vitamin K-Antagonisten Phenprocoumon ist in Tab.2 zu sehen.

<i>Indikationsgruppen</i>	<i>Literatur</i>
<i>Abführmittel</i>	
Anthrachinone ↓	Goldinger 1996
Bisacodyl ↓	Goldinger 1996
<i>Alkoholentwöhnung</i>	
Disulfiram ↑	Freedman und Olatidoye 1994
<i>Anabole Steroide</i> ↑	Freedman und Olatidoye 1994
<i>Antiarrhythmika</i>	
Amiodaron ↑	Freedman und Olatidoye 1994
Chinidin ↑	Goldinger 1996
Disopyramid ↓	Freedman und Olatidoye 1994
Propafenon ↑	Goldinger 1996
<i>Antibiotika</i> ↑	
Aminoglykoside	Goldinger 1996
Amoxicillin	Penning-van Beest et al., 2002
Ampicillin	Goldinger 1996
Apalcillin	Goldinger 1996
Azlocillin	Goldinger 1996
Cephalosporine	Penning-van Beest et al., 2002
Chinolone	Penning-van Beest et al., 2002
Chloramphenicol	Goldinger 1996
Clarithromycin	Penning-van Beest et al., 2002

Cotrimoxazol	Freedman und Olatidoye 1994
Doxycyclin	Penning-van Beest et al., 2002
Erythromycin	Rote Liste FI
Isoniazid	Penning-van Beest et al., 2007
Josamycin	Goldinger 1996
Metronidazol	Penning-van Beest et al., 2007
Penicillin G	Freedman und Olatidoye 1994
Roxythromycin	Goldinger 1996
Streptomycin	Goldinger 1996
Sulfisoxazol	Goldinger 1996
Sulfonamide	Penning-van Beest et al., 2002
Tetrazyklin	Penning-van Beest et al., 2002
Vancomycin	Penning-van Beest et al., 2002
<i>Antidepressiva</i>	
Amitriptylin ↓	Rote Liste FI
SSRI ↑	Schalekamp 2007
Trimipramin ↑	Goldinger 1996
<i>Antidiabetika</i>	
Sulfonylharnstoffe ↓	Rote Liste FI Marcumar Roche
<i>Antiepileptika</i>	Freedman und Olatidoye 1994
Carbamazepin ↓	
Gluthetimid ↓	
Phenobarbital ↓	
Phenytoin ↓	

Primidon ↓	
Valproinsäure ↑	Austria Codex FI
<i>Antikoagulantien</i> ↑	Rote Liste FI
Fondaparinux	
NMH	
UFH	
<i>Antimalariamittel</i>	
Chinin ↑	Goldinger 1996
Proguanil ↑	Freedman und Olatidoye 1994
<i>Antimykotika</i>	Visser at al., 2002
Clotrimazol ↑	
Fluconazol ↑	
Griseofulvin ↓	Penning-van Beest et al., 2007
Ketoconazol ↑	
Miconazol ↑	
Voriconazol ↑	
<i>Antineoplastische AST</i>	
6-Mercaptopurin ↓	Holbrook et al. 2005
Capecitabin ↑	Kilgour-Christie und Czarnecki 2002
Gemcitabin ↓	Rote Liste FI
Mitotan ↓	Austria Codex FI
Tamoxifen ↑	Penning-van Beest et al., 2007

<i>Beta-Blocker</i>	
Metoprolol ↑	Ebert und Kirch 1998
<i>Diuretika</i>	
Furosemid ↓	Austria Codex FI, Goldinger 1996
<i>Herz-Kreislauf</i>	
Bosentan ↓	Austria Codex FI
Diazoxid ↑	Goldinger 1996
Digoxin ↓	Goldinger 1996
<i>Hormone</i>	
Estrogene ↓	Goldinger 1996
Glucagon ↑	Goldinger 1996
Glucocorticoide ↓	Goldinger 1996
Levothyroxin ↑	Penning-van Beest et al., 2007
Liothyronin ↑	Penning-van Beest et al., 2007
Nandrolon ↑	Goldinger 1996
orale Kontrazeptiva ↓	Goldinger 1996
Testosteron ↑	Goldinger 1996
Thyreoglobulin ↑	Goldinger 1996
<i>Immunsuppressiva</i>	Goldinger 1996
Azathioprin ↓	Penning-van Beest et al., 2007
Betamethason ↓	
Dexamethason ↓	
Leflunomid ↑	Austria Codex FI

1. Einleitung

Prednisolon ↓	
Prednison ↓	
Triamcinolon ↓	
<i>Lipidsenker</i>	Rote Liste FI
Fibrate ↑	
Colestyramin ↓	
Dextrothyroxin ↑	Goldinger 1996
Lovastatin ↑	Austria Codex FI
Simvastatin ↑	Austria Codex FI
<i>Neuroleptika</i>	Goldinger 1996
Chlorpromazin ↓	
Reserpin ↑	
<i>NSAID</i> ↑	Goldinger 1996
Azapropazon	
Acetylsalicylsäure	
COX-2-Hemmer	Austria Codex FI
Dextropropoxyphen	
Diclofenac	
Fenylramidol	
Ibuprofen	
Indomethacin	
Kebuzon	
Ketoprofen	
Mefenaminsäure	

Naproxen	
Oxyphenbutazon	
Phenylbutazon	
Piroxicam	
Propoxyphen	
Salicylate	
<i>Schlafmittel</i>	Goldinger 1996
Barbiturate ↓	
Chloralhydrat ↑	
<i>Thrombozytenaggregationshemmer</i> ↑	Rote Liste FI
Clopidogrel	
Ticlopidin	
<i>Thyreostatika</i>	Penning-van Beest et al., 2007
Propylthiouracil ↓	
Thiamazol ↓	
<i>Tuberkulostatika</i>	
Cycloserin ↑	Goldinger 1996
Rifampicin ↓	Goldinger 1996
<i>Ulcustherapeutika</i>	
Antazida ↓	Goldinger 1996
Esomeprazol ↑	Austria Codex FI
Omeprazol ↑	Enderle et al., 2001

Pantoprazol ↑	Austria Codex FI
Sucralfat ↓	Goldinger 1996
<i>Urikostatika</i>	
Allopurinol ↑	Penning-van Beest et al., 2007
<i>Verschiedenes</i>	
Ethanol ↓ und ↑	Goldinger 1996
Johanniskraut ↓	Rote Liste FI
Nikotin ↓	Goldinger 1996
Orlistat ↑	Austria Codex FI
<i>Virustatika</i> ↑	
Nevirapin ↑ und ↓	Penning-van Beest et al., 2007
Saquinavir ↑	Austria Codex FI
<i>Vitamine</i> ↓	
Vitamin A	Freedman und Olatidoye 1994
Vitamin E	Freedman und Olatidoye 1994
Vitamin K	Austria Codex FI

Tab.2: *Interaktionen mit Phenprocoumon lt.Literatur*

1.2.2. Heparin und niedermolekulare Heparine

Heparine sind Glycosaminoglykane, die auf zellulärer und plasmatischer Ebene eine wichtige Rolle spielen. In der Blutgerinnung verstärken Heparine und die niedermolekularen Heparine die Aktivität von Antithrombin III und hemmen so die aktivierten Blutgerinnungsfaktoren Xa und IIa. Sie setzen auch den TFPI frei und sind beide effektiv in der Prävention von Lungenembolie (PE) und der Behandlung und Prophylaxe tiefer Beinvenenthrombose (TVT) (Kakkar et al., 2004).

Heparin ist nicht einheitlich aufgebaut, sondern ist ein Gemisch aus Disaccharideinheiten, bestehend aus jeweils einem Aminozucker (D-Glucosamin) und einer Uronsäure (D-Glucuronsäure oder L-Iduronsäure) mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 15.000 Dalton (Hirsh et al., 2001).

Wirkmechanismus:

Verantwortlich für den antikoagulatorischen Effekt ist die Pentasaccharidsequenz aus drei sulfatierten Glucosaminen und zwei Uronsäuremolekülen. Heparin bindet an AT (Lysin), in Folge kommt es zu einer Konformationsänderung der Arginin-reaktiven Seite, wodurch AT von einem langsam fortschreitenden Thrombinhemmstoff in einen sehr schnellen Inhibitor von Thrombin und Faktor Xa konvertiert wird.

Moleküle von Heparin, die unter 18 Saccharideinheiten besitzen, binden nicht gleichzeitig an Thrombin und AT und machen somit eine Thrombinhemmung unmöglich. Sehr kleine Heparin-Fragmente, die aber zumindest die Pentasaccharidsequenz enthalten, katalysieren die Hemmung von Faktor Xa durch AT. Wird Thrombin inaktiviert, so wird nicht nur die Fibrinbildung verhindert, sondern auch die Thrombin-induzierte Aktivierung von Faktor V und Faktor VIII.

Heparin erhöht die Gefäßwandpermeabilität, hemmt die Proliferation der glatten Muskulatur der Gefäße und unterdrückt die Osteoblastenbildung und aktiviert Osteoklasten. Jede dieser Wirkungen ist unabhängig von der gerinnungshemmenden Aktivität, aber klinisch relevant ist nur der Effekt auf die Knochenzellen.

Heparin ist jedoch nicht in der Lage Faktor Xa, wenn es im Prothrombinasekomplex, an Fibrin oder an subendotheliale Oberflächen gebunden ist, zu hemmen.

Heute ist es Standard die therapeutische Dosis von Heparin anzupassen, indem man die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) misst. Die aPTT zeigt den hemmenden Effekt

von Heparin gegenüber Thrombin, Faktor Xa und Faktor IXa (Hirsh et al., 2001). Patienten, die UFH erhalten, wird empfohlen, dass sie für diese Zeit im Krankenhaus bleiben, wobei die therapeutische Dosis so anpasst wird, dass die aPTT um das 1,5- bis 2,5-fache des Normalwertes verlängert wird. Oft benötigen sie eine kontinuierliche Infusion von UFH während des Behandlungsbeginns (Falanga und Zacharski, 2005).

Nebenwirkungen :

Wie bei allen Antikoagulantien besteht auch hier die Gefahr von Blutungen. Das Risiko steigt mit der Dosis an, aber auch nach Traumen, invasiven Eingriffen oder bei gleichzeitigen hämostatischen Störungen und bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneistoffen, welche die Hämostase beeinflussen. Als Antidot wird Protamin, ein basisches argininreiches Protein verwendet. Um 5000 I.E. Heparin zu neutralisieren wird 50 mg Protamin benötigt (Hirsh et al., 2001).

Eine schwerwiegende Nebenwirkung stellt die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) dar. Eine *HIT-Typ 1* tritt zu Beginn der Behandlung auf, mit Thrombozytenwerten zwischen 80.000/ μ l und 150.000/ μ l. Diese Art ist nur vorübergehend, verläuft ohne Komplikationen und erfordert keinen Abbruch der Therapie.

Eine *HIT-Typ 2* ist eine schwere, immunologisch bedingte Thrombozytopenie, bei der die Thrombozytenwerte auf unter 80.000/ μ l oder bei schnellem Abfall auf weniger als 50% des Ausgangswertes herabfallen (Austria Codex FI). Hierbei bilden Heparin und PF4 multimolekulare Komplexe, welche die Bildung von Antikörpern induzieren. Diese binden nicht nur an Thrombozyten, sondern auch an Endothelzellen und führen zur Freisetzung von prokoagulatorischen Substanzen. Diese Form kann zu arteriellen Thrombosen (z.B. cerebrale Insulte) und/oder venösen Thrombosen (TVT, PE), Verbraucherköagulopathien oder Blutungen führen. In diesem Falle ist die Heparintherapie abzubrechen. Für die weitere Behandlung einer HIT-assoziierten Thrombose ist Lepirudin und Danaparoid zugelassen. Argatroban, ein direkter Thrombininhibitor wurde von der FDA für die Therapie und Prophylaxe der Thrombose von Patienten mit HIT zugelassen (Hirsh et al., 2001).

Bei höheren Dosen (20.000 I.E. Heparin/Tag) kann die Aldosteronwirkung gehemmt werden, wodurch es zu einer Kaliumretention kommt und eine Hyperkaliämie auftreten kann.

Bei Langzeitbehandlung kann es zu Osteoporose kommen. Auch allergische Reaktionen sind möglich.

Niedermolekulare Heparine:

Sie entstehen durch chemische, enzymatische oder physikalische Depolymerisation von unfraktioniertem Heparin aus Schweinedarmmucosa. Aufgrund der unterschiedlichen Herstellungsverfahren entstehen verschiedene Produkte. Diese weisen nicht nur eine physikalische und chemische Heterogenität auf, sondern zeigen auch unterschiedliche biologische Aktivität, die zu Unterschieden in den klinischen Effekten führt (Hoppensteadt et al., 2003).

Ihr Molekulargewicht beträgt rund 5000 Dalton (Hirsh et al., 2001). Im Gegensatz zu unfraktioniertem Heparin bindet NMH mit einer geringeren Affinität an Plasmaproteine (Deitcher et al., 2006), Endothelzellen, Makrophagen und Blutplättchen. Dies erklärt die Unterschiede in der Pharmakokinetik und der gerinnungshemmenden Wirkung. NMH weisen eine verbesserte Bioverfügbarkeit bei s.c. Gabe (ca. 87- 98 %) auf, eine geringere Proteinbindung und eine variable Fähigkeit TFPI freizusetzen (Mousa et al., 2007). UFH wird auf Grund des hohen Molekulargewichtes rascher aus dem Blutkreislauf eliminiert als die NHM. Es kommt zu einer verlängerten Halbwertszeit (Hirsh et al., 2001), die für Enoxaparin, Dalteparin, Tinzaparin und andere zwischen 100 und 360 Minuten beträgt, je nach der Applikationsart. Die anti-FXa Aktivität dauert länger an als die Antithrombinaktivität (Mousa et al., 2007).

Der Wirkmechanismus besteht aus einer Bildung eines ternären Komplexes mit Antithrombin und der Aktivierung von diesem, wodurch es zu einer Inaktivierung von Faktor Xa kommt, nicht aber von Thrombin, da weniger als 18 Monosaccharide vorhanden sind (Hirsh et al., 2001). Das Verhältnis der Anti-FXa-Aktivität zur Anti-FIIa-Aktivität beträgt 2-4:1 für NHM, während für UFH das Verhältnis 1:1 ist.

Viele der pharmakologischen Wirkungen beruhen auf der nicht-AT Affinität der NMH. Diese beinhalten die Freisetzung von TFPI, t-PA, Hemmung der Freisetzung von Adhäsionsmolekülen, Verminderung des zirkulierenden vWF und die Veränderung des Blutflusses. NMH modulieren die Endothelfunktion, setzen fibrinolytische Aktivatoren, wie t-PA und Inhibitoren der Thrombozytenaggregation wie Prostazyklin und NO frei.

Weil NMH vielfältige Arzneistoffe mit vielen unterschiedlichen Wirkungen sind, haben sie die Fähigkeit die Thrombogenese an mehreren Zielgebieten zu beeinflussen.

In einigen Studien wurde festgestellt, dass NMH starke Interaktionen mit anderen Antikoagulantien (Heparine, Hirudin) und mit Hemmstoffen der Plättchenfunktion (Clopidogrel, Aspirin, GPIIb/IIIa) haben (Hoppensteadt et al., 2003).

Die Auflistung weiterer Wechselwirkungen mit den niedermolekularen Heparinen, speziell mit Enoxaparin, welches bei unseren Patienten hauptsächlich eingesetzt wurde, ist in der folgenden Tabelle (Tab.3) zu sehen.

<i>Wirkstoffe</i>
Abciximab ↑
Acetylsalicylsäure ↑
Alteplase ↑
Clopidogrel ↑
Cumarine ↑
Dextran ↑
Dipyridamol ↑
Eptifibatid ↑
Etacrynsäure i.v. ↑
Heparin ↑
NSAID ↑
Penicilline i.v. ↑
Probenecid ↑
Reteplase ↑
Streptokinase ↑
Ticlopidin ↑
Tirofiban ↑
Antihistaminika ↓
Digitalis ↓
Nikotin ↓
Tetracycline ↓
Vitamin C ↓

Tab. 3: *Interaktionen mit Enoxaparin (rote Liste FI und Austria Codex FI)*

Auch wenn niedermolekulare Heparine in hohen Konzentrationen für die Behandlung von tiefen Bein thrombosen verwendet werden, noch gibt es kein Antidot. Jedoch lässt sich mit Protamin eine Blutstillung erreichen. Allerdings ist es bekannt, dass für NMH das Risiko einer HIT geringer ist als für Heparin (Hoppensteadt et al., 2003, Deitcher et al., 2006).

Auch das Risiko von Osteoporose bei Langzeitanwendung ist niedriger als mit UFH, da niedermolekulare Heparine eine reduzierte Fähigkeit haben, Osteoklasten zu aktivieren.

NMH werden durch die Niere ausgeschieden, deren biologische Halbwertszeit ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz verlängert. Hier ist es wichtig den Anti-Xa Spiegel zu kontrollieren (Hirsh et al., 2001).

1.2.3. Fondaparinux

Fondaparinux (Arixtra®) ist ein synthetischer selektiver Faktor Xa-Inhibitor, der aus einer Pentasaccharideinheit besteht. Fondaparinux hat den Vorteil einer Bioverfügbarkeit von 100% bei s.c. Injektion und einer verlängerten Halbwertszeit (18 Stunden), die das Resultat der Bindung an AT ist. Es wird renal eliminiert und es liegen keine Berichte über Interaktionen mit anderen Arzneistoffen vor. Fondaparinux interagiert nicht mit PF4, sodass eine HIT nicht zu erwarten ist (Turpie et al., 2001). Es zeigt jedoch keine Anti-IIa-Aktivität.

Im Gegensatz zu Heparin kann die Wirkung von Fondaparinux nicht mit Protamin neutralisiert werden. In einer Dosierung von 2,5 mg täglich wird es s.c. eingesetzt. Es ist zugelassen für die Prävention von venösen Thromboembolien nach orthopädischen Eingriffen. Sogar eine Dosierung von 0,75 mg Pentasaccharid reduziert das Risiko von venösen Thromboembolien nach einer Hüftersatzoperation, wobei jedoch die Inzidenz von Blutungen mit steigender Dosis erhöht wird (Turpie et al., 2001). Eine mögliche Erklärung für die Pentasaccharid-induzierten Blutungen liegt in der hohen Affinität zu Antithrombin, mit dem es einen Komplex bildet und eine lokale Hemmung der Thrombinbildung bewirkt (Hoppensteadt et al., 2003).

1.3. Thrombosen in der Onkologie

Krebserkrankungen sind assoziiert mit Veränderungen im hämostatischen System, die sich entweder in thromboembolischen Komplikationen oder in Blutungen zeigen. Je nach Krebsarten ist die Tendenz von thrombotischen Erkrankungen oder Blutungen verschieden. Thromboembolische Komplikationen zeigen sich in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung, sei es vor der Diagnose von Krebs, während der Krankheit oder während der Chemotherapie (Wojtukiewics et al., 2007). Ein Thrombus ist ein in der Blutbahn entstandenes Blutgerinnsel. Er besteht aus Thrombozyten und geronnenem Blut. Die klinische Bedeutung von Thromben liegt in den Ischämien, die durch lokale Gefäßverengungen oder Embolien verursacht werden. Thromben spielen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung des Herzinfarkts, der zerebralen

Gefäßerkrankungen, der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und der tiefen Venenthrombose.

In den Arterien entwickeln sich die Thromben als eine Reaktion auf eine Zerstörung der Gefäßwand. In Gefäßen, in denen der Blutstrom verlangsamt abläuft und eine Fibrinbildung eintritt, kommt es zur Entstehung von Thromben in venösen Bereichen.

Begünstigt wird die Thrombenbildung durch eine Gefäßwandschädigung, verlangsamte Blutströmung sowie durch eine Hyperkoagulabilität (Perler et al., 1995).

Krebs allein ist assoziiert mit einem 4,1-fach erhöhten Risiko einer Thrombose und eine Chemotherapie erhöht das Risiko um das 6,5-fache (Lee et al., 2003). Die jährliche Inzidenz von Thrombosen bei Krebspatienten wird mit rund 0,5% geschätzt, verglichen mit 0,1% in der normalen Population (Khorana et al., 2005). Die Sterblichkeitsrate ist niedriger bei Patienten, die Thrombose aus unbekanntem Ursachen entwickeln und am höchsten bei Krebspatienten, die eine Thrombose entwickeln (Cushman et al., 2007).

Krebs, diagnostiziert zur gleichen Zeit oder innerhalb eines Jahres nach einer Episode eines thromboembolischen Ereignisses, ist assoziiert mit einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung und einer 3-fach erniedrigten Überlebensrate im ersten Jahr (Khorana et al., 2005 und Lyman et al., 2007). In einer Studie, welche die Todesursachen von Krebspatienten, die Chemotherapie erhalten, untersuchte, wurde festgestellt, dass die zweite Todesursache, neben der Progression von Krebs, Thrombose und Infektionen waren (Francis et al., 2006).

Hospitalisierte Patienten mit Krebs und solche, die eine Chemotherapie erhalten, zeigen anscheinend das höchste Risiko venöse Thromboembolien zu entwickeln (Lyman et al., 2007).

Auch das Risiko von wiederkehrenden thromboembolischen Ereignissen ist bei Krebspatienten um das Vierfache erhöht (Prandoni et al., 2002).

In einer Kohortenstudie lag die höchste Inzidenz von venösen Thrombosen bei Magenkrebs, Pankreaskrebs, Nierenkrebs, Lungenkrebs, Hirntumoren, Gebärmutterkrebs und Lymphom. In den ersten fünf Monaten nach der Krebsdiagnose war das Risiko einer Thrombose am höchsten. Auch die Anwesenheit von Metastasen erhöht das Risiko um 58-fache verglichen mit Patienten ohne Metastasen. Metastasen sind assoziiert mit Hyperkoagulabilität (Blom et al., 2005).

Die Pathogenese von Krebs-vermittelter Thrombose ist komplex und multifaktoriell. Der Mechanismus umfasst die Fähigkeit von Tumorzellen prokoagulative und fibrinolytische Moleküle zu produzieren und freizusetzen. Diese sind u.a. der Tissue Factor, Cancer Procoagulant, Urokinase-Type Plasminogen Activator, Tissue-type Plasminogen Activator und Plasminogen Activator Inhibitor 1 (Lecumberri et al., 2005). Der Tissue Factor ist für eine

beschleunigte Gerinnung verantwortlich (Kakkar et al., 2004). Des Weiteren interagieren Tumorzellen mit Endothelzellen, Thrombozyten und Monozyten und induzieren die Aktivierung und Freisetzung von prokoagulativen Mediatoren (Lecumberri et al., 2005, Falanga et al., 2005).

Eine Reihe von Abnormalitäten des normalen Abwehrmechanismus, wie Stase, vaskuläre Defekte, Reduktion von zirkulierenden Blutgerinnungsinhibitoren und Zell-assoziierte antikoagulative und fibrinolytische Aktivatoren, führen zu einer Prädisposition von Krebspatienten für eine Hyperkoagulabilität. Die zentrale Rolle spielt jedoch TF (Rickles et al., 2003).

Die Freisetzung von TF führt zu einer Hyperkoagulabilität, die Administration von systemischen Chemotherapeutika, ZVK und das Eindringen von Tumorzellen in größere Gefäße führen zu einer Schädigung des Gefäßendothels. All diese Faktoren spielen eine wichtige Rolle bei der erhöhten Risikorate von wiederkehrenden thromboembolischen Komplikationen bei Krebspatienten (Petralia und Kakkar, 2007).

1.3.1. Risikofaktoren

Das Risiko von venösen Thromboembolien ist am höchsten in der initialen Phase nach der Diagnose von Krebs (Lyman et al., 2007). Neben den gewöhnlichen Patienten bezogenen Risikofaktoren, haben Krebspatienten multiple Faktoren, die einzigartig für diese Population sind und die zu einer Prädisponierung von VTE führen (Lee, 2004).

Patienten bezogene Risikofaktoren:

- Alter \geq 65 Jahren (Khorana et al., 2006), Alter $>$ 40 Jahre (Lee, 2004)
- Rasse (Schwarzafrikaner) (Lyman et al., 2007)
- Vorgeschichte von VTE (Falanga et al., 2005)
- Östrogene (orale Kontrazeptiva, HRT) (Lee, 2004)
- Zusätzliche Erkrankungen: Übergewicht (Cushman, 2007), Infektionen, Herz-, Lungen-, Nierenerkrankungen (Khorana et al., 2006)
- Erhöhte Thrombozytenzahl vor einer Chemotherapie (Khorana et al., 2005)
- Genetische Faktoren: erniedrigte Protein C, Protein S oder Antithrombin-Spiegel, Faktor V Leiden, Prothrombin Genmutationen (Cushman, 2007)

Krebs bezogene Risikofaktoren:

- Lage des Primärtumors: oberer Gastrointestinaltrakt, v.a. Pankreas (Cushman, 2007), Lunge, Gehirn, Niere, hämatologischen Ursprungs (NHL, M.Hodgkin, Leukämie, Lymphome), Prostata, weibliche Geschlechtsorgane (Blom et al., 2005, Khorana et al., 2005, Khorana et al., 2006)
- Die ersten 3-6 Monate nach der Diagnose (Lyman et al., 2007)
- Metastasen (Blom et al., 2005)

Behandlungsbezogene Risikofaktoren:

- Größere Operationen, Bettlägrigkeit, Krankenhausaufenthalt (Cushman, 2007)
- Aktive Chemotherapie, Chemotherapie mit Tamoxifen (Falanga et al., 2005)
- Hormontherapie (Lee, 2004)
- Kombinationstherapie mit Antiangiogenesehemmstoffen Thalidomid und Lenalidomid (Lee und Levine, 2003)
- Zentralvenöser Katheter (Lyman et al., 2007)
- Rote oder weiße Blutkörperchen stimulierende Faktoren (Khorana et al., 2005)

1.3.2. Prophylaxe und Therapie

Die Standardbehandlung umfasst eine antikoagulative Therapie mit der initialen Gabe von UFH oder Niedermolekularen Heparinen gefolgt von einer Langzeitanwendung von oralen Antikoagulantien (Petralia und Kakkar, 2007) mit dem Ziel der effektiven Behandlung der Thrombose, der Vorbeugung von Pulmonalembolismen und ein wiederkehrendes thromboembolisches Ereignis zu verhindern (Falanga et al., 2005). Allerdings haben Krebspatienten ein erhöhtes Risiko von hämorrhagischen Komplikationen während einer Therapie mit Antikoagulantien, was die Therapie oftmals erschwert (Prandoni et al., 2002).

1.3.2.1. Primärprävention

Ohne eine geeignete Prophylaxe ist für Krebspatienten, die sich einer Operation unterziehen, das Risiko von venösen Thromboembolien höher als 50%. Die gewöhnliche Therapie umfasst eine präoperative Injektion von Heparin (UFH oder NMH), gefolgt von s.c. Injektionen beginnend 12 bis 24 Stunden nach dem Eingriff. Normalerweise wird UFH zwei- bis drei mal

täglich und NMH einmal täglich verabreicht. Für die postoperative Prophylaxe ist auch die einmalige Gabe von Fondaparinux möglich, wobei hier kein Antidot existiert (Lee, 2007). Die Anwendung von niedermolekularen Heparinen für die Prophylaxe ist genauso effektiv und sicher wie die Verwendung von UFH (5000 I.E) (Lyman et al., 2007).

Zum Unterschied von einigen anderen europäischen Ländern, aber auch den USA, haben Vitamin K-Antagonisten in Österreich keine Bedeutung mehr. Auch UFH haben für die primäre Prophylaxe keine Bedeutung. Die in Österreich eingesetzten Antithrombotika sind niedermolekulare Heparine und bei einigen Indikationen Fondaparinux. Bei einem mittleren Risiko ist eine Dosierung von 2.000 bis 3.000 Anti-Faktor Xa-Einheiten einmal täglich ausreichend (20 mg Enoxaparin). Bei Tumorpatienten ist eine Hochdosisprophylaxe mit einer Dosierung von 5000 Anti-Faktor Xa-Einheiten empfehlenswert (40 mg Enoxaparin) (Pabinger et al., 2007).

Patienten, die einmal täglich eine Injektion von 40 mg Enoxaparin erhielten, hatten eine signifikant niedrigere Inzidenz von venösen Thromboembolien (5,5% vs. 14,9%). Es existierte kein signifikanter Unterschied zwischen 20 mg Enoxaparin und Placebo hinsichtlich der Inzidenz von Thrombosen und den Sterberaten (Samama et al., 1999).

Die optimale Dauer einer Thromboseprophylaxe für Krebspatienten ist nicht eindeutig geklärt. Normalerweise beschränkt sich die Prophylaxe nur auf den Krankenhausaufenthalt, dennoch bleibt das Risiko für die nachfolgenden Wochen nach einem operativen Eingriff noch immer erhöht. Bei einer Prophylaxe mit 40 mg Enoxaparin für vier Wochen nach einer Operation wurde die Thromboserate in Vergleich zu Placebo signifikant erniedrigt (relative Risikoreduktion von 60%) und dies ohne eine Erhöhung des Blutungsrisikos (Bergqvist et al., 2002).

Eine zweite Studie, die sich mit der Dauer der Thromboseprophylaxe für Krebspatienten befasste, war die FAME-Studie (Fragmin After Major Abdominal Surgery). Diese verglich eine Woche vs. vier Wochen Thromboseprophylaxe mit Dalteparin (5000 IU) hinsichtlich der Effektivität. Eine verlängerte Prophylaxe führte zu einer signifikanten Reduktion der VTE-Inzidenz (Kher und Samama, 2005).

Eine mechanische Thrombose-Prophylaxe mit Antithrombose-Strümpfen sollte bei allen Patienten zusätzlich zur medikamentösen Prophylaxe zum Einsatz kommen, wobei diese Maßnahme bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko und fehlender Möglichkeit einer medikamentösen Prophylaxe besonders wichtig ist (Pabinger et al., 2007, Khorana 2007).

Krebspatienten sollten, in Abwesenheit von Kontraindikationen, Blutungen, schweren Thrombozytopenien während ihres Krankenhausaufenthaltes eine Thromboseprophylaxe

erhalten (Lyman et al., 2007, Lee 2007). Eine Routineprophylaxe für Patienten, die Chemotherapie erhalten, wird nicht empfohlen, es sei denn, die Therapie besteht aus Antiangiogenesehemmstoffen Lenalidomid oder Thalidomid mit Chemotherapie oder mit Dexamethason (Lyman et al., 2007).

1.3.2.2. Behandlung und Sekundärprävention

Die initiale Behandlung erfolgt mit niedermolekularen Heparinen oder mit unfraktioniertem Heparin für zumindest 5 bis 7 Tage. Für die Behandlung von tiefen Venenthrombosen wird 5000 IU UFH initial verabreicht, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion um eine aPTT vom 1,5 bis 2-fachen des Normalwertes aufrechtzuerhalten. NMH werden je nach Präparat ein oder zweimal täglich verabreicht, wobei die Dosierung dem Körpergewicht angepasst wird (Petralia und Kakkar, 2007). Enoxaparin ist hinsichtlich Blutungskomplikationen und wiederkehrenden Thrombosen genauso effektiv und sicher wie UFH für die Behandlung von venösen Thromboembolien mit oder ohne Pulmonalembolien (Mismetti et al., 2005).

Die Therapie mit Vitamin K-Antagonisten wird normalerweise am ersten Tag der initialen Therapie mit UFH/NHM begonnen, da sie ein verzögertes Wirkprofil besitzen und damit eine INR von 2-3 erreicht wird, wobei für 3-6 Monate die Therapie fortgesetzt wird, um das Risiko von wiederkehrenden Thrombosen zu verhindern (Büller et al., 2004).

Der Einsatz der oralen Antikoagulantien bei Krebspatienten ist sehr problematisch.

Langzeit-Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten ist mit einem hohem Blutungsrisiko und einer erhöhten Inzidenz für wiederkehrende VTE bei Krebspatienten assoziiert (Lee und Levine, 2003).

Arzneimittelinteraktionen, Unterernährung, Erbrechen und Leberfunktionsstörungen können zu unvorhersagbaren Blutspiegeln der Antikoagulantien führen. Invasive Eingriffe und Thrombozytopenien, hervorgerufen durch die Chemotherapie, erfordern oft eine Unterbrechung der Therapie mit Antikoagulantien. Weiters wird durch den oftmals schlechten venösen Zugang das Monitoring erschwert (Lee et al., CLOT 2003).

Die CLOT-Studie, welche Dalteparin mit oralen Antikoagulantien verglich, zeigte, dass das Risiko von symptomatisch, wiederkehrenden Thromboembolien in der Dalteparin-Gruppe signifikant niedriger war als mit oralen Antikoagulantien. Es gab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Blutungskomplikationen (Lee et al., CLOT 2003).

Eine weitere Studie zeigte, dass die Anwendung von Enoxaparin alleine vs. Enoxaparin gefolgt von Cumarin-Derivaten für insgesamt 180 Tage, für die Patienten mit einer besseren Compliance einherging und effektiver für die Sekundärprävention war (Deitcher et al., 2006).

Eine Langzeitanwendung von Enoxaparin stellt eine sichere und wirksame Behandlungsmethode für die Prävention von wiederkehrenden Thrombosen bei Krebspatienten dar (Meyer et al., 2002).

NMH haben viele praktische Vorteile gegenüber Vitamin K-Antagonisten. Erstens, ihre Bioverfügbarkeit ist nach s.c. Gabe besser voraussagbar und als eine Konsequenz wird ein Labormonitoring nicht benötigt. Zweitens, haben sie ein rascheres Ein- oder Absetzen der Wirkung, was größere Flexibilität zulässt als mit Cumarin-Derivaten, wenn die Behandlung abgebrochen werden muss, z.B. für eine Operation. Außerdem erfordert der Beginn der Behandlung keinen Krankenhausaufenthalt, auf Grund der voraussehbaren antikoagulativen Antwort, die mit NMH erreicht wird. Dies ist nicht nur bequemer für die Patienten, auch ökonomische Analysen zeigen, dass die Behandlung mit NHM die Zeit der Krankenhausaufenthalte um 5-6 Tage pro Patient vermindern konnte, was wiederum die Gesamtkosten für die medizinische Behandlung für diese Patienten positiv beeinflusst (Falanga und Zacharski, 2005).

NMH für 3 bis 6 Monate angewendet, sind wirksamer als Vitamin K-Antagonisten zur Sekundärprävention (Lyman et al., 2007). Mögliche Indikationen für die Langezeit-Anwendung von niedermolekularen Heparinen sind: Patienten, mit Blutverlusten oder aktiven Gastrointestinalen Ulcera, Patienten über 80 Jahre und solche, die eine sehr instabile INR zeigen (Kher and Samama, 2005).

Die Behandlung mit NMH sollte zumindest für den Zeitraum von 6 Monaten angewendet werden (Lyman et al., 2007, Lee et al., CLOT 2003). „Undefiniertes“ Fortfahren der Therapie ist für Krebspatienten mit Metastasen angezeigt, da diese weiterhin einen Risikofaktor für wiederkehrende VTE darstellen (Lee, 2004).

Antikoagulantien sind jedoch nicht geeignet um das Überleben von Krebspatienten zu erhöhen (Lyman et al., 2007). Auch in der CLOT-Studie kam es nicht zu einer signifikanten Erhöhung der Überlebensrate in der Dalteparin-Gruppe (Lee et al., CLOT 2003).

	<i>Arzneistoff</i>	<i>Dosis - mittleres/hohes Risiko</i>
<i>Prophylaxe</i>	Unfraktioniertes Heparin	5000 U, alle 8 Stunden
	Dalteparin	2000 U/5000 U, täglich
	Enoxaparin	20 mg/40 mg, täglich
	Nadroparin	2850/5700 U, täglich
	Certoparin	3000 U, täglich
	Fondaparinux	2,5 mg, täglich
<i>Behandlung</i>	Dalteparin	200 U/kg, täglich
	Enoxaparin	1,5 mg/kg, täglich
	Tinzaparin	175 U/kg, täglich
	Fondaparinux	5 mg bei 50-100 kg, täglich

Tab. 4: *Prophylaxe und Behandlung von thromboembolischen Ereignissen in Krebspatienten
(Lyman et al., 2007 und Pabinger et al., 2007)*

2. Fragestellung und Methoden

2.1. Fragestellung

Krebspatienten haben mit unterschiedlicher Intensität, je nach Lage des Primärtumors, oft ein erhöhtes Thromboserisiko. Maligne Erkrankungen sind in der Lage Venenthrombosen und Lungenembolien auszulösen. Eine Prophylaxe umfasst die Anwendung von niedermolekularen Heparinen. Die gewöhnliche Therapie schließt die Behandlung mit niedermolekularen Heparinen, gefolgt von einer Langzeitanwendung mit Vitamin K-Antagonisten ein. Die Anwendung von Vitamin K-Antagonisten bei Patienten mit malignen Erkrankungen hat sich nicht nur aufgrund der Interaktionen mit anderen Arzneistoffen, sondern auch wegen der intermittierenden operativen Eingriffe, dem veränderlichen Ernährungszustand und dem häufigen Erbrechen als problematisch dargestellt. Wohingegen die Behandlung mit niedermolekularen Heparinen mit einer hohen Compliance der Patienten einherging (Deitcher et al., 2006).

Aufgrund dieser Fakten ergab sich die Fragestellung die thromboembolischen Ereignisse bei Krebspatienten in Österreich zu erläutern, hinsichtlich der Prävention und der Therapie die Medikation näher zu betrachten. Dies alles mit der Zielsetzung diese Aspekte herauszuarbeiten, die auftretenden Interaktionen festzustellen, um dadurch eine effektive und sichere Behandlung der betroffenen Patienten sicherstellen zu können.

2.2. Methoden

2.2.1. Literatursuche

Am Anfang der Diplomarbeit wurde eine Literaturrecherche zu dem Thema Hämostase und thromboembolische Ereignisse (Physiologie, Pathologie) bei Krebspatienten durchgeführt. Näher recherchiert wurden die Therapiemöglichkeiten solcher Ereignisse bei Patienten mit malignen Erkrankungen (Interaktionen, mögliche Therapieverbesserungen, aktuelle Studienlage etc.).

Für die Literaturrecherche wurden Online-Datenbanken verwendet (Medline, Drug and Pharmacology und Cochrane Library) sowie öffentliche Bibliotheken (Universitätsbibliothek der Medizinischen Universität Wien) und im Internet frei verfügbare Publikationen, insbesondere von Fachgesellschaften.

2.2.2. Datenerhebung

Der praktische Teil dieser Diplomarbeit wurde in einem öffentlichen Spital der Stadt Wien durchgeführt. In einem Zeitraum von 15 Wochen (Februar bis 26 Mai) wurden sowohl stationäre, als auch tagstationäre Patienten erfasst.

2.2.3. Erfassung und Auswertung der Daten

Für die Datenerhebung wurde eine Microsoft Access Datenbank eingesetzt. Sowohl die gesamte Aufnahmemedikation, als auch die Medikation der Patienten während ihres stationären Aufenthaltes und ihre Entlassungsmedikation wurden in dieser Datenbank aufgenommen, wobei jedes einzelne Medikament in der entsprechenden Stärke, Dosierung und Frequenz erfasst wurde. Zusätzlich wurde eine Arzneimittelanamnese durchgeführt, welche speziell gekennzeichnet wurde. Als die Entlassungsmedikation wurde die am Entlassungstag erhobene Medikation definiert.

Die Patienten auf der Tagstation wurden mittels persönlichen Gesprächen über ihre derzeitige Medikation befragt, ihre stationäre Medikation wurde in uns verfügbaren Krankenakten nachgelesen, wobei alle diese Medikamente in der gleichen Datenbank erfasst wurden.

Die statistische Auswertung mittels in MS Access formulierter Abfragen, erfolgte nach folgenden Aspekten

- a.) Anzahl der Medikamente bei der Aufnahme und bei der Entlassung pro Patient
- b.) Häufigkeit von Arzneistoffgruppen analysiert nach Indikationsgruppen
- c.) Wie viele Patienten erhalten eine prophylaktische Dosierung von niedermolekularen Heparinen?
- d.) Wie viele Patienten erhalten eine therapeutische Dosierung von niedermolekularen Heparinen?
- e.) Wie oft und welche Interaktionen treten mit Vitamin K-Antagonisten und mit niedermolekularen Heparinen auf?

3. Ergebnisse

3.1. Analyse der Medikation der Patienten

In diesem Kapitel wird die Medikation der Patienten jeweils bei der Aufnahme und bei der Entlassung analysiert, wobei für die Auswertung auf die Microsoft Access Datenbank zurückgegriffen wurde.

3.1.1. Analyse der Anzahl an verschriebenen Medikamenten pro Patient

(Aufnahme vs. Entlassung)

In den folgenden Tabellen ist die Auswertung der Medikation zu sehen

- 1.) nach der Anzahl der verordneten Medikamente pro Patient bei der Aufnahme und bei der Entlassung (Tab. 5)
- 2.) Differenz der Anzahl an verordneten Medikamenten bei der Aufnahme und bei der Entlassung (Tab. 6)

3.1.1.1. Anzahl der verordneten Medikamente pro Patient

<i>Medikamentenanzahl</i>	<i>Aufnahme</i>			<i>Entlassung</i>		
	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent</i>	<i>Gesamt</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent</i>	<i>Gesamt</i>
0	14	7,3%	14	0	0%	0
1	24	12,4%	24	6	3,1%	6
2	24	12,4%	48	11	5,7%	22
3	17	8,8%	51	14	7,3%	42
4	25	12,9%	100	19	9,8%	76
5	15	7,8%	75	18	9,3%	90
6	19	9,8%	114	28	14,5%	168
7	16	8,3%	112	25	12,9%	175
8	6	3,1%	48	19	9,8%	152
9	13	6,7%	117	13	6,7%	117
10	8	4,1%	80	11	5,7%	110
11	3	1,5%	33	6	3,1%	66
12	2	1,0%	24	9	4,7%	108
13	2	1,0%	26	7	3,6%	91

14	2	1,0%	28	3	1,5%	42
15	2	1,0%	30	3	1,5%	45
16	0	0%	0	0	0%	0
17	0	0%	0	0	0%	0
18	1	0,5%	18	0	0%	0
19	0	0%	0	1	0,5%	19
Gesamt	193	100,0%	942	193	100,0%	1329

Tab. 5: Anzahl der Medikamente pro Patient: Häufigkeit (Aufnahme vs. Entlassung)

Tabelle 5 beschreibt eine Häufigkeitsanalyse der verordneten Medikamente bei der Aufnahme sowie bei der Entlassung. Es wurden lediglich die stationären Patienten in dieser Häufigkeitsanalyse berücksichtigt. Die durchschnittliche Gesamtanzahl der verschriebenen Medikamente pro Patient ist bei der Entlassung höher als bei der Aufnahme.

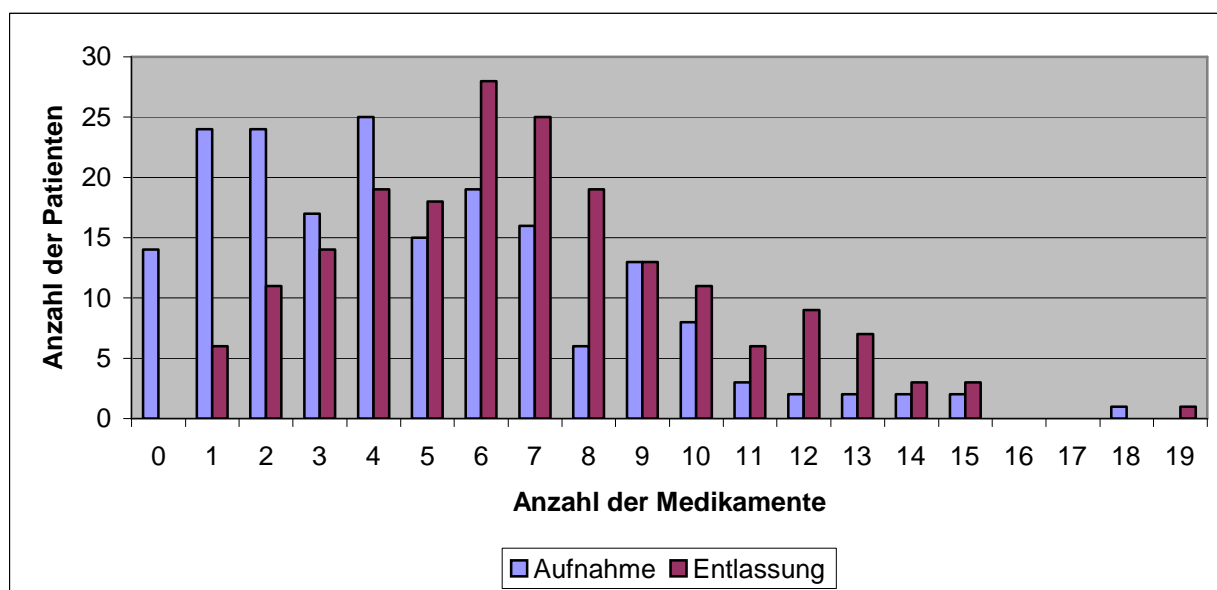


Abb. 3: Anzahl der Medikamente pro Patient: Häufigkeit (Aufnahme vs. Entlassung)

In der Abbildung 3 wurde die Anzahl der verordneten Medikamente bei der Aufnahme und bei der Entlassung in Relation zur Patientenanzahl graphisch dargestellt.

3.1.1.2. Anzahl der verordneten Medikamente pro Patient - Differenz

<i>Medikamentenanzahl - Differenz</i>	Patienten	
	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent</i>
-9	1	0,5%
-8	0	0%
-7	0	0%
-6	0	0%
-5	2	1,0%
-4	1	0,5%
-3	2	1,0%
-2	13	6,7%
-1	14	7,3%
0	21	10,9%
1	23	11,9%
2	33	17,1%
3	23	11,9%
4	26	13,5%
5	12	6,2%
6	12	6,2%
7	5	2,6%
8	4	2,1%
9	1	0,5%

Tab. 6: *Anzahl der Medikamente: Häufigkeit - Differenz zw. Aufnahme vs. Entlassung*

In Tabelle 6 wird die Häufigkeit der Differenz der Anzahl der Medikation bei der Entlassung gegenüber der Medikation bei der Aufnahme analysiert.

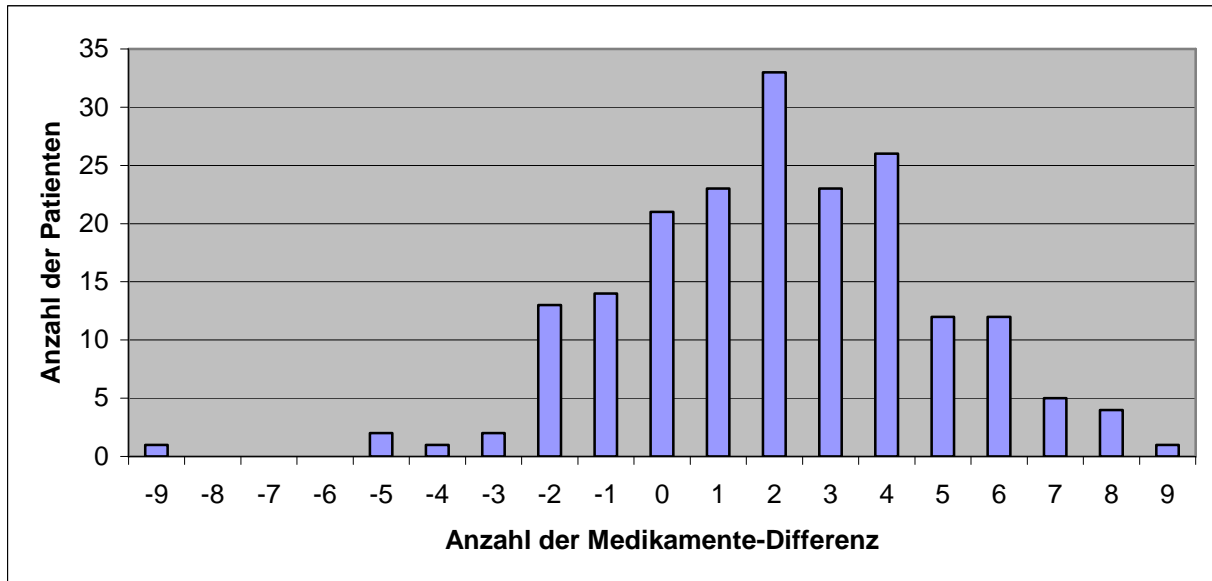


Abb. 4: Anzahl der Medikamente pro Patient: Häufigkeit – Differenz zw. Aufnahme vs. Entlassung

Abbildung 4 ist eine graphische Darstellung der Häufigkeit der Differenz der verschriebenen Medikamente (Aufnahme vs. Entlassung) pro Patient.

3.1.2. Analyse der Medikation nach Indikationsgruppen

In der folgenden Tabelle (Tab.7) ist die Auswertung der Medikations-Datenbank nach Indikationsgruppen basierend auf der Ebene 3 und 4 des ATC-Codes zu sehen. Ebene 3 steht für die therapeutische/pharmakologische Untergruppe und Ebene 4 umfasst die chemische/therapeutische/pharmakologische Untergruppe. Auch hier wurden nur die Patienten in die Analyse miteinbezogen, die stationär behandelt wurden, nicht jedoch die Patienten der Tagstation.

3. Ergebnisse

<i>ATC Indikation</i>	<i>ATC Indikation Text</i>	<i>Anzahl Medikamente Aufnahme</i>	<i>Anzahl Medikamente Entlassung</i>
A01A	STOMATOLOGIKA	3	4
A01AB	Antiinfektiva und Antiseptika zur oralen Lokalbehandlung	2	2
A01AD	Andere Mittel zur oralen Lokalbehandlung	1	2
A02B	MITTEL BEI PEPTISCHEM ULKUS UND GASTRÖSOPHAGEALER REFLUXKRANKHEIT	113	157
A02BA	Histamin-H ₂ -Rezeptorenantagonisten	3	2
A02BC	Protonenpumpenhemmer	108	145
A02BX	Andere Mittel bei peptischem Ulkus und gaströsophagealer Refluxkrankheit	2	10
A03A	MITTEL BEI FUNKTIONELLEN STÖRUNGEN DES DARMS		2
A03AX	Andere Mittel bei funktionellen Störungen des Darms		2
A03B	BELLADONNA UND DERIVATE, REIN		1
A03BB	Belladonna-Alkaloide, halbsynthetisch, quartäre Ammonium-Verbindungen		1
A03D	SPASMOLYTIKA IN KOMBINATION MIT ANALGETIKA	1	
A03DB	Belladonna und Derivate in Kombination mit Analgetika	1	
A03F	PROKINETIKA	24	79
A03FA	Prokinetika	24	79
A04A	ANTIEMETIKA UND MITTEL GEGEN ÜBELKEIT	11	78
A04AA	Serotonin-5HT ₃ -Antagonisten	11	68
A04AD	Andere Antiemetika		10
A05A	GALLEN THERAPIE	1	
A05AX	Andere Mittel zur Gallentherapie	1	
A05B	LEBERTHERAPIE, LIPOTROPE SUBSTANZEN	1	2
A05BA	Lebertherapie	1	2

3.Ergebnisse

A06A	LAXANTIEN	13	27
A06AB	Kontaktlaxantien	4	6
A06AD	Osmotisch wirkende Laxantien	9	21
A07A	INTESTINALE ANTIINFEKTIVA	1	6
A07AA	Antibiotika	1	6
A07D	MOTILITÄTSCHEMMER	3	1
A07DA	Motilitätshemmer	3	1
A07F	MIKROBIELLE ANTIDIARRHOIKA	1	
A07FA	Mikrobielle Antidiarrhoika	1	
A09A	DIGESTIVA, INKL. ENZYME	7	6
A09AA	Enzym-haltige Zubereitungen	7	6
A10A	INSULINE UND ANALOGA	8	9
A10AB	Insuline und Analoga zur Injektion, schnell wirkend	2	1
A10AC	Insuline und Analoga zur Injektion, intermediär wirkend	1	2
A10AD	Insuline u.Analoga zur Injektion, intermediär wirkend kombiniert mit schnell wirkend	4	5
A10AE	Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend	1	1
A10B	ORALE ANTIDIABETIKA, EXKL. INSULINE	18	17
A10BA	Biguanide	6	6
A10BB	Sulfonylharnstoff-Derivate	9	9
A10BG	Thiazolidione	1	
A10BX	Andere Antidiabetika, exkl. Insuline	2	2
A11C	VITAMIN A UND D, INKL. DEREN KOMBINATIONEN	1	2
A11CC	Vitamin D und Analoga	1	2
A11D	VITAMIN-B1, REIN UND IN KOMBINATION MIT VITAMIN-B6 UND VITAMIN-B12	2	2

3. Ergebnisse

A11DB	Vitamin-B1 in Kombination mit Vitamin-B6 und/oder Vitamin-B12	2	2
A12A	CALCIUM	9	9
A12AA	Calcium	1	
A12AX	Calcium, Kombinationen mit anderen Mitteln	8	9
A12B	KALIUM	4	6
A12BA	Kalium	4	6
A12C	ANDERE MINERALSTOFFE	7	5
A12CC	Magnesium	6	5
A12CE	Selen	1	
B01A	ANTITHROMBOTISCHE MITTEL	61	61
B01AA	Vitamin-K-Antagonisten	12	10
B01AB	HeparinGruppe	19	27
B01AC	Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin	30	24
B02B	VITAMIN K UND ANDERE HÄMOSTATIKA		2
B02BA	Vitamin K		2
B03A	EISEN-HALTIGE ZUBEREITUNGEN	7	7
B03AA	Eisen zweiwertig, orale Zubereitungen	3	3
B03AC	Eisen dreiwertig, parenterale Zubereitungen		1
B03AD	Eisen in Kombination mit Folsäure	1	2
B03AE	Eisen in anderen Kombinationen	3	1
B03B	VITAMIN-B12 UND FOLSÄURE	2	4
B03BA	Vitamin-B12 (Cyanocobalamin und Analoga)		1
B03BB	Folsäure und Derivate	2	3
B03X	ANDERE ANTIANÄMIKA	18	40

3. Ergebnisse

B03XA	Andere Antianämika	18	40
B05B	I.V.-LÖSUNGEN	2	4
B05BA	Lösungen zur parenteralen Ernährung	2	2
B05BB	Lösungen mit Wirkung auf den Elektrolythaushalt		2
B05X	ADDITIVA ZU I.V.-LÖSUNGEN		2
B05XA	Elektrolytlösungen		2
C01A	HERZGLYKOSIDE	8	11
C01AA	Digitalisglykoside	8	11
C01B	ANTIARRHYTHMIKA, KLASSE I UND III	4	4
C01BC	Antiarrhythmika, Klasse IC	1	1
C01BD	Antiarrhythmika, Klasse III	3	3
C01C	KARDIOSTIMULANZIEN, EXKL. HERZGLYKOSIDE	1	1
C01CA	Adrenerge und dopaminerge Mittel	1	1
C01D	BEI HERZERKRANKUNGEN EINGESetzte VASODILATOREN	10	8
C01DA	Organische Nitrate	3	2
C01DX	Andere bei Herzerkrankungen eingesetzte Vasodilatoren	7	6
C01E	ANDERE HERZMITTEL		1
C01EA	Prostaglandine		1
C02A	ANTIADRENERGE MITTEL, ZENTRAL WIRKEND	2	1
C02AC	Imidazolin-Rezeptoragonisten	2	1
C02C	ANTIADRENERGE MITTEL, PERIPHER WIRKEND	4	5
C02CA	Alpha-Adrenorezeptor-Antagonisten	4	5
C03B	LOW-CEILING-DIURETIKA, EXKL. THIAZIDE	3	9
C03BA	Sulfonamide, rein	3	9

3. Ergebnisse

C03C	HIGH-CEILING-DIURETIKA	19	23
C03CA	Sulfonamide, rein	19	23
C03D	KALIUM SPARENDE DIURETIKA	3	4
C03DA	Aldosteron-Antagonisten	3	4
C03E	DIURETIKA UND KALIUM SPARENDE MITTEL IN KOMBINATION	11	15
C03EA	Low-ceiling-Diuretika und Kalium sparende Mittel	7	12
C03EB	High-ceiling-Diuretika und Kalium sparende Diuretika	4	3
C04A	PERIPHERE VASODILATATOREN	3	1
C04AE	Mutterkorn-Alkaloide	2	1
C04AX	Andere periphere Vasodilatoren	1	
C05A	MITTEL ZUR BEHANDLUNG VON HÄMORRHOIDEN UND ANALFISSUREN	2	2
C05AX	Andere Mittel zur Behandlung von Hämorrhoiden und Analfissuren zur topischen Anwendung	2	2
C05C	KAPILLARSTABILISIERENDE MITTEL	7	8
C05CA	Bioflavonoide	3	3
C05CX	Andere kapillarstabilisierende Mittel	4	5
C07A	BETA-ADRENOREZEPTOR-ANTAGONISTEN	40	41
C07AA	Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, nichtselektiv	1	
C07AB	Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, selektiv	32	31
C07AG	Alpha- und Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten	7	10
C07B	BETA-ADRENOREZEPTOR-ANTAGONISTEN UND THIAZIDE	3	3
C07BB	Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, selektiv und Thiazide	2	2
C07BG	Alpha- und Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten und Thiazide	1	1
C07C	BETA-ADRENOREZEPTOR-ANTAGONISTEN UND ANDERE DIURETIKA	1	
C07CB	Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, selektiv, und andere Diuretika	1	

3. Ergebnisse

C07F	BETA-ADRENOREZEPTOR-ANTAGONISTEN UND ANDERE ANTIHYPERTONIKA	1	1
C07FB	Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, selektiv und andere Antihypertonika	1	1
C08C	SELEKTIVE CALCIUMKANALBLOCKER MIT VORWIEGENDER GEFÄSSWIRKUNG	15	12
C08CA	Dihydropyridin-Derivate	15	12
C08D	SELEKTIVE CALCIUMKANALBLOCKER MIT DIREKTER HERZWIRKUNG	8	7
C08DA	Penylalkylamin-Derivate	5	4
C08DB	Benzothiazepin-Derivate	3	3
C09A	ACE-HEMMER, REIN	25	41
C09AA	ACE-HEMMER, REIN	25	41
C09B	ACE-HEMMER, KOMBINATIONEN	30	26
C09BA	ACE-Hemmer und Diuretika	29	25
C09BB	ACE-Hemmer und Calciumkanalblocker	1	1
C09C	ANGIOTENSIN-II-ANTAGONISTEN, REIN	4	6
C09CA	Angiotensin-II-Antagonisten, rein	4	6
C09D	ANGIOTENSIN-II-ANTAGONISTEN, KOMBINATIONEN	7	7
C09DA	Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika	7	7
C10A	MITTEL, DIE DEN LIPIDSTOFFWECHSEL BEEINFLUSSEN, REIN	15	12
C10AA	HMG-CoA-Reduktasehemmer	15	12
C10B	MITTEL, DIE DEN LIPIDSTOFFWECHSEL BEEINFLUSSEN, KOMBINATIONEN	1	1
C10BA	HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffw. beeinflussen	1	1
D02A	EMMOLENTIA UND HAUTSCHUTZMITTEL		1
D02AE	Harnstoff-haltige Mittel		1
D03A	Wundbehandlungsmittel	1	
D03AX	Andere Wundbehandlungsmittel	1	

3. Ergebnisse

D06B	CHEMOTHERAPEUTIKA ZUR TOPISCHEN ANWENDUNG		1
D06BA	Sulfonamide		1
D07A	CORTICOSTEROIDE, REIN	1	2
D07AC	Corticosteroide, stark wirksam (Gruppe III)	1	2
D07C	CORTICOSTEROIDE, KOMBINATIONEN MIT ANTIBIOTIKA		1
D07CC	Corticosteroide, stark wirksam, Kombinationen mit Antibiotika		1
D10A	AKNEMITTEL ZUR TOPISCHEN ANWENDUNG	1	1
D10AD	Retinoide zur topischen Anwendung bei Akne	1	1
G03A	HORMONELLE KONTRAZEPTIVA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG		1
G03AA	Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen		1
G03B	ANDROGENE	1	1
G03BA	3-Oxoandrogen-4-Derivate	1	1
G03C	ESTROGENE	1	
G03CA	Natürliche und halbsynthetische Estrogene, rein	1	
G04B	ANDERE UROLOGIKA, INKL. SPASMOLYTIKA	7	7
G04BD	Urologische Spasmolytika	6	6
G04BX	Andere Urologika	1	1
G04C	MITTEL BEI BENIGNER PROSTATAHYPERPLASIE	11	9
G04CA	Alpha-Adrenorezeptor-Antagonisten	6	6
G04CB	Testosteron-5-alpha Reduktasehemmer	1	1
G04CX	Andere Mittel bei benigner Prostat hyperplasie	4	2
H01C	HYPOTHALAMUSHORMONE		1
H01CB	Anti-Wachstumshormone		1
H02A	CORTICOSTEROIDE ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG, REIN	10	25

3. Ergebnisse

H02AA	Mineralocorticoide	1	
H02AB	Glucocorticoide	9	25
H03A	SCHILDDRÜSENPRÄPARATE	17	20
H03AA	Schilddrüsenhormone	17	20
H03B	THYREOSTATIKA	3	4
H03BB	Schwefel-haltige Imidazol-Derivate	2	3
H03BC	Perchlorate	1	1
J01C	BETALACTAM-ANTIBIOTIKA, PENICILLINE	8	3
J01CR	Kombinationen von Penicillinen, inkl. Beta-Lactamase-Inhibitoren	8	3
J01D	ANDERE BETA-LACTAM-ANTIBIOTIKA	3	
J01DC	Cephalosporine der 2. Generation	2	
J01DH	Carbapeneme	1	
J01E	SULFONAMIDE UND TRIMETHOPRIM		2
J01EA	Trimethoprim und Derivate		2
J01F	MAKROLIDE, LINCOSAMIDE UND STREPTOGRAMINE	4	2
J01FA	Makrolide	3	1
J01FF	Lincosamide	1	1
J01M	CHINOLONE	5	8
J01MA	Fluorchinolone	5	8
J01X	ANDERE ANTIBIOTIKA	2	1
J01XX	Andere Antibiotika	2	1
J02A	Antimykotika zur systemischen Anwendung	2	8
J02AC	Triazol-Derivate	2	8
J05A	DIREKT WIRKENDE ANTIVIRALE MITTEL		1

3. Ergebnisse

J05AB	Nukleoside und Nukleotide, exkl. Inhibitoren der Reversen Transkriptase		1
L01B	ANTIMETABOLITE	3	21
L01BC	Pyrimidin-Analoga	3	21
L01X	ANDERE ANTINEOPLASTISCHE MITTEL	6	8
L01XE	Proteinkinase Inhibitoren	5	7
L02A	HORMONE UND VERWANDTE MITTEL	3	7
L02AE	Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga	3	7
L02B	HORMONANTAGONISTEN UND VERWANDTE STOFFE	4	4
L02BA	Antiestrogene	1	1
L02BB	Antiandrogene	1	1
L02BG	Enzym-Inhibitoren	2	2
L03A	IMMUNSTIMULANZIEN	7	32
L03AA	Koloniestimulierende Faktoren	5	30
L03AB	Interferone	2	2
L04A	IMMUNSUPPRESSIVA	1	2
L04AX	Andere Immunsuppressiva	1	2
M01A	NICHTSTEROIDALE ANTIPHLOGISTIKA UND ANTIRHEUMATIKA	34	44
M01AB	Essigsäure-Derivate und verwandte Substanzen	11	8
M01AC	Oxicame	6	4
M01AE	Propionsäure-Derivate	13	24
M01AG	Fenamate	4	8
M03B	MUSKELRELAXANTIEN, ZENTRAL WIRKENDE MITTEL	3	2
M03BC	Ether, chemisch den Antihistaminika verwandt	1	
M03BX	Andere zentral wirkende Mittel	2	2

3. Ergebnisse

M04A	GICHTMITTEL	11	13
M04AA	Urikostatika	10	12
M04AB	Urikosurika	1	1
M05B	MITTEL MIT EINFLUSS AUF DIE KNOCHENSTRUKTUR UND DIE MINERALISATION	4	3
M05BA	Bisphosphonate	4	3
N01B	LOKALANÄSTHETIKA		1
N01BB	Amide		1
N02A	OPIOIDE	44	71
N02AA	Natürliche Opium-Alkaloide	13	28
N02AB	Phenylpiperidin-Derivate	19	28
N02AE	Oripavin-Derivate	1	1
N02AX	Andere Opioide	11	14
N02B	ANDERE ANALGETIKA UND ANTIPYRETIKA	25	48
N02BB	Pyrazolone	23	43
N02BE	Anilide	2	5
N03A	ANTIPILEPTIKA	19	25
N03AB	Hydantoin-Derivate	1	1
N03AE	Benzodiazepin-Derivate	1	2
N03AF	Carboxamid-Derivate	2	2
N03AG	Fettsäure-Derivate	4	5
N03AX	Andere Antiepileptika	11	15
N04A	ANTICHOLINERGIKA	1	1
N04AA	Tertiäre Amine	1	1
N04B	DOPAMINERGE MITTEL	2	2

3. Ergebnisse

N04BA	Dopa und Dopa-Derivate	1	1
N04BC	Dopamin-Agonisten	1	1
N05A	ANTIPSYCHOTIKA	8	10
N05AD	Butyrophenon-Derivate		2
N05AF	Thioxanthen-Derivate		1
N05AH	Diazepine, Oxazepine und Thiazepine	4	5
N05AX	Andere Antipsychotika	4	2
N05B	ANXIOLYTIKA	12	12
N05BA	Benzodiazepin-Derivate	12	12
N05C	HYPNOTIKA UND SEDATIVA	16	24
N05CD	Benzodiazepin-Derivate	12	20
N05CF	Benzodiazepin-verwandte Mittel	3	4
N05CM	Andere Hypnotika und Sedativa	1	
N06A	ANTIDEPRESSIVA	44	48
N06AA	Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer	7	7
N06AB	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	21	22
N06AX	Andere Antidepressiva	16	19
N06C	PSYCHOLEPTIKA UND PSYCHOANALEPTIKA IN KOMBINATION	2	1
N06CA	Antidepressiva in Kombination mit Psycholeptika	2	1
N06D	ANTIDEMENTIVA	7	5
N06DX	Andere Antidementiva	7	5
N07A	PARASYMPATHOMIMETIKA	1	
N07AB	Cholinester	1	
N07B	MITTEL ZUR BEHANDLUNG VON SUCHTERKRANKUNGEN	1	1

3. Ergebnisse

N07BA	Mittel zur Behandlung der Nikotinabhängigkeit	1	1
N07C	ANTIVERTIGINOSA	1	1
N07CA	Antivertiginosa	1	1
P01A	MITTEL GEGEN AMÖBEN UND ANDERE PROTOZOEN-ERKRANKUNGEN	1	2
P01AB	Nitroimidazol-Derivate	1	2
R01A	DEKONGESTIVA UND ANDERE RHINOLOGIKA ZUR TOPISCHEN ANWENDUNG		4
R01AB	Sympathomimetika, Kombinationen exkl. Corticosteroide		2
R01AX	Andere Rhinologika		2
R02A	HALS- UND RACHENTHERAPEUTIKA		1
R02AA	ANTISEPTIKA		1
R03A	Inhalative Sympathomimetika	18	17
R03AC	Selektive Beta2-Adrenorezeptor-Agonisten	5	3
R03AK	Sympathomimetika und andere Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	13	14
R03B	ANDERE INHALATIVE MITTEL BEI OBSTRUKTIVEN ATEMWEGSERKRANKUNGEN	9	9
R03BA	Glucocorticoide	1	1
R03BB	Anticholinergika	8	8
R03C	SYMPATHOMIMETIKA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	1	
R03CC	Selektive Beta2-Adrenorezeptor-Agonisten	1	
R03D	ANDERE MITTEL BEI OBSTRUKTIVEN ATEMWEGSERKR. ZUR SYSTEMISCHEN ANW.	4	6
R03DA	Xanthine	4	6
R05C	EXPEKTORANZIEN, EXKL. KOMBINATIONEN MIT ANTITUSSIVA	5	12
R05CB	Mukolytika	5	12
R06A	ANTI-HISTAMINIKA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	1	3
R06AA	Aminoalkylether	1	2

3. Ergebnisse

R06AE	Piperazin-Derivate		1
S01E	GLAUKOMMITTEL UND MIOTIKA	5	4
S01EC	Carboanhydrasehemmer	1	1
S01ED	Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten	1	1
S01EE	Prostaglandinanaloga	3	2
S01X	ANDERE OPHTHALMIKA	2	1
S01XA	Andere Ophthalmika	2	1
V03A	ALLE ÜBRIGEN THERAPEUTISCHEN MITTEL	1	
V03AX	Andere therapeutische Mittel	1	
V07A	ALLE ÜBRIGEN NICHTTHERAPEUTISCHEN MITTEL		1
V07AT	Kosmetika		1

Tab. 7: Analyse der Medikation nach Indikationsgruppen basierend auf der Ebene 3 und 4 des ATC-Codes.

In der folgenden Abbildung (Abb. 5 und 6) ist die graphische Darstellung der zehn am häufigsten verordneten Indikationsgruppen zu sehen, sowohl bei der Aufnahme als auch bei der Entlassung.

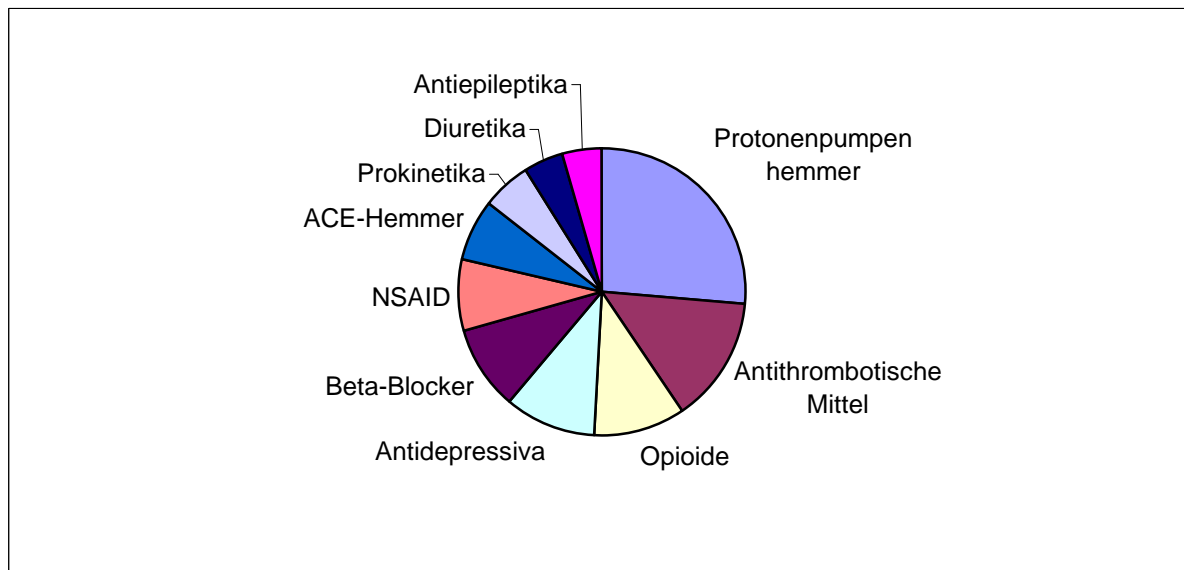


Abb.5: Medikation bei der Aufnahme: Häufigkeit

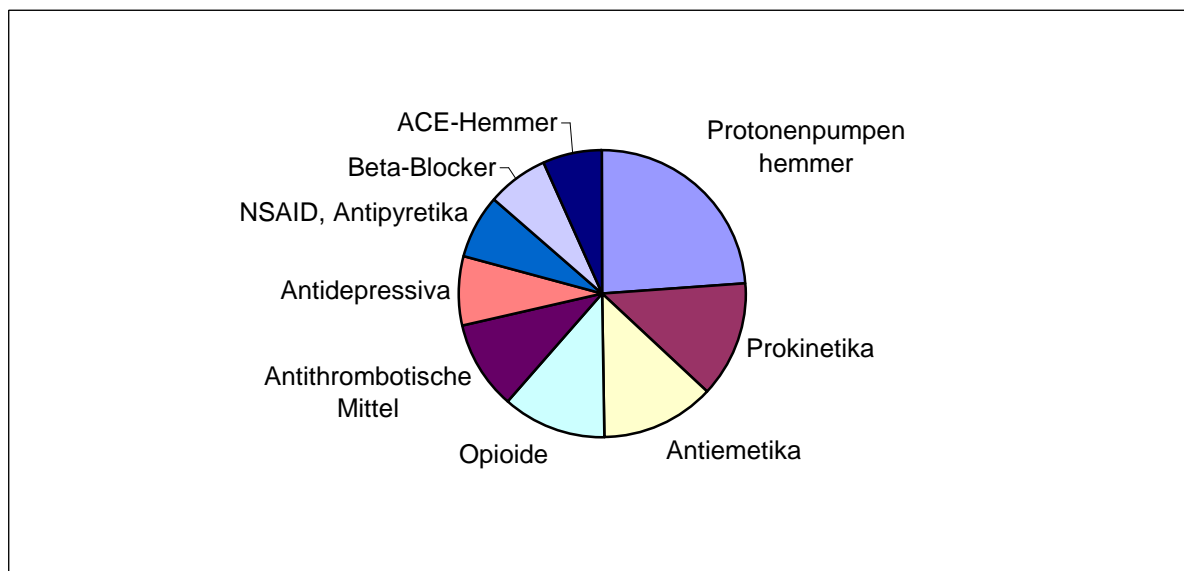


Abb.6: Medikation bei der Entlassung: Häufigkeit

3.2. Analyse der Hämostase beeinflussenden Medikamente

In diesem Kapitel wird die antithrombotische Medikation der Patienten analysiert. Näher betrachtet wird zuerst die Prophylaxemedikation der Patienten und zwar in einer graphischen Darstellung (Abb.7), danach erfolgt die nähere Betrachtung der prozentuellen Zusammensetzung der Medikation für die Vorbeugung thrombotischer Ereignisse. (Tab. 8) Enoxaparin 20 mg stellt eine Prophylaxemedikation für niedriges bzw. mittleres Risiko und Enoxaparin 40 mg für ein hohes Risiko dar. Die Medikation für die Therapie ist ebenfalls graphisch dargestellt und danach in Prozent wiedergegeben. (Abb.8 und Tab.9) Für die Auswertung wurde sowohl die Medikation der stationären als auch jene der tagstationären Patienten berücksichtigt.

3.2.1. Analyse der Medikation für die Prophylaxe

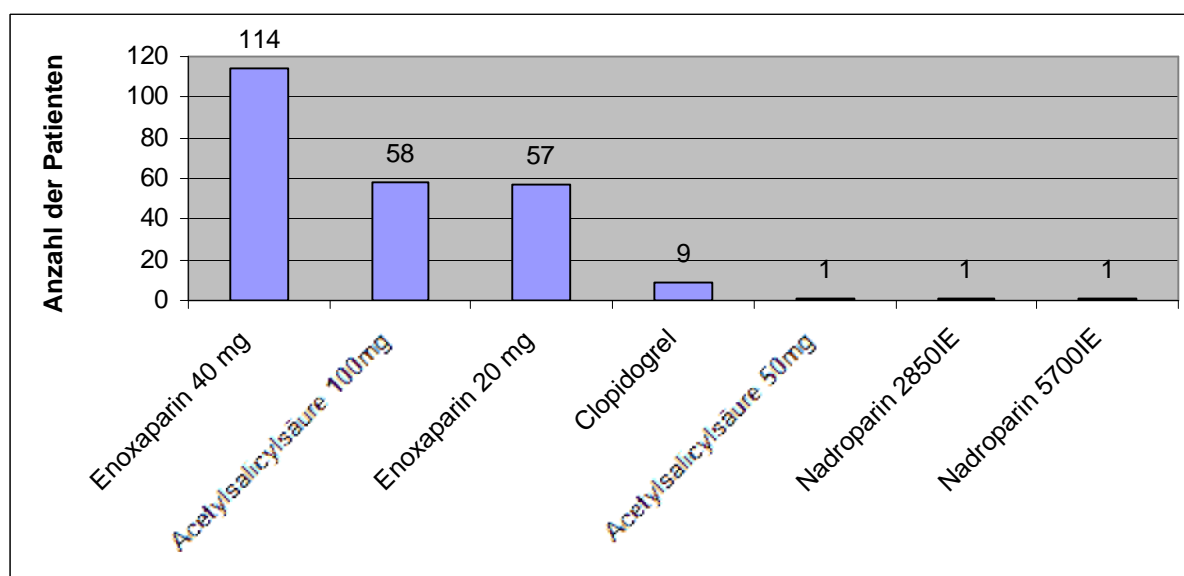


Abb. 7: Prophylaxemedikation

<i>Medikament</i>	<i>Patienten (n=345)</i>	<i>Prozent</i>
Enoxaparin 40 mg	114	33,04%
Acetylsalicylsäure 100mg	58	17,10%
Enoxaparin 20 mg	57	16,50%
Clopidogrel	9	2,60%
Acetylsalicylsäure 50mg	1	0,30%
Nadroparin 2850 IE	1	0,30%
Nadroparin 5700IE	1	0,30%

Tab.8: Prozentangabe der antithrombotischen Mittel für die Prophylaxe

3.2.2. Analyse der Medikation für die Therapie

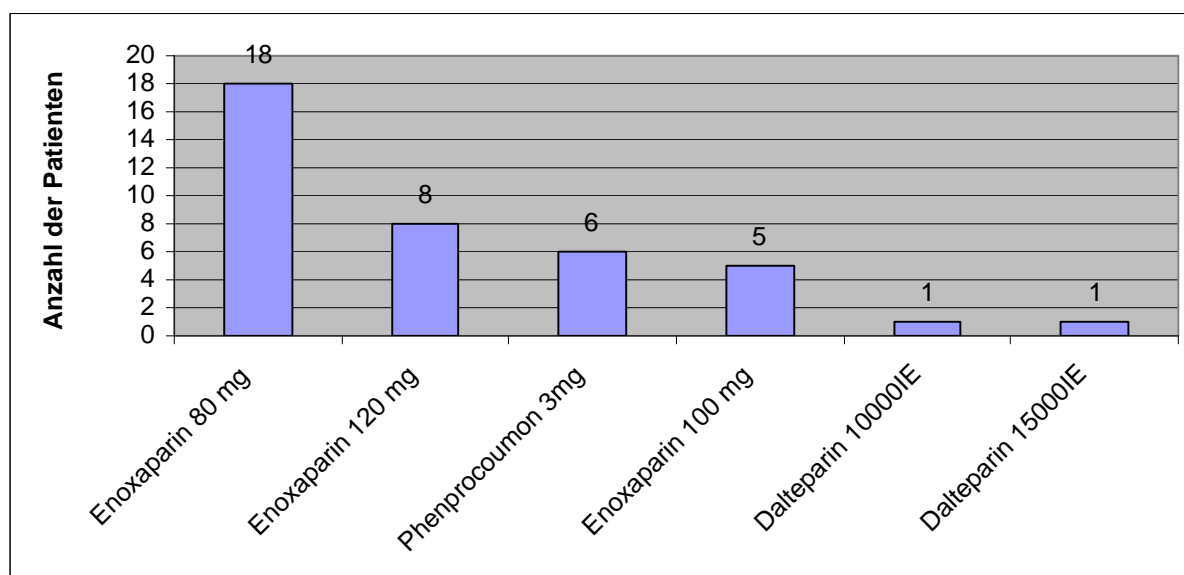


Abb. 8: Therapiemedikation

<i>Medikament</i>	<i>Patienten (n=345)</i>	<i>Prozent</i>
Enoxaparin 80 mg	18	5,22%
Enoxaparin 120 mg	8	2,30%
Phenprocoumon 3mg	6	1,70%
Enoxaparin 100 mg	5	1,40%
Dalteparin 10000IE	1	0,30%
Dalteparin 15000IE	1	0,30%

Tab. 9: Prozentangabe der antithrombotischen Therapie

Es sind rund 10 % der gesamten Patienten, die das niedermolekulare Heparin Enoxaparin zur antithrombotischen Therapie erhalten. Lediglich 1,7 % der Patienten erhalten Phenprocoumon. Diese hatten bereits thromboembolische Ereignisse, wie TVT oder Pulmonalembolien in der Vergangenheit und erhalten nun eine Langzeittherapie mit Phenprocoumon.

3.3. Analyse der Interaktionen

Im folgenden Kapitel wird die Medikation der Patienten bezüglich potentieller Interaktionen mit dem Vitamin K-Antagonisten Phenprocoumon (s. 3.3.1) analysiert. Auch die potentiellen Wechselwirkungen mit niedermolekularen Heparinen wurden näher betrachtet, wobei bei unseren Patienten hauptsächlich Enoxaparin eingesetzt wurde, was aber für die Analyse der Interaktionen keine Relevanz besitzt (s. 3.3.2).

Die Betrachtung der potentiellen Interaktion wurde so umgesetzt, dass jeweils angenommen wurde, dass die Antikoagulation bei allen Patienten entweder ausschliesslich mit Phenprocoumon oder mit NMH durchgeführt worden wäre.

3.3.1. Auswertung der Interaktionen mit Phenprocoumon

Die Medikationsdatenbank wurde bezüglich der Interaktionen mit Phenprocoumon mit den angegebenen Arzneistoffen (Tab.2) ausgewertet. Enoxaparin wurde durch Phenprocoumon im Auswertungsprogramm ausgetauscht, um die möglichen Wechselwirkungen festzustellen.

welche jeweils zu managen gewesen wären.

Da sich die Zusammensetzung der Medikation während des Aufenthaltes mitunter ändert, wurde bei der Präsentation der Auswertung in der folgenden Tabelle ein Bereich zwischen dem Tag mit den wenigsten und dem Tag mit den meisten potentiellen Interaktionen angegeben.

<i>Patient</i>	<i>Anzahl der Interaktionen in der Anamnese</i>	<i>Anzahl der Interaktionen während Aufenthalt</i>	<i>Anzahl der Interaktionen bei der Entlassung</i>
1	0	1-2	2
2	0	2-6	0
3	0	2-3	0
4	3	3-5	0
5	2	2-5	2
6	0	1-4	2
7	1	1-3	0

3. Ergebnisse

8	0	4	1
9	0	6-7	0
10	0	4	0
11	4	3-5	3
12	0	1-4	0
13	0	1-4	0
14	0	3-4	0
15	0	3	0
16	0	2-4	0
17	0	2-4	0
18	0	1-2	0
19	0	1-2	1
20	0	2	0
21	1	1-6	2
22	0	3	0
23	0	1	0
24	0	2-5	3
25	0	2-3	2
26	0	2-6	0
27	0	3-5	0
28	0	3	0
29	0	3-7	0
30	0	1-4	0
31	2	1-3	2
32	0	4-5	0
33	2	1-2	0
34	3	2-5	2
35	0	1-2	2
36	0	4-7	0
37	3	2-5	2
38	0	5-8	0
39	0	2-3	0
40	0	1-2	0
41	3	3-6	3
42	0	1-4	0
43	0	1-2	0
44	0	2-5	0
45	2	2-5	0
46	0	2-4	0
47	2	1-4	2
48	0	1	0
49	0	1-2	0

3. Ergebnisse

50	1	1-5	3
51	0	1-3	0
52	0	1-4	0
53	0	1-2	0
54	0	1-2	0
55	3	3-6	3
56	0	2-3	0
57	0	2-5	0
58	0	2-5	0
59	0	5-7	0
60	0	1-4	0
61	0	1-3	0
62	1	2-5	0
63	2	2-3	0
64	0	1-3	0
65	0	1	0
66	4	2-5	5
67	2	2-4	2
68	0	2-6	0
69	2	3-5	3
70	0	3-4	3
71	0	1-5	0
72	0	2	2
73	3	2-5	2
74	0	3-6	0
75	0	4-5	0
76	0	3-4	0
77	0	1-5	0
78	0	3-5	0
79	0	4-5	0
80	0	2-4	0
81	0	2-3	0
82	0	2-4	0
83	3	1-5	4
84	2	1-4	2
85	0	1-2	0
86	0	2-5	0
87	0	2-4	0
88	2	1-4	0
89	0	1-3	0
90	0	2-5	0
91	0	2-5	0

3. Ergebnisse

92	2	2-5	3
93	0	1-3	0
94	1	1-4	0
95	0	3-4	0
96	3	1-4	2
97	0	1-3	2
98	0	3-4	0
99	0	2-3	0
100	0	2-5	0
101	0	2-4	2
102	0	1	0
103	2	1-2	2
104	0	2-4	0
105	0	1-4	0
106	0	1-6	2
107	0	1-3	0
108	3	2-3	3
109	0	3-4	0
110	0	1-6	0
111	0	1	0
112	0	4-5	0
113	0	4-5	0
114	0	1-2	0
115	0	1-5	4
116	3	3-6	5
117	1	1-4	2
118	0	1-5	2
119	5	1-6	2
120	0	1-2	0
121	0	2-5	2
122	0	3	3
123	1	1	0
124	0	1-2	2
125	0	5	0
126	0	2-5	2
127	0	3-7	4
128	0	1-4	0
129	0	1-2	0
130	0	2-4	0
131	0	2-3	0
132	0	1-5	0
133	0	2-3	0

3. Ergebnisse

134	0	1-3	0
135	0	2-4	0
136	2	2-3	3
137	3	3	3
138	0	2-3	0
139	0	2-3	0
140	0	3-4	0
141	3	3-6	4
142	0	1-4	0
143	1	1-4	0
144	0	1-4	0
145	0	2-3	0
146	0	1	0
147	0	3-4	0
148	0	3-6	4
149	0	3-6	0
150	1	1	1
151	0	3-4	0
152	0	1	1
153	0	1-3	0
154	1	1	0
155	1	1	0
156	0	1	1
Durchschnitt	0,55	1,6-3,9	0,78

Tab. 10: Anzahl der Interaktionen mit Phenprocoumon

Während des Krankenhausaufenthaltes kommt es im Durchschnitt zu 2 bis maximal 4 Interaktionen bei gleichzeitiger Anwendung von Phenprocoumon mit anderen Medikamenten.

Im folgenden sind die graphische Darstellung und die Prozentangabe (s. Abb. 9 und Tab.11) der am häufigsten vorkommenden Interaktionen mit Phenprocoumon zu sehen.

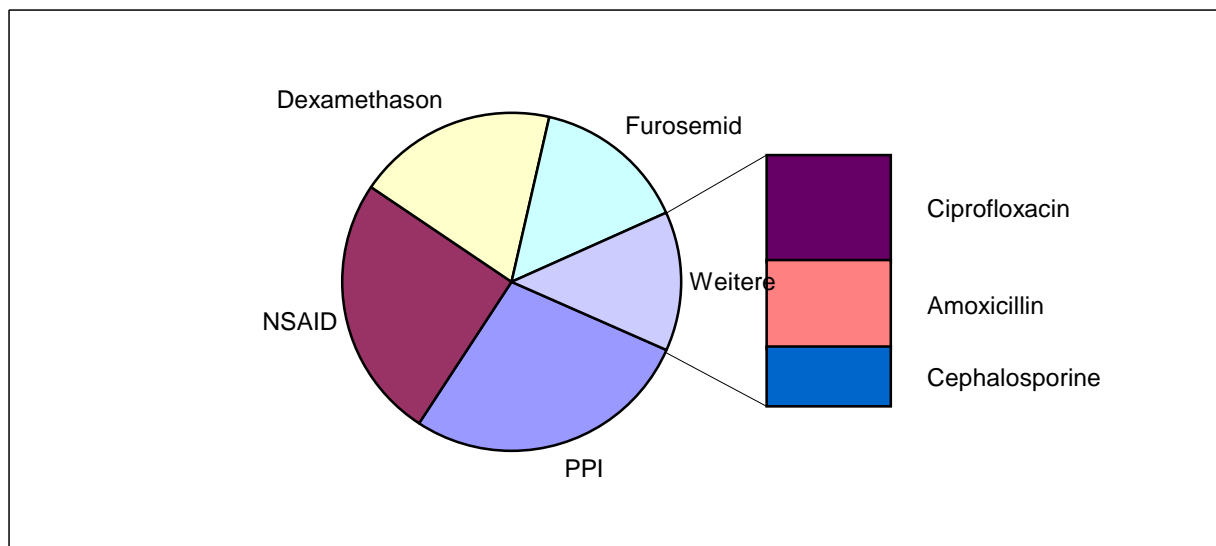


Abb.9: am häufigsten vorkommende Interaktionen mit Phenprocoumon

Arzneistoff	Anzahl der Interaktionen (n=156)	Prozent
PPI	145	92,9 %
Esomeprazol	90	
Pantoprazol	55	
NSAID	133	85,3 %
Diclofenac	74	
Acetylsalicylsäure	25	
Naproxen	25	
Ketoprofen	9	
Dexamethason	101	64,7 %
Furosemid	78	50 %
Antibiotika	70	44,9 %
Ciprofloxacin	30	
Amoxicillin	24	
Cephalosporine	16	

Tab. 11: Anzahl und Prozentangabe der am häufigsten vorkommenden Interaktionen mit Phenprocoumon

Aus der Grafik und der Tabelle ist ersichtlich, dass Protonenpumpenhemmer mit 92,9 % sowie nicht-steroidale Antiphlogistika mit 85,3 % zu den am häufigsten vorkommenden Interaktionspartnern von Phenprocoumon zählen. Weitere Wechselwirkungen finden mit dem

Glucocorticoid Dexamethason, mit dem Schleifendiuretikum Furosemid und mit Antibiotika statt.

3.3.2. Auswertung der Interaktionen mit Enoxaparin

Die Medikations-Datenbank wurde hinsichtlich der Interaktionen von Enoxaparin mit den folgenden Wirkstoffen (s. Tab.3) evaluiert. Die Medikation mit Phenprocoumon oder mit einem anderen niedermolekularen Heparinen wurde im Auswertungsprogramm durch Enoxaparin ersetzt, um die theoretischen Wechselwirkungen herauszufinden. Die Ergebnisse dieses Interaktionsscreenings sind in den folgenden Tabellen (Tab.12 und 13) dargestellt.

Auch hier wurde, da sich die Zusammensetzung der Medikation während des Aufenthaltes mitunter ändert, bei der Präsentation der Auswertung in der folgenden Tabelle eine Bereich zwischen dem Tag mit den wenigsten und dem Tag mit den meisten potentiellen Interaktionen angegeben.

<i>Patient</i>	<i>Anzahl der Interaktionen in der Anamnese</i>	<i>Anzahl der Interaktionen während Aufenthalt</i>	<i>Anzahl der Interaktionen bei der Entlassung</i>
1	0	1	1
2	0	1	0
3	1	1-2	0
4	0	1-2	0
5	0	1	0
6	0	2	0
7	0	1	0
8	0	1	0
9	0	1	0
10	0	1-2	0
11	0	1	0
12	0	1-2	0
13	0	1	0
14	0	1	0
15	0	1	0
16	0	1	0
17	0	1-4	0
18	0	1	1
19	0	1	0
20	0	1-4	0
21	0	1-3	0
22	0	1-4	0

3.Ergebnisse

23	0	1	0
24	0	1	0
25	0	1-4	1
26	0	1-3	0
27	0	1-2	0
28	0	1-3	0
29	0	1	0
30	0	1	0
31	1	1-2	0
32	2	1-2	0
33	0	1	0
34	0	1-2	0
35	0	1	0
36	1	1-2	1
37	0	1	0
38	0	1	0
39	0	1	0
40	0	1	0
41	0	1	0
42	0	1	0
43	0	1-2	1
44	0	1-2	0
45	0	1-3	0
46	0	1-2	0
47	1	1-3	0
48	0	1	0
49	0	1	0
50	0	1-2	1
51	0	1	0
52	0	1-3	0
53	1	1-2	1
54	0	1-3	0
55	0	1	1
56	1	1	0
57	0	2-4	0
58	0	2	0
59	0	1	0
60	0	1	0
61	0	1-2	0
62	0	1	0
63	0	1-2	0
64	1	1-2	0

3.Ergebnisse

65	0	1	0
66	0	1	0
67	0	1-3	0
68	0	1-2	0
69	1	1	0
70	0	1	0
71	0	1-3	0
72	0	2	0
73	0	1	0
74	0	1	0
75	0	1	0
76	0	1	0
77	0	1	0
78	0	1	0
79	0	1	0
80	0	1	0
81	0	1	0
82	0	1	0
83	0	1-3	0
84	0	1-2	0
85	0	1	0
86	1	1	0
87	0	1-2	0
88	0	1	0
89	0	1-2	0
90	0	1	0
91	0	1	0
92	0	1	0
93	0	1	0
94	0	1-3	2
95	0	1-3	1
96	0	1	1
97	0	1-3	0
98	1	1-2	0
99	0	1	0
100	0	1	0
101	0	1	1
102	0	2-3	0
103	0	1	0
104	0	1-2	0
105	0	1-2	0
106	0	1	0

3. Ergebnisse

107	0	1	0
108	0	1	0
109	0	1	0
110	0	1	0
111	0	1-3	1
112	0	1-2	0
113	0	1-2	0
114	0	1-2	1
115	0	1-2	0
116	0	1-2	1
117	0	1	0
118	0	1	0
119	0	1-2	0
120	0	1	0
121	0	1	0
122	0	1	0
123	2	2	2
124	0	1	0
Durchschnitt	0,11	0,4-1,6	0,11

Tab.12: Anzahl der Interaktionen mit Enoxaparin

<i>Arzneistoff</i>	<i>Anzahl der Interaktionen (n=124)</i>	<i>Prozent</i>
Diclofenac	65	52,4 %
Diphenhydramin	59	47,6 %
Acetylsalicylsäure	25	20,2 %
Naproxen	23	18,5 %
Digitoxin	10	8,1 %
Ketoprofen	9	7,3 %

Tab. 13: Anzahl & Prozent der Interaktionen mit Enoxaparin

Während des stationären Aufenthaltes kommt es bei gleichzeitiger Anwendung von Enoxaparin mit anderen Medikamenten (s.Tab 3) durchschnittlich zu einer bis maximal zwei Interaktionen, wobei aus der Tabelle 13 ersichtlich ist, dass Wechselwirkungen mit nicht-steroidalen Antiphlogistika prozentuell überwiegen.

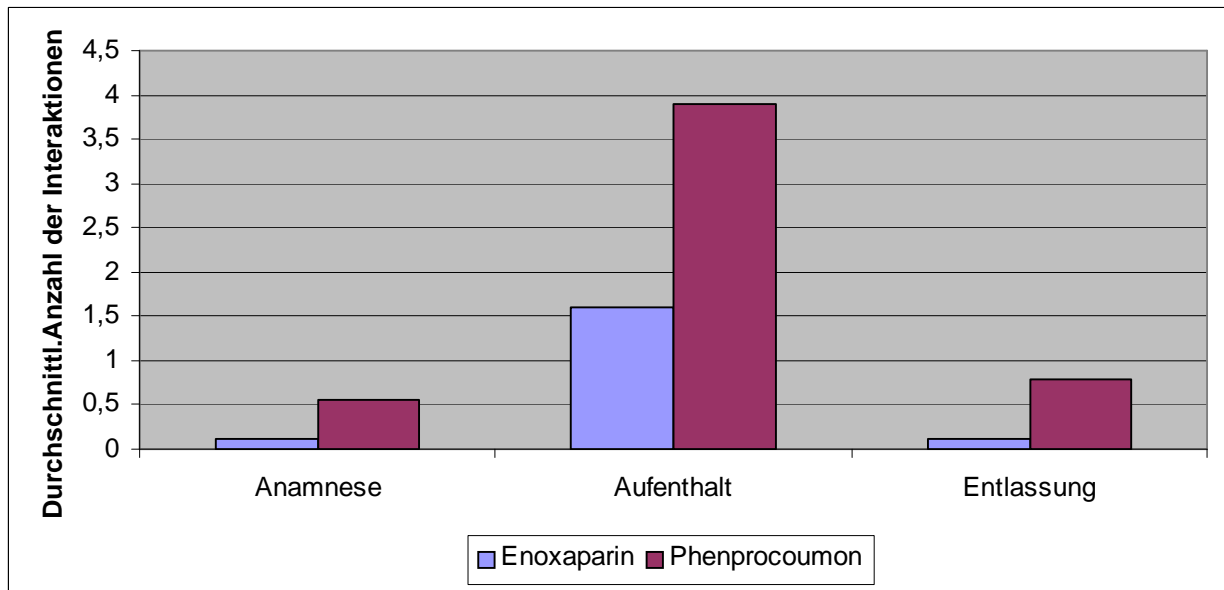


Abb.10: Durchschnittliche Anzahl der Interaktionen von Enoxaparin vs. Phenprocoumon

In der obigen grafischen Darstellung (Abb.10) ist die durchschnittliche Anzahl der Wechselwirkungen von Enoxaparin vs. Phenprocoumon sowohl bei der Aufnahme als auch bei der Entlassung und während des stationären Aufenthaltes der Patienten zu sehen, wobei aus der Grafik zu sehen ist, dass die Interaktionen mit Phenprocoumon deutlich höher sind als die mit Enoxaparin. Phenprocoumon wird durch Cytochrome verstoffwechselt. Dadurch besteht ein hohes Interaktionspotential mit anderen Arzneistoffen, die ebenfalls durch diese Enzyme metabolisiert werden. Aber auch Medikamente, die den Vitamin K-Stoffwechsel beeinflussen, wie Antibiotika führen zu Wechselwirkungen mit Cumarinen. In der Praxis kommen weniger Patienten mit einem niedermolekularen Heparin in der Anamnese, als hier theoretisch angenommen, da diese keine Langzeitmedikation darstellen. Betrachtet man den Aspekt der Interaktionen wäre die Anwendung von NMH deutlich günstiger. Das Dilemma kann erst nach Einführung von oralen Antikoagulantien mit geringerem Interaktionspotential z.B. entsprechenden direkten Thrombininhibitoren gelöst werden.

4. Diskussion

Ziel dieser Diplomarbeit war es, die potentiellen Interaktionen mit dem Vitamin K-Antagonisten Phenprocoumon bei der Therapie und (Sekundär)prophylaxe thrombotischer Ereignisse bei Krebspatienten zu erläutern und entsprechende Vor- oder Nachteile einer alternativ möglichen Einstellung auf niedermolekulare Heparine in der onkologischen Zulassung näher zu betrachten.

Die am häufigsten verordneten Medikamente bei der Aufnahme sind Protonenpumpenhemmer. Dies kann dadurch erklärt werden, dass bei Krebspatienten oft eine länger andauernde Schmerztherapie mit Antiphlogistika notwendig ist und die PPI zur Prävention gastrointestinaler Ulcera eingesetzt werden. Zu den zweithäufigsten zählen die antithrombotischen Arzneimittel.

Zu den häufigsten bei der Entlassung verordneten Pharmaka zählen auch die PPI, aber auch die Prokinetika, wobei hier vor allem Metoclopramid eingesetzt wird sowie 5-HT₃-Antagonisten, die zur Behandlung von Chemotherapie-induzierter Übelkeit eingesetzt werden, was bei Krebspatienten eine sehr unangenehme Nebenwirkung darstellt. Metoclopramid ist in Kombination mit Dexamethason bei der verzögerten Nausea und Emesis gut wirksam.

Wie aus den Ergebnissen in Kapitel 3.2.1 hervorgeht, ist die häufigste Medikation, die für die Prophylaxe eingesetzt wird, Enoxaparin 40 mg, welches eine Hochrisikoprophylaxe für Krebspatienten ist. Weitere 16 % entfallen auf Patienten mit einem niedrigen bis mittleren Risiko von thromboembolischen Ereignissen, die Enoxaparin 20 mg erhalten. Insgesamt erhalten fast 50 % der Patienten eine Prophylaxemedikation. Somit kann festgehalten werden, dass jeder zweite Patient eine geeignete Thromboseprophylaxe erhält.

Der aktuellen Studienlage (Lyman et al., 2007, Lee 2007) zufolge, sollten Patienten mit malignen Erkrankungen, in Abwesenheit von Kontraindikationen, Blutungen, schweren Thrombozytopenien während ihres Krankenhausaufenthaltes eine Prophylaxemedikation bekommen.

Aus der Auswertung in Kapitel 3.2.2 ist ersichtlich, dass Enoxaparin zu den am häufigsten angewendeten antithrombotischen Arzneistoffen für die Behandlung von Thrombosen zählt. 10 % der Patienten erhalten das niedermolekulare Heparin Enoxaparin als Thrombosemedikation. Nur wenige Patienten mit malignen Erkrankungen litten während der Zeit der Datenerhebung im Kaiser-Franz-Josef Spital an thromboembolischen Ereignissen,

was u.a. sicherlich auch an der guten Prophylaxe liegt. Ein geringer Anteil, rund 2 % der gesamten Patienten erhalten Phenprocoumon und zwar lediglich als Therapiemedikation, da es in Österreich nicht zur Prophylaxe eingesetzt wird, im Unterschied zu anderen Ländern. Diese Patienten litten zuvor bereits an einer tiefen Beinvenenthrombose, ein Patient hatte eine Pulmonalembolie in der Krankengeschichte. Sie erhielten im Spital Phenprocoumon als Langzeittherapie, um das Risiko von rezidivierenden Thrombosen zu minimieren.

Arzneimittelinteraktionen können durch Veränderungen von pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Parametern auftreten. Die häufigsten pharmakokinetischen Wechselwirkungen betreffen die metabolisierenden Enzyme in der Leber, die Cytochrome, wobei für Phenprocoumon CYP 2C9 und CYP 3A4 von Bedeutung sind.

Mit fast 93 % sind Protonenpumpenhemmer die am häufigsten auftretenden Interaktionspartner von Phenprocoumon. Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung ist von milder Natur und betrifft die Cytochrome. PPI werden vor allem über CYP 2C19 und CYP 2C9 metabolisiert, aber auch über CYP 3A4. Es kann zu einer verstärkten Wirkung der Cumarine kommen.

Daher wird eine Überwachung der INR zu Beginn und am Ende einer gleichzeitigen Behandlung mit PPI empfohlen. Alternativ wäre eine mögliche Anwendung von niedermolekularen Heparinen welche keine Interaktionen mit PPI haben, in Betracht zu ziehen.

85 % der Wechselwirkungen mit Phenprocoumon treten mit nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAR) auf. Bei gleichzeitiger Dauerbehandlung ist vorwiegend das Risiko von gastrointestinalen Blutungen erhöht, welche durch die Magenschleimhaut-schädigende Wirkung begünstigt wird. Das Blutungsrisiko wird vorwiegend durch additive Effekte auf die Blutgerinnung erhöht. Auch die Verdrängung der oralen Antikoagulantien aus der Plasmaproteinbindung spielt eine Rolle. Die Schmerztherapie ist oft unumgänglich, da Krebspatienten oftmals unter massiven Schmerzen leiden, wodurch auch die hohe Interaktionsanzahl mit NSAID zu erklären ist.

Patienten, welche diese Komedikation erhalten, sollten besonders sorgfältig überwacht werden (Anzeichen von Blutungen, Blutgerinnungsparameter). Die Interaktion kann hier durch eine Alternativmedikation, wie Paracetamol oder eine topische Anwendung von Antiphlogistika vermindert werden.

Weitere Interaktionen betreffen das Glucocorticoid Dexamethason, das sehr oft bei Krebspatienten als Antiemetikum gemeinsam mit Setronen zum Einsatz kommt. Die

Wirkungsabschwächung beruht auf einer gesteigerten Synthese der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren. Die Magenschleimhautproduktion wird ebenfalls durch Glucocorticoide vermindert, was zu einer vermehrten Blutung bei gleichzeitiger Anwendung mit Cumarinen führen kann. Dexamethason wird oftmals bei den stationären Patienten nur einmalig verabreicht. Besteht eine Langezeitanwendung von Glucocorticoiden so ist sicherlich eine Beobachtung der Patienten empfehlenswert. Alternativ zu Glucocorticoiden wäre die Anwendung von Neurokinin-1 Antagonisten, wie z.B. Aprepitant möglich. Dieser ist bei Chemotherapie-induziertem Erbrechen sehr gut wirksam und eine Interaktion von Glucocorticoiden mit den Cumarinen kann somit vermieden werden.

Interaktionen mit Furosemid sind auf eine verstärkte Diurese zurückzuführen, wobei deren klinische Bedeutung in ihrem Schweregrad noch unklar ist.

Wechselwirkungen mit Antibiotika betreffen vor allem Chinolone, Amoxicillin und Cephalosporine, wodurch eine verstärkte Wirkung der Antikoagulantien möglich ist. Es kommt zu einer Reduktion der Darmflora und dadurch zu einer verminderten Bildung von Vitamin K. Wahrscheinlich wird das Risiko von Interaktionen in Kauf genommen, da die richtige und effektive Behandlung von Infektionen sehr wichtig ist. Ein Aufbau der Darmflora nach einer längeren Antibiotikatherapie erscheint danach sehr sinnvoll.

Interessanterweise treten die meisten Interaktionen während des Krankenaufenthaltes auf. (s. Abb. 10) Das liegt daran, dass die Patienten oftmals im Spital mehr Medikamente erhalten als bei der Anamnese und bei der Entlassung.

Die am häufigsten auftretenden Interaktionen mit Enoxaparin waren jene mit nicht-steroidalen Antiphlogistika, wobei auch hier diese Wechselwirkung durch die verstärkte Wirkung auf die Blutgerinnung zurückzuführen ist. Auch hier ist bei gleichzeitiger Anwendung eine angemessene Kontrolle der Blutgerinnungsparameter durchzuführen.

Eine weitere Interaktion, die auftrat und zu einer Minderung der antikoagulativen Wirkung führen kann, war mit dem Antihistaminikum Diphenhydramin, wobei es oft nur einmalig verabreicht wird.

Generell kann man feststellen, dass bei der Anwendung von niedermolekularen Heparinen das deutlich niedrigere Interaktionspotential mit anderen Arzneimittel im Vergleich zu Phenprocoumon zum Tragen kommt.

Ein großer Nachteil der Vitamin K-Antagonisten ist deren enger therapeutische Bereich, welches weitere Nachteile mit sich bringt, wie die oftmals schwierige Einstellung der

Cumarine und damit verbunden ein intensiviertes Labormonitoring. Im Vergleich dazu ist der Einsatz von niedermolekularen Heparinen vorteilhafter. Diese äußern sich nicht nur in einer besser voraussagbaren Pharmakokinetik, sondern auch in ihrer Einsatzmöglichkeit. Ein weiterer Vorteil ist, dass eine Einstellung auf den therapeutischen Bereich mit intensivem Monitoring nicht erforderlich ist. Eine gewichtsadaptierte Dosierung muss eingestellt werden. Ein Nachteil für den Patienten kann jedoch die Art der Anwendung als subkutane Injektion sein.

Der veränderliche Gesundheitszustand, Erbrechen, operative Eingriffe sowie Störungen der primären Hämostase, wie Thrombozytopenien führen bei Patienten mit malignen Erkrankungen zu der Notwendigkeit die Therapie mit oralen Antikoagulantien zu unterbrechen, wodurch es zu einer Verringerung der antikoagulativen Wirkung mit erhöhtem Thromboserisiko kommen kann. Doch nicht nur diese patientenbezogenen Faktoren, sondern auch die im Zusammenhang mit der Komedikation der Patienten stehenden Arzneimittelinteraktionen, führen letztendlich zu Veränderungen in der antikoagulativen Antwort der Cumarine.

Hier erweist sich die Anwendung von niedermolekularen Heparinen als empfehlenswerter gegenüber den Vitamin K-Antagonisten.

Abschließend kann gesagt werden, dass laut den recenten Studien (Deitcher et al., 2006, Lee et al., CLOT 2003, Meyer et al., 2002) die Verwendung niedermolekularer Heparine für die Therapie als geeigneter angesehen werden als die Gabe von Cumarinen. NMH sind hinsichtlich Arzneimittelinteraktionen weniger problematisch und auch effektiver für die Sekundärprophylaxe.

5. Zusammenfassung

Das hämostatische System stellt einen essentiellen, lebensnotwendigen Prozess dar, wobei zur Aufrechterhaltung des hämostatischen Gleichgewichtes der physiologische Gegenspieler, die Fibrinolyse ebenfalls von entscheidender Bedeutung ist.

Wird dieses Gleichgewicht gestört, so kann es entweder zur Bildung von thromboembolischen Komplikationen, wie tiefe Beinvenenthrombosen, Pulmonalembolien etc. oder zu einer gesteigerten Blutungsneigung kommen.

Durch maligne Erkrankungen kommt es zu Veränderungen im hämostatischen System, wobei sich diese entweder in thromboembolischen Ereignissen oder in Blutungen äußern können. Diese Komplikationen manifestieren sich in unterschiedlichen Stadien einer Krebserkrankung. Abhängig vom Primärtumor ist die Inzidenz von Thrombosen verschieden. Krebserkrankungen sind mit einem 4,1-fach erhöhtem Risiko einer Thrombose verbunden und durch eine Chemotherapie, welche die Patienten erhalten, wird das Risiko um das 6,5-fache erhöht (Lee et al., 2003).

Erschwerend kommt hinzu, dass bei Krebspatienten nicht nur eine erhöhte Freisetzung von tissue factor besteht, was zu einer Hyperkoagulabilität führt, sondern auch dass sie populationspezifischen Risikofaktoren (s. 1.3.1), wie u.a. Metastasen oder Chemotherapie ausgesetzt sind.

Daher stellt eine umfassende Prophylaxe und eine geeignete Therapie die wichtigste Option dar, nicht nur um die richtige Behandlung dieser Patienten zu gewährleisten, sondern auch um rezidivierende thromboembolische Komplikationen, wie sie bei Krebspatienten vorkommen, zu minimieren.

Die Prophylaxe kann aus einer Gabe von unfraktioniertem Heparin (5000 IU) oder von niedermolekularen Heparinen vor anstehenden Operationen bestehen, wobei in Österreich lediglich NMH und eventuell auch Fondaparinux verwendet werden. Für eine Therapie besteht die Möglichkeit einer initialen Verwendung von UFH oder NHM für 5 bis 7 Tage, gefolgt von einer oralen Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten. Deren Einsatz ist jedoch bei Krebspatienten u.a. auch bedingt durch die häufige Polypharmazie mit Problemen assoziiert ist. Durch diese auftretenden Arzneimittelinteraktionen kann einerseits die Wirkung der Vitamin K-Antagonisten verstärkt werden, was mit einer erhöhten Blutungsneigung einhergeht, andererseits kann es zur Verminderung des antikoagulativen Potentials kommen, wodurch ein erhöhtes Thromboserisiko besteht.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde die antithrombotische Medikation von Krebspatienten, sowohl für die Prophylaxe, als auch für die Therapie erfasst und hinsichtlich der potentiellen Interaktionen mit anderen eingesetzten Arzneistoffen analysiert.

Da in Österreich fast ausschließlich Phenprocoumon eingesetzt wird, wurde speziell dieser Wirkstoff hinsichtlich seiner Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka näher erläutert. Obwohl die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Patienten hauptsächlich Enoxaparin erhalten haben, sind die Ergebnisse wohl mit den anderen in Österreich am Markt befindlichen NMH vergleichbar.

6. Literaturverzeichnis

Aktorief K., Föstermann U, Hofmann F, Starke K (2005) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Verlag Elsevier, 9.Auflage

Andrews RK, Berndt M (2004) Platelet physiology and thrombosis. *Thromb Res.* **114**:447-453

Austria Codex

Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, Dietrich-Neto F (2002) Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med.* **346**:975-980

Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal F (2005) Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* **293**:715-722

Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE (2004) Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* **126** (3 Suppl):401-428

Cohn MD, Roshani S, Middeldorp S (2007) Thrombophilia and venous thromboembolism: Implications for testing. *Semin Thromb Hemost.* **33**:573-581

Cushman M (2007) Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol.* **44**(2):62-69

Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J (2006) Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: Enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost.* **12**(4):389-396

Ebert U, Kirch W (1998) Wechselwirkungen von Antikoagulantien mit kardiovaskulären Pharmaka. *Internist* **39**:537-542

Enderle C, Müller W, Grass U (2001) Drug interactions: Omeprazole and Phenprocoumon. *BMC Gastroenterol.* 1:2

Falanga A, Zacharski L (2005) Deep vein thrombosis in cancer: The scale of the problem and approaches to management. *Ann Oncol.* **16**(5):696-701

Francis CW, Khorana AA, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH (2007) Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Hemost.* **5**:632-634

Freedman MD, Olatidoye AG (1994) Clinically significant drug interactions with the oral anticoagulants. *Drug Saf.* **10**(5):381-394

Haas S (2006) Niedermolekulare Heparine. Springer Verlag

Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE (2001) Heparin and Low-molecular-weight heparin. *Chest* **119**:64-94

Hoffbrand AV, Pettit JE, Hoelzer D (1997) Roche Grundkurs Hämatologie, Band 5, Blackwell Wissenschafts-Verlag, 1.Auflage

Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, Wells PS (2005) Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med.* **165**:1095-1106

Hoppensteadt D, Walenga JM, Fareed J, Bick RL (2003) Heparin, low-molecular-weight heparins, and heparin pentasaccharide basic and clinical differentiation. *Hematol Oncol Clin North Am.* **17**:313-341

Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Büller HR (2000) 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.* **18**:3078-3083

Goldinger A (1996) Therapie mit Cumarinderivaten Teil 1: Pharmakologie und Klinik von Phenprocoumon. *Krankenhauspharmazie* **17**:189-209

Jurk K, Kehrel BE (2005) Platelets: Physiology and biochemistry. *Semin Thromb Hemost.* **31**(4):381-392

Kahn ML (2004) Platelet-Collagen Responses: Molecular basis and therapeutic promise. *Semin Thromb Hemost.* **30**(4):419-426

Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK, Rustin G, Thomas M, Quigley M, Williamson R (2004) Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin and survival in advanced cancer: The fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol.* **22**:1944-1948

Kemkes-Matthes B, Oehler G (2001) Blutgerinnung und Thrombose. Thieme Verlag, 3.Auflage

Kher A, Samama MM (2005) Primary and secondary prophylaxis of venous thromboembolism with low-molekular-weight heparins: prolonged thromboprophylaxis, an alternative to vitamin K antagonists. *J Thromb Hemost.* **3**:473-481

Khorana AA (2007) The NCCN Clinical Practice Guidelines on venous thromboembolic disease: Strategies for improving VTE prophylaxis in hospitalized cancer patients. *Oncologist* **12**:1361-1370

Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Fisher RI, Kuderer NM, Lyman GH (2006) Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* **24**:484-490

Khorana AA, Francis C, Culakova E, Lyman GH (2005) Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* **104**:2822-2829

Kilgour-Christie J, Czarnecki A (2002) Gemcitabine and the interaction with anticoagulants. *Lancet Oncol.* **3**(8):460

Lasne D, Jude B, Susen S (2006) From normal to pathological hemostasis. *Can J Anaesth.* **53**(6):S2-S11

Lecumberri R, Páramo J, Rocha E (2005) Anticoagulant treatment and survival in cancer patients. The evidence from clinical studies. *Haematologica* **90**:1258-1266

Lee AY (2007) Prevention of deep vein thrombosis in cancer patients. *Sem Thromb Hemost.* **33**:699-706

Lee AY (2004) Management of thrombosis in cancer: primary prevention and secondary prophylaxis. *Br J Haematol.* **128**:291-302

Lee AY, Levine MN (2003) Venous thromboembolism and cancer: Risks and outcomes. *Circulation* **107**:I-17-I-21

Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Princs M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs MJ, Gent M (2003) Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patient with cancer (CLOT). *N Engl J Med.* **349**:146-153

Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, Kakkar A, Kuderer NM, Levine MN, Liebman H, Mendelson D, Raskob G, Somerfield MR, Thodiyil P, Trent D, Francis CW (2007) American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol.* **25**(34):5490-5505

Mahé I, Caulin C, Bergamann JF (2004) Does Paracetamol potentiate the effects of oral anticoagulants? *Drug Saf.* **27**(5): 325-333

Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Guel Y, Solal-Celigny P, Le Maignan C, Extra JM, Cottu P, Farge D (2002) Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer. *Arch Intern Med.* **162**:1729-1735

Mismetti P, Quenet S, Levine M, Merli G, Decousus H, Derobert E, Laporte S (2005) Enoxaparin in the treatment of deep vein thrombosis with or without pulmonary embolism: An individual patient data meta-analysis. *Chest* **128**:2203-2210

Mousa SA (2007) Heparin, Low molekular weight heparin, and derivatives in thrombosis, angiogenesis, and inflammtion: Emerging links. *Semin Thromb Hemost.* **33**:524-533

Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M (2001) Mutschler Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft GmbH, 8.Auflage

Pabinger I, Eichinger S, Minar E, Niessner H (2007) Leitlinien für die venöse Thromboembolieprophylaxe in Österreich. *Wien Klin Wochenschr.* **119**/23-24: 739-746

Penning-van Beest FJA, Koerselman J, Herings RMC (2007) Quantity and quality of potential drug interactions with coumarin anticoagulants in the Netherlands. *Pharm World Sci.* **29**:671-675

Penning-van Beest FJA, Visser LE, Kasbergen AAH, De Smet P, Vulto AG, Hofman A, Stricker BHC (2002) Overanticoagulation associated with combined use of antibacterial drugs and acenocoumarol or phenprocoumon anticoagulants. *Thromb Hemost.* **88**:705-710

Perler B (1995) Hypercoagulability and the Hypercoagulability Syndromes. *Am J Roentgenol.* **164**(3):559-564

Petralia GA, Kakkar AK (2007) Treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Semin Thromb Hemost.* **33**:707-711

Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, Marchiori A, Sabbion P, Prins MH, Noventa F, Girolami A (2002) Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* **100**: 3484-3488

Rickles FR, Patierno S, Fernandez P (2003) Tissue factor, thrombin and cancer. *Chest* **124**:58-68

Rombouts EK, Rosendaal FR, Van der Meer FJM (2007) Daily vitamin K supplementation improves anticoagulant stability. *J Thromb Hemost.* **5**:2043-2048

Rote Liste Fachinformation: www.rote-liste.de

Ruf W, Mueller BM (2006) Thrombin Generation and the Pathogenesis of Cancer. *Semin Thromb Hemost.* **32** (Suppl. 1):61-68

Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A, Nguyen H, Olsson CG, Turpie AG, Weisslinger N (1999) A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolisms in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* **341**:793-800

Schalekamp T (2007) Effects of CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms and drug interactions on coumarin anticoagulation control. Utrecht University, ISBN:978-90-393-4502-3

Thjissen HH, Flinois JP, Beaune PH (2000) Cytochrome P4502C9 ist the principal catalyst of racemic acenocoumarol hydroxylation reactions in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos.* **28**:1284-1290

Turpie AGG, Gallus AS, Hoek JA (2001) A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med.* **344**:619-625

Ufer M (2005) Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists. *Clin Pharmacokinet.* **44**(12):1227-1246

Visser LE, Penning-van Beest FJA, Kasbergen AAH, De Smet P, Vulto AG, Hofman A, Stricker BHC (2002) Overanticoagulation associated with combined use of antifungal agents and coumarin anticoagulants. *Clin Pharmacol Ther.* **71**:496-502

Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Kisiel W (2007) The role of hemostatic system inhibitors in malignancy. *Semin Thromb Hemost.* **33**:621-642

7. Lebenslauf

Chiorean Estera

Persönliche Daten:

- Familienstand: ledig
- Staatsangehörigkeit: Österreich
- Religionsbekenntnis: Pfingstchristen
- Geburtsdatum: 11.06.1985
- Geburtsort: Klausenburg, Rumänien
- Eltern: Daniel Chiorean und Rodica Chiorean (geb.Terec)
- Schwester: Michaela Chiorean

Ausbildung:

- 1991-1995 VS Erdbergstraße 76
- 1995-2003 Neusprachliches Gymnasium Kundmangasse, Wien 3
- seit 2003 Studium der Pharmazie
- seit Februar 2008 Diplomarbeit