



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Orale Antikoagulation mit
Vitamin-K-Antagonisten und Ernährung“

Verfasser

Dr. Wolfgang Ruzicka

angestrebter akademischer Grad

Magister der Naturwissenschaften (Mag.rer.nat.)

Wien, 2012

Studienkennzahl lt. Studienblatt

A 474

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Diplomstudium Ernährungswissenschaften

Betreuer:

Univ.-Prof. Mag. Dr. Karl-Heinz Wagner

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Wolfgang Ruzicka, geboren am 19. 02. 1968 in Wieselburg erkläre,

1. dass ich meine Diplomarbeit selbständig verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und mich auch sonst keiner unerlaubten Hilfe bedient habe,
2. dass ich meine Diplomarbeit bisher weder im In- noch im Ausland in irgendeiner Form als Prüfungsarbeit vorgelegt habe,
3. dass ich, falls die Arbeit mein Unternehmen betrifft, meinen Arbeitgeber über Titel, Form und Inhalt der Diplomarbeit unterrichtet und sein Einverständnis eingeholt habe.

Wien, 30. September 2012

Wolfgang Ruzicka

Danksagung und Widmung

Mein Dank gilt allen, die mich bei diesem Studium begleitet und unterstützt haben.

Ganz besonders danken möchte ich Hrn. Univ.-Prof. Mag. Dr. Karl-Heinz Wagner für die sehr flexible, bedarfsorientierte und stets hilfreiche Betreuung bei der Erstellung dieser Diplomarbeit.

Bezug nehmend auf die aktuell sehr öffentlich geführte Bildungsdiskussion gilt mein Dank auch Hrn. Mag. Thomas Bereuter, stellvertretend für all jene, die wie ich meine nicht immer einen ihrer hervorragenden Arbeit entsprechenden Dank erhalten.

Mein größter Dank gilt meiner Lebensgefährtin Sandra, welche auf vielfältige und ganz besondere Weise mit dieser Diplomarbeit verbunden ist.

Dir verdanke ich, dass ich jetzt diese Zeilen schreibe.

Und ich freue mich auf die gemeinsame Zeit nach dieser Diplomarbeit.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
2 GRUNDLAGEN DER HÄMOSTASE.....	3
2.1 Endothel	4
2.2 Thrombozyten.....	5
2.3 Plasmatisches Gerinnungssystem.....	6
2.3.1 Gerinnungsfaktoren.....	7
2.3.2 Extrinsisches Gerinnungssystem.....	13
2.3.3 Intrinsisches Gerinnungssystem	15
2.4 Regulation der Hämostase	16
2.4.1 Prostazyklin-Thromboxan-System	16
2.4.2 Antithrombin-Heparansulfat-System	19
2.4.3 Protein-C-System.....	20
2.4.4 Gewebefaktor-Inhibitor.....	22
2.5 Laborparameter zur Testung der Gerinnung	22
2.5.1 Quick-Wert (TPZ).....	22
2.5.2 Partielle Thromboplastinzeit.....	24
2.5.3 INR	24
2.6 Fibrinolyse	25
3 ANTIKOAGULATION.....	28
3.1 Thrombosen	29
3.2 Vitamin-K-Antagonisten	30

3.2.1	Name, Chemie und physiologische Formen des Vitamin K	30
3.2.2	Bedarf und Vorkommen von Vitamin K	32
3.2.3	Aufnahme und Speicherung von Vitamin K	33
3.2.4	Überblick über die Funktionen des Vitamin K	34
3.2.5	Bedeutung des Vitamin K für die Blutgerinnung	34
3.2.6	Vitamin-K-Mangel	36
3.2.7	Cumarine	37
3.2.8	Therapiemanagement der OAK-Therapie mit VKA	43
3.3	Heparine	46
3.4	Neue orale Antikoagulantien	47
4	EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE OAK-THERAPIE MIT VKA	49
4.1	Interaktionen im Überblick	50
4.2	Lifestyle	54
4.3	Vitamin K	57
4.4	ω -3-Fettsäuren / Fischöl	62
4.5	Ausgewählte Lebensmittel und Inhaltsstoffe	65
4.6	Spezielle Ernährungsformen	73
4.7	Individuelle Einflüsse	75
5	LANGZEITWIRKUNGEN DER OAK-THERAPIE MIT VKA	76
5.1	Knochen	76
5.2	Blutgefäße	77
6	SCHLUSSBETRACHTUNG	83
7	ZUSAMMENFASSUNG	87
8	SUMMARY	88
9	LITERATUR	89
10	LEBENS LAUF	95

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Extrinsisches Gerinnungssystem	14
Abbildung 2: Tenase	15
Abbildung 3: Prostazyklin-Thromboxan-System	18
Abbildung 4: Antithrombin-Heparansulfat-System	20
Abbildung 5: Protein-C-System	21
Abbildung 6: PTT und Quick-Wert.	23
Abbildung 7: Plasmin	26
Abbildung 8: Verbindungen mit Vitamin-K-Wirksamkeit	31
Abbildung 9: Calcium-Chelatoren	35
Abbildung 10: γ -Carboxylierung	35
Abbildung 11: Vitamin-K-Zyklus	36
Abbildung 12: Cumarin	38
Abbildung 13: Dicoumarol	38
Abbildung 14: 4-Hydroxy-Cumarin	38
Abbildung 15: Acenocoumarol	39
Abbildung 16: Phenprocoumon	39
Abbildung 17: Warfarin	39
Abbildung 18: Gerinnungsmessung	43
Abbildung 19: Niedermolekulares Heparin	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Interaktionen mit Warfarin	53
Tabelle 2: Einflussfaktoren auf die TTR im Rahmen einer OAK-Therapie.....	56

Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
APC	aktiviertes Protein C
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	Antithrombin
COX	Cyclooxygenase
DHA	Docosahexaensäure
EPA	Eicosapentaensäure
FSAP	Faktor-VII-aktivierende Protease
Gla-Protein	Protein mit γ -carboxyliertem Glutamat
HMWK	High Molecular Weight Kininogen
MGP	Matrix-Gla-Protein
NMH	niedermolekulares Heparin
INR	International Normalized Ratio
OAK	orale Antikoagulation
PAI	Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1
PGI ₂	Prostazyklin, Prostaglandin I ₂
PTT	partielle Thromboplastinzeit
t-PA	Gewebe-Plasminogenaktivator
TFPI	Gewebefaktor-Inhibitor
TPZ	Thromboplastinzeit
TXA ₂	Thromboxan A ₂
TTR	Zeit im therapeutischen Bereich
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
vWF	von-Willebrand-Faktor

Vorbemerkung: Zur Vereinfachung der Lesbarkeit werden in der vorliegenden Arbeit nur männliche Endungen verwendet. Dies schließt aber in jedem Fall die weibliche Form mit ein.

1 Einleitung und Fragestellung

Chronisches Vorhofflimmern, künstliche Herzklappen und rezidivierende Thromboembolien sind typische Indikationen für eine lebenslange orale Antikoagulation (OAK), welche landläufig auch als „Blutverdünnung“ bezeichnet wird. 2011 waren in Österreich etwa 50.000 Menschen auf eine lebenslange OAK angewiesen. Daneben gibt es die Möglichkeit einer befristeten OAK, beispielsweise nach einer erstmalig aufgetretenen Thromboembolie für drei bis sechs Monate.

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle erfolgt die OAK mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA), denen eine sehr enge therapeutische Breite eigen ist. Die Therapiekontrolle erfolgt durch regelmäßiges Messen der International Normalized Ratio (INR) und die diesbezüglich große Herausforderung besteht darin, die INR möglichst konstant im therapeutischen Bereich zu halten. Ein in der Praxis oft äußerst schwieriges Unterfangen. Gelingt das nicht, kann das mitunter schwerwiegende Konsequenzen mit sich bringen. Ist die INR zu gering, kann das schlimmstenfalls zu einem letalen thromboembolischen Ereignis führen. Gleichzeitig darf die INR nicht unnötig hoch gehalten werden, weil mit steigender INR die Wahrscheinlichkeit von Blutungskomplikationen steigt.

Dabei wird die INR bei weitem nicht nur durch Vitamin-K-hältige Lebensmittel beeinflusst. Bis noch vor wenigen Jahren war zumindest der unter Patienten noch weit verbreitete Informationsstand, dass bei Einnahme von VKA „nicht zuviel“ Vitamin K aufgenommen werden soll. Wie wird das aktuell gesehen? Welche Lebensmittel spielen noch eine Rolle? Was kann die gleichzeitige Einnahme von Medikamenten bedeuten? Gibt es noch weitere Einflussfaktoren? Spielt etwa der oder ein sich im Rahmen einer Diät ändernder Body-Mass-Index eine Rolle?

VKA wirken auf das plasmatische Gerinnungssystem. Für die Hämostase sind jedoch auch die Thrombozyten von wesentlicher Bedeutung, ohne dass deren

Wirken im INR sichtbar wird, weshalb die Einnahme von Thrombozyten-Aggregationshemmern bei einer VKA-Therapie möglichst gemieden werden soll. Beispielsweise wirken ω -3-Fettsäuren ebenfalls auf die Thrombozyten. Sollen diese deshalb ebenso gemieden werden?

Vor dem Eingehen auf Fragen dieser Art erfolgt eine ausführliche Darstellung der Hämostase. Die VKA wirken auf das plasmatische Gerinnungssystem, indem sie die Bildung voll funktionsfähiger Gerinnungsfaktoren hemmen, konkret jene der Faktoren II, VII, IX und X. Darüber hinaus wird aber etwa auch die Bildung von voll funktionsfähigem Protein C gehemmt, einem wichtigen Regulator der Hämostase. State of the Art der Therapiekontrolle ist jene der INR-Messung, wobei im praktischen Alltag auch der Quick-Test (von dem sich die INR ableitet) immer noch zu finden ist. Weiters sind für die Hämostase auch noch das Endothel und die Thrombozyten von entscheidender Bedeutung.

Im Anschluss daran werden im Kapitel Antikoagulation die Mechanismen der OAK mit VKA ausführlich dargestellt, wobei in diesem auch den Heparinen und den neuen oralen Antikoagulantien ein eigenes Unterkapitel gewidmet ist. Für den Therapieerfolg von entscheidender Bedeutung ist das Therapiemanagement. Diesbezüglich möchte ich bereits an dieser Stelle auf das von meiner Einschätzung nach nicht immer von allen Ärzten und Krankenkassen ausreichend geschätzte Selbstmanagement hinweisen. Dieses bietet zahlreiche Vorteile, bei nahezu keinen Nachteilen, sofern man grundsätzlich zu einer kompetenten Durchführung in der Lage ist und dieses auch entsprechend gewissenhaft durchführt.

Besonders bei einer Langzeitanwendung von VKA stellt sich die Frage nach deren über die OAK hinaus gehenden Wirkungen. Obwohl die VKA seit den 1930er-Jahren Verwendung finden, sind die Langzeitfolgen einer VKA-Therapie erst in den letzten Jahren ein sehr aktuelles Forschungsgebiet geworden. Diesen ist das Abschlusskapitel gewidmet.

2 Grundlagen der Hämostase

Das Gerinnungssystem muss eine feine Balance zwischen Aufrechterhaltung des Blutflusses und einer raschen und lokal begrenzten Blutstillung im Falle einer Verletzung halten. Störungen führen entweder zu abnormen Blutungen (hämorrhagische Diathese): zu stark, zu lange oder ohne adäquaten Anlass, sowie im gegenteiligen Fall zu einem erhöhten Thromboserisiko (Thrombophilie).

Im Falle einer Endothelverletzung laufen bei der Hämostase grundsätzlich drei Prozesse ab: Vasokonstriktion, Thrombozyten-Aggregation und Aktivierung der Gerinnungsfaktoren.

Die Vasokonstriktion reduziert die Blutzufuhr und erfolgt reflektorisch sowie durch Vermittlung thrombozytärer Mediatoren (z. B. Serotonin, Adenosindiphosphat (ADP), Thromboxan A₂ (TXA₂)) [KRAUTZIG und RENZ-POLSTER, 2008].

Die Thrombozyten-Aggregation und besonders die Aktivierung der Gerinnungsfaktoren sind ein wesentlicher Teil der vorliegenden Arbeit und werden in Folge noch ausführlich beschrieben.

Zum System der Hämostase kann auch die Fibrinolyse gezählt werden und somit erfüllt dieses prinzipiell drei Funktionen:

- Aufrechterhaltung des Blutflusses
- Blutstillung bei Gefäßverletzung
- Wiederherstellung der Durchblutung thrombosierter Gefäße

Traditionell wird die Blutstillung in zwei Hauptphasen unterteilt:

- primäre Hämostase
(rascher Verschluss des Gefäßes durch einen Thrombozytenpfropf)
- sekundäre Hämostase
(Stabilisierung des Thrombus durch ein Fibringerinnsel)

Die Unterteilung in primäre und sekundäre Hämostase ist jedoch etwas irreführend, weil beide Vorgänge nicht zeitlich versetzt, sondern parallel und miteinander verknüpft verlaufen [WEBER, 2009].

Die komplexen Abläufe der Hämostase erfordern eine Interaktion zwischen Gefäßwand, Thrombozyten und plasmatischen Gerinnungsfaktoren. Im Normalzustand trennt das Gefäßendothel die in der Gefäßwand vorkommenden natürlichen Gerinnungsaktivatoren vom Blut. Wird die Gefäßwand verletzt und das Endothel durchbrochen, erfolgt die Einleitung der Gerinnung. Unter pathologischen Bedingungen kann es auch zu einer intravasalen Aktivierung der Gerinnung kommen [KRAUTZIG und RENZ-POLSTER, 2008]. Induktion und Steuerung der Gerinnungskaskade erfolgen größtenteils auf der Zelloberfläche von Endothelzellen und Thrombozyten [HORN, 2009].

2.1 Endothel

Endothelzellen trennen die Blutbahn vom umgebenden Gewebe und erfüllen vielfältige Funktionen. Neben der Hämostase wirken sie durch die Bildung vasoaktiver Substanzen wesentlich an der Blutdruckregulation mit. Die gebildeten Vasodilatoren Stickstoffmonoxid (NO) und Prostaglandin I₂ (PGI₂ bzw. Prostazyklin) hemmen auch die Adhäsion und Aktivierung der Thrombozyten. Die Oberfläche der Endothelzellen ist mit dem Polysaccharid Heparansulfat bedeckt, welches die Aktivität des antikoagulatorisch wirksamen Antithrombin (AT) stark erhöhen kann. Ein Verlust der Integrität des Endothels bedeutet einen Wegfall dieser Hemmungen.

Endothelzellen bilden den von-Willebrand-Faktor (vWF) und speichern diesen in den Weibel-Palade-Körpern, in deren Membran sich P-Selektine befinden. Bei einer Aktivierung der Endothelzellen werden die Weibel-Palade-Körper an die Oberfläche befördert, die P-Selektine integrieren sich in die Membran der Endothelzelle und der vWF wird ins Blutplasma abgegeben. Die P-Selektine dienen der Anheftung von Thrombozyten an die Endothelzellen, der vWF der Anheftung von Thrombozyten an subendotheliales Kollagen.

Neben der Einleitung blutstillender Prozesse wirken Endothelzellen auch bei der anschließenden Fibrinolyse durch die Bildung von Gewebe-Plasminogen-aktivator (t-PA) sowie dessen Gegenspieler, dem Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) mit [Horn, 2009].

2.2 Thrombozyten

Thrombozyten sind kernlose Abschnürungen von im Knochenmark befindlichen Megakaryozyten. An der Oberfläche der Thrombozyten befinden sich eine Reihe von Rezeptoren, die meisten davon in inaktiver Form, so auch der GPIa/IIa-Rezeptor (Kollagenrezeptor). Somit kommt es bei einem Gefäßwanddefekt zu einer sofortigen, rezeptorvermittelten Anheftung an subendotheliales Kollagen, beispielsweise bei der Ruptur einer Arteriosklerose-Plaques beim akuten Myokardinfarkt. Dadurch werden die Thrombozyten aktiviert, flachen sich ab, bilden Pseudopodien und formieren sich zum primären Plättchen-thrombus, der den Defekt behelfsmäßig verschließt. Neben dem Rezeptor für Kollagen weisen Thrombozyten auch Rezeptoren für weitere subendotheliale Strukturen wie Laminin und Fibronectin auf.

Im Zuge der Aktivierung der Thrombozyten gelangen verschiedene gerinnungsaktive Phospholipide von der Innenseite der Thrombozyten-Membran an die Außenseite, wie v. a. das negativ geladene Phosphatidylserin [HORN, 2009].

Die Adhäsion der Thrombozyten an die subendotheliale Matrix bewirkt eine erste Aktivierung der Thrombozyten, wodurch diese granuläre Inhaltsstoffe ausschütten, wie z. B.:

- *vWF*
- *ADP*
- Ca^{2+}
- *Serotonin*
- TXA_2

Der *vWF* verstärkt den Kontakt der Thrombozyten zur subendothelialen Matrix.

Das von den Thrombozyten ausgeschüttete *ADP* wirkt auto- oder parakrin und bewirkt nach Bindung an den thrombozytären ADP-Rezeptor die Aktivierung des GPIIb/IIIa-Rezeptors, einem Fibrinogenrezeptor.

Ca^{2+} spielt eine wesentliche Rolle beim Ablauf der Gerinnungskaskade.

Serotonin führt zu einer weiteren Thrombozytenaktivierung und wirkt vasokonstriktorisch.

TXA₂ führt ebenfalls zu einer weiteren Thrombozytenaktivierung und wirkt stark vasokonstriktorisch [HORN, 2009].

Die Aggregation der Thrombozyten untereinander ist deren letzter Reaktionsschritt auf eine Gefäßverletzung. Über den GPIIb/IIIa-Rezeptor können sich diese an Fibrinogen und somit untereinander verbinden [HORN, 2009].

2.3 Plasmatisches Gerinnungssystem

Die Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems erfolgt parallel zu den Reaktionen der Thrombozyten. Durch dieses entsteht aus dem wasserlöslichen Fibrinogen unlösliches Fibrin und am Ort des Geschehens ein stabiles Blutgerinnsel aus Thrombozyten und einem Netz aus Fibrinfasern, in das zum Teil auch Erythrozyten eingelagert sind [HORN, 2009].

Bei der Aktivierung des Gerinnungssystems werden ein extrinsisches und intrinsisches System gegenüber gestellt, wobei diese Unterscheidung ein Relikt aus der Vergangenheit zu sein und keine entscheidende Rolle zu spielen scheint. Lediglich ein Mangel an Faktor XI, der dem intrinsischem System zugeordnet ist, führt zu einer leichten Blutungsneigung [HORN, 2009]. Am Ende münden beide Systeme in eine Folge von gemeinsamen Schritten zusammen [BERG, STRYER und TYMOCZKO, 2011].

2.3.1 Gerinnungsfaktoren

Gerinnungsfaktoren sind überwiegend Enzyme, aber auch Co-Enzyme. Historisch bedingt haben sie mehrere Bezeichnungen. 1954 wurde das „International Committee of blood clotting factors“ gegründet und die Gerinnungsfaktoren mit römischen Zahlen durchnummeriert, möglichst in der Reihenfolge ihrer Entdeckung [NEUMANN, 2008].

Enzymkaskaden bewirken bei jedem Schritt eine Signalverstärkung und kommen häufig bei biochemischen Systemen vor, für die schnelle Reaktionen erforderlich sind. Auf diese Weise genügen sehr geringe Mengen der ersten Faktoren um die Kaskade in Gang zu setzen [BERG, STRYER und TYMOCZKO, 2011].

Durch die Aktivierung werden die Halbwertszeiten der Enzyme deutlich verkürzt, beim Faktor II etwa von 48 Stunden auf wenige Sekunden [NEUMANN, 2008].

Die Faktoren II, VII, IX und X sind Vitamin-K-abhängig. Sie werden nach der Synthese in der Leber mit Vitamin K als Co-Enzym γ -carboxyliert, wodurch diese erst ihre volle Funktionalität erhalten [NEUMANN, 2008].

Durch diese Vitamin-K-abhängige posttranslationale γ -Carboxylierung von Glutamatresten, die ebenso wie die Synthese der genannten Gerinnungsfaktoren in der Leber erfolgt, wird die durch Ca^{2+} vermittelte Bindung an negativ geladene Phospholipidoberflächen erst möglich [HORN, 2009].

Faktor I: Fibrinogen

Der Faktor I (F-I) ist Substrat des Faktors II, der aus dem Fibrinogen die Fibrinopeptide A und B abspaltet, welche zum Fibrin polymerisieren. Fibrinogen wird in der Leber synthetisiert und ist ein Akute-Phase-Protein, welches bei akuten und chronischen Entzündungen, in der Schwangerschaft und bei Verschlusskrankheiten erhöht ist. Die Plasmakonzentration liegt bei 160-350 mg/dl [NEUMANN, 2008]. Bei Entzündungen kann das Fibrinogen bis auf das Zehnfache ansteigen [HORN, 2009].

Ein erhöhter Fibrinogenspiegel gilt als Risikofaktor für arteriosklerotische Veränderungen. Die Fibrinogenkonzentration ist bei Frauen vor der Menopause und jenen, die hormonelle Kontrazeptiva einnehmen, erhöht. Durch regelmäßige körperliche Aktivität lässt sich eine erhöhte Fibrinogenkonzentration deutlich senken und das Risiko für die Entwicklung einer Arteriosklerose entsprechend reduzieren. Menschen mit niedrigen Fibrinogenkonzentrationen weisen selbst bei erhöhtem Serumcholesterin ein deutlich geringeres Risiko für koronare Herzerkrankungen auf [NEUMANN, 2008].

Faktor II: Prothrombin (F-II), Thrombin (F-IIa)

Der Faktor II ist ein Enzym, wobei die inaktive Vorstufe als Prothrombin (F-II) und die aktive Form als Thrombin (F-IIa) bezeichnet wird. Die Synthese erfolgt Vitamin-K-abhängig in der Leber. Die Plasmakonzentration beträgt 10-15 mg/dl. Die 10 Ca^{2+} -Bindungsstellen pro Molekül dienen der Bindung der Prothrombinase, welche Prothrombin zum Thrombin aktiviert.

Thrombin erfüllt neben der Bildung von Fibrin aus Fibrinogen noch viele weitere Funktionen. So aktiviert es die Gerinnungsfaktoren V, VII, VIII, XI, XII, XIII und auch das Protein C, einen wichtigen Hemmer des Gerinnungssystems. Weiters aktiviert das Thrombin die Thrombozyten, die Thrombozyten-Aggregation und die thrombozytäre Thromboxan-Synthese, wobei das gebildete Thromboxan seinerseits die Thrombozyten aktiviert. Darüber hinaus wird die Prostazyklin-Synthese und somit eine gerinnungsantagonisierende Wirkung gefördert [NEUMANN, 2008].

Faktor III: Gewebsfaktor

Der Gewebsfaktor wird u. a. auch als Tissue-factor, Gewebsthromboplastin, Thromboplastin sowie Thrombokinase bezeichnet. Er ist ein nicht-enzymatischer Cofaktor, der den Faktor VII aktiviert und den extrinsischen Gerinnungsweg in Gang setzt. Der Faktor III (F-III) ist ein Komplex aus Phosphatiden, Lipoproteinen und Cholesterin und wegen seiner Heterogenität schwankt sein Molekulargewicht je nach Präparation zwischen 53.000 und

425.000. Er lässt sich aus fast allen Geweben isolieren. Die aktivsten Formen lassen sich in Lunge, Herz und Plazenta nachweisen. Im Blutplasma von Gesunden ist er nicht nachweisbar [NEUMANN, 2008].

Er wird auf Nicht-Endothelzellen exprimiert, welche normaler Weise keinen direkten Kontakt mit Blutgefäßen haben und wodurch der F-III nur bei unterbrochener Gefäßkontinuität auf den im Blut zirkulierenden F-VII treffen kann [HORN, 2009].

Faktor IV

Das an mehreren Vorgängen der Blutgerinnung beteiligte Ca^{2+} wird auch als Faktor IV (F-IV) bezeichnet [NEUMANN, 2008].

Faktor V

Der Faktor V (F-V) wird auch Thrombinakzelerator genannt und ist ein nicht enzymatischer Cofaktor. Gemeinsam mit dem aktivierten Faktor X (F-Xa), Ca^{2+} und Phospholipiden bildet er den als Prothrombinase bezeichneten Komplex, weshalb der aktivierte F-V an der Thrombinbildung aus Prothrombin wesentlich beteiligt ist. Seine eigene Aktivierung erfolgt durch Abspaltung von Peptiden durch das Thrombin [NEUMANN, 2008].

Faktor VI

Der Faktor VI (F-VI) ist ein kurzzeitiges Reaktionsprodukt und wird deshalb nicht mehr geführt [NEUMANN, 2008].

Faktor VII

Prokonvertin ist ein Synonym für den Faktor VII (F-VII), einem Co-Enzym, welches gemeinsam mit dem Faktor III das extrinsische System aktiviert [NEUMANN, 2008].

Faktor-VII-aktivierende Protease (FSAP)

Die FSAP, eine so genannte „plasma-hyaluronan binding serine protease“ wurde 1996 erstmals isoliert. Sie wird durch Spaltung der FSAP-Peptidkette in eine leichte und eine schwere Kette aktiviert und kann den F-VII ohne den Gewebefaktor aktivieren. Die Aktivierung der FSAP erfolgt durch Glukosaminoglykane wie Heparin oder Dextransulfat, wobei extrazelluläre RNA als Co-Faktor vorhanden sein muss, wodurch die RNA ihre Wirkung nur im Bereich einer Gewebsverletzung entfaltet. Somit stellt das FSAP-RNA-System einen relativ neu entdeckten, gerinnungsaktivierenden Mechanismus dar [NEUMANN, 2008].

Faktor VIII

Antihämophiler Faktor ist ein Synonym für den Faktor VIII (F-VIII). Er ist ein nicht-enzymatischer Cofaktor des Tenase-Komplexes aus F-IX, Phospholipiden und Calcium. Der Tenase-Komplex katalysiert die proteolytische Aktivierung des F-X. Bei einem Mangel oder einer Funktionsstörung des F-VIII kommt es zur als Hämophilie A bezeichneten Bluterkrankheit. Der hochmolekulare F-VIII bildet mit dem vWF einen Komplex. Die Synthese erfolgt im Endothel und in den Thrombozyten [NEUMANN, 2008].

Von-Willebrand-Faktor

Der von-Willebrand-Faktor (vWF) vermittelt nach Aktivierung der Thrombozyten deren Aggregation durch Anheftung an deren GPIb- und GPIIb-IIIa-Rezeptoren, sowie die Adhäsion der Thrombozyten an subendotheliale Kollagenfibrillen. Synthetisiert wird der vWF in Endothelzellen und Megakaryozyten, zunächst als ein aus 2.813 Aminosäuren bestehendes Monomer. Durch Polymerisation entstehen Multimeren mit einem Molekulargewicht von 500 bis 20.000 kD [NEUMANN, 2008].

Ein erster Kontakt zur subendothelialen Matrix wird durch die Adhäsion der Thrombozyten über deren Kollagenrezeptor hergestellt, welcher wegen der

hohen Scherkräfte in Arteriolen und Mikrozirkulation jedoch nicht ausreicht. Durch den vWF wird der Kontakt wesentlich verstärkt. Namensgeber des vWF ist der Helsinker Internist Erik von Willebrand [HORN, 2009].

Gebildet wird der vWF von Endothelzellen und Megakaryozyten. Er wird direkt ins Blut abgegeben oder vorerst in den Endothelzellen in den Weibel-Palade-Körpern oder in den α -Granula der Thrombozyten gespeichert und erst bei Aktivierung dieser Zellen freigesetzt [NEUMANN, 2008]. 10 % des Körperbestandes an vWF wird in den α -Granula der Thrombozyten gespeichert [Horn, 2009].

Im Blutplasma liegt der vWF als Komplex mit dem F-VIII vor, wodurch der F-VIII vor der Degradation durch das aktivierte Protein C geschützt, sowie dieser durch die Bindung des vWF an Kollagen auch an den Verletzungsort gebracht wird [NEUMANN, 2008]. Durch Spaltung der Multimeren im Plasma wird der vWF voll aktiv. Bei Kontakt zu Kollagen binden sich globuläre vWF-Proteine an dieses, entfalten sich und geben so Bindungsstellen für Thrombozyten frei. Seitens dieser erfolgt der Kontakt über den GPIb/IX-Komplex [HORN, 2009].

Die Konzentration des vWF steigt mit zunehmendem Alter und ist bei Menschen die Diuretika, Digitalis, Heparin oder orale Koagulanzen [sic!] einnehmen signifikant erhöht. Bei Menschen mit der Blutgruppe 0 sind die vWF-Konzentrationen deutlich niedriger. Eine Erhöhung der vWF-Konzentration bedeutet ein bis zu zweifach erhöhtes Risiko für koronare Herzerkrankungen [NEUMANN, 2008].

Faktor IX

Der Faktor IX ist ein Enzym und der Faktor VIII dessen geschwindigkeitsbestimmender Co-Faktor. Sie sind Teil des Tenase-Komplexes [HORN, 2009]. Das Molekulargewicht des F-IX beträgt 55 kD. Er ist ein einkettiges Molekül und trägt 12 Bindungsstellen für Ca^{2+} . Er wird auch als Christmas-Faktor bezeichnet, nachdem 1952 in der Weihnachtsausgabe des British Medical Journal ein Bericht über sechs Patienten mit einem F-IX-Mangel publiziert

wurde. Ein F-IX-Mangel ist Ursache für die als Hämophilie B bezeichnete Bluterkrankheit [NEUMANN, 2008].

Faktor X

Mit der Aktivierung des Faktor X (F-X) münden das extrinsische und das intrinsische System in eine gemeinsame Endstrecke. Er ist ein Enzym, das gemeinsam mit Ca^{2+} und Phospholipiden den Prothrombinase-Komplex bildet, welcher den F-II aktiviert [NEUMANN, 2008].

Faktor XI

Der Faktor XI (F-XI) aktiviert im intrinsischen System den Faktor IX. Im Plasma zirkuliert er als Komplex mit dem hochmolekularen Kininogen (HMWK bzw. High Molecular Weight Kininogen) [NEUMANN, 2008].

Faktor XII

Der Faktor XII (F-XII) ist ein Enzym und der Trigger-Faktor des intrinsischen Systems. Er aktiviert den Faktor XI [NEUMANN, 2008].

Faktor XIII

Der Faktor XIII (F-XIII), auch fibrinstabilisierender Faktor genannt, wird durch Thrombin (F-IIa) aktiviert und sorgt für eine Quervernetzung des Fibrins [NEUMANN, 2008].

Faktor XIV

Der Faktor XIV, auch High Molecular Weight Kininogen (HMWK) genannt, wirkt als Co-Faktor bei der Aktivierung des F-XII, des Präkallikreins und des F-XI [NEUMANN, 2008].

Faktor XV

Beim Faktor XV handelt es sich um das Präkallikrein, aus dem das Kallikrein entsteht. Er ist an der Aktivierung des intrinsischen Systems beteiligt, noch bevor der F-XI eingreift [NEUMANN, 2008].

Protein Z

Das Protein Z wird in der Leber Vitamin-K-abhängig synthetisiert, wurde 1977 erstmals beschrieben und 1984 erstmals gereinigt. Es wirkt als Co-Faktor bei der Bindung von Thrombin (F-IIa) an die Phospholipidoberfläche und ist nicht enzymatisch aktiv. Bei einem Mangel besteht eine hämorrhagische Diathese [NEUMANN, 2008].

Ich weise darauf hin, dass in der Literatur das Protein Z bei der Nennung jener Gerinnungsfaktoren, welche Vitamin-K-abhängig synthetisiert werden, nicht immer angeführt wird.

2.3.2 Extrinsisches Gerinnungssystem

Wenn der im Blut zirkulierende F-VII an den Gewebefaktor (F-III) bindet, entsteht unter Beteiligung negativ geladener Phospholipide der Zelloberfläche und Ca^{2+} ein Komplex, der den F-X zu F-Xa aktiviert. Etwa 1 % des F-VII liegt im Blutplasma in bereits enzymatisch aktiver Form vor, wodurch die Gerinnungskaskade sehr schnell aktiviert werden kann. Daneben führt dieser Komplex auch zu einer Selbst-Aktivierung von noch nicht aktiviertem F-VII zu aktiviertem Faktor VII (F-VIIa), wodurch es zu einer schnellen Verstärkung der Leistungsfähigkeit des Systems kommt [HORN, 2009].

Die negativ geladenen Phospholipide, welche die reaktive Oberfläche für das Ablaufen der Gerinnungsvorgänge darstellen, werden auch gerinnungsaktive Phospholipide genannt. Lokalisiert sind sie auf den Oberflächen von aktivierten Thrombozyten und Endothelzellen. Negativ geladene Phospholipide, wie vor

allen das Phosphatidylserin, kommen eigentlich nur an der Innenseite von Zellmembranen vor, sie können jedoch an die Oberfläche geklappt werden. Besonders zahlreich finden sie sich an der Außenmembran aktivierter Thrombozyten [HORN, 2009].

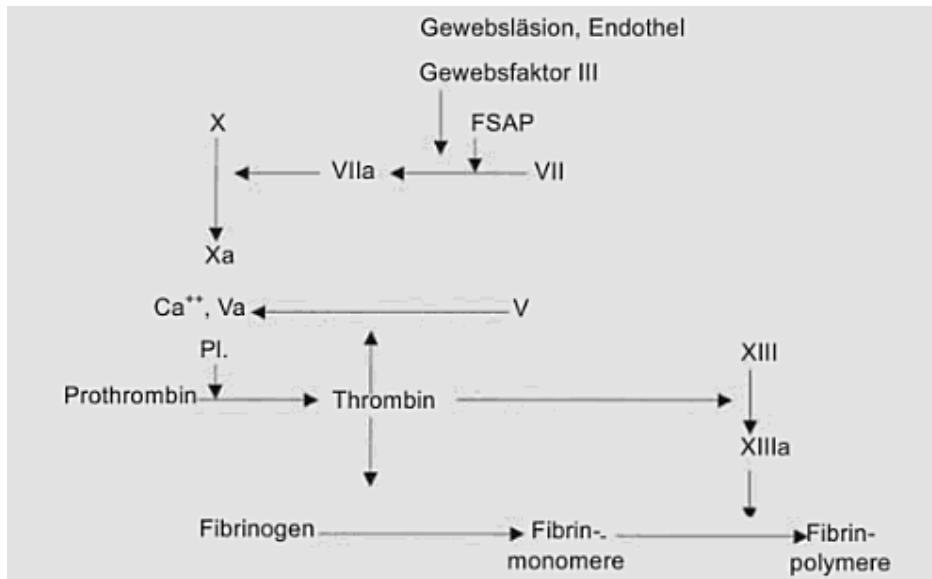


Abbildung 1: Extrinsisches Gerinnungssystem [NEUMANN, 2008]

Alternativ kann der F-VII durch die FSAP auch in Abwesenheit von F-III aktiviert werden. Dieser relativ neu entdeckte gerinnungsaktivierende Mechanismus setzt jedoch ebenfalls eine Gewebsverletzung voraus, weil die Aktivierung der FSAP u. a. extrazellulär vorhandener RNA bedarf [NEUMANN, 2008].

Der F-Xa bindet sich zusammen mit dem F-V als geschwindigkeitsbestimmenden Co-Faktor über Ca^{2+} an negative Phospholipide der Zellmembranen. Zusammen bildet dieses Quartett die Prothrombinase, welche Prothrombin zu Thrombin aktiviert. Dieses spaltet Fibrinogen zu Fibrin [HORN, 2009]. Eine der weiteren vom Thrombin erfüllten Funktionen ist die Aktivierung von F-XIII zu F-XIIIa, der für die entscheidende letzte Quervernetzung des Fibrins sorgt, wodurch ein festes Fibrinnetz entsteht. Über den thrombozytären GPIIb/IIIa-Rezeptor verbindet dieses die Thrombozyten untereinander [HORN, 2009].

2.3.3 Intrinsisches Gerinnungssystem

Weil es das intrinsische System in Wirklichkeit so vermutlich gar nicht gibt, ist es auch nicht einfach, dieses in den Gerinnungsablauf einzuordnen. Es ist jedoch hilfreich bei der Beurteilung von Laborparametern und eine definitiv wichtige Rolle spielt jene Verstärkerschleife, in deren Zentrum der Tenase-Komplex steht. An diesem sind der F-IX als Enzym und der F-VIII als geschwindigkeitsbestimmender Co-Faktor beteiligt.

Durch die gemeinsame Wirkung von Gewebsfaktor und F-VIIa wird neben dem F-X auch der F-IX aktiviert. Die Aktivierung des F-VIII erfolgt durch Thrombin, welches anfangs nur in geringen Mengen vorliegt. Erst durch diese Verstärkerschleife werden größere Mengen Thrombin gebildet. Wie bei den Gerinnungsfaktoren beschrieben, führt ein Mangel an F-VIII zur Hämophilie A und ein Mangel an F-IX zur Hämophilie B. In beiden Fällen erfolgt zunächst noch eine unproblematische Einleitung der Gerinnung, dann wird der ganze Prozess jedoch nicht ausreichend verstärkt, weshalb es zu Blutungen kommt [HORN, 2009].

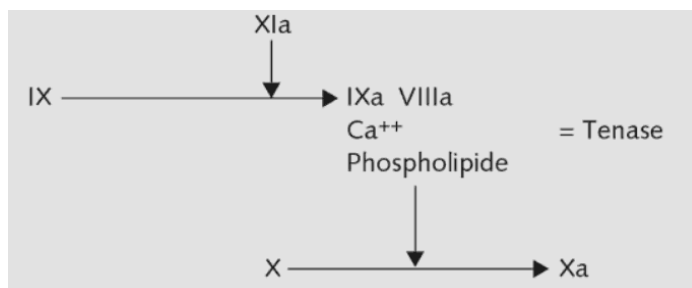


Abbildung 2: Tenase [NEUMANN, 2008]

Die Bezeichnung als intrinsisches Gerinnungssystem kommt von der bereits 1863 gemachten Beobachtung, dass Gerinnungsfaktoren durch Kontakt mit Glasoberflächen aktiviert werden [NEUMANN, 2008]. An dieser Kontaktaktivierung sind der F-XII, das hochmolekulare Kininogen (HMWK) sowie das Präkallikrein beteiligt, die sich alle mehr oder weniger gegenseitig aktivieren.

Der aktivierte F-XIIa aktiviert schließlich den F-XI zu F-XIa, der seinerseits den F-IX aktiviert, welcher Teil des Tenase-Komplexes ist [HORN, 2009].

2.4 Regulation der Hämostase

Der Grat, der zwischen Blutungen und Thrombosen liegt, ist sehr schmal. Blutgerinnsel müssen sich schnell bilden, aber auch auf den Verletzungsbereich begrenzt bleiben. Die Instabilität von Gerinnungsfaktoren ist für die Regulation der Hämostase entscheidend. Aktivierte Faktoren sind kurzlebig, weil sie im Blutstrom verdünnt, in der Leber entfernt und von Proteasen abgebaut werden [BERG, STRYER und TYMOCZKO, 2011].

An dieser Stelle weise ich darauf hin, dass der ablaufenden Blutgerinnung auf zwei verschiedene Arten entgegengewirkt werden kann, einerseits durch die Hemmung der ablaufenden Blutgerinnung selbst und andererseits durch die Auflösung eines gebildeten Blutgerinnsels. In dem Zusammenhang schreiben BERG, STRYER und TYMOCZKO [2011], dass Antithrombin das Ausmaß der Gerinnung begrenzt. Und sie stellen die Frage, was mit den Gerinnseln selbst geschieht, welche keine dauerhaften Strukturen darstellen. Diese sollen sich wieder auflösen, sobald die strukturelle Unversehrtheit der verletzten Bereiche wieder hergestellt ist. Bewirkt wird das durch die Spaltung von Fibrin durch Plasmin.

Im Folgenden werden vier wichtige physiologische Regulations-Systeme der Hämostase beschrieben, welche auch für Menschen die VKA einnehmen von teils sehr hoher Relevanz sind.

2.4.1 Prostazyklin-Thromboxan-System

Im Gegensatz zu den „klassischen“ Hormonen, die ans Blut abgegeben werden, wirken „Gewebehormone“ (Mediatoren) auf Grund ihrer kurzen Halbwertszeit hauptsächlich lokal begrenzt, wobei zwischen einem auto- und

parakrinen Wirkmechanismus unterschieden wird. Eine Gruppe von Mediatoren sind die so genannten Eikosanoide, welche sich in die drei Substanzklassen Prostaglandine, Thromboxane und Leukotriene aufteilen lassen und denen die Abstammung von der Arachidonsäure gemeinsam ist. Grundsätzlich können auch andere Fettsäuren Ausgangssubstrat sein, jedoch stellt die Arachidonsäure das mengenmäßig wichtigste Substrat dar. Diese muss dazu in freier Form vorliegen. Dazu wird diese durch zytosolische Phospholipase A₂ aus Membranphospholipiden heraus gelöst. Bereits die Bereitstellung freier Arachidonsäure unterliegt einer Regulation, etwa durch Lipocortin-1, welches als Phospholipase-A₂-Inhibitor wirkt. Glucocorticoide induzieren die Synthese von Lipocortin-1 und hemmen somit die komplette Eikosanoid-Biosynthese [HORN, 2009].

Das Enzym Cyclooxygenase (COX) bildet über einen Zwischenschritt, bei dem das Prostaglandin PGG₂ gebildet wird, das Prostaglandin PGH₂. Es sind mindestens drei Isoformen der COX bekannt (COX-I, COX-II, COX-III), welche alle dieselbe Reaktion katalysieren, jedoch nicht in allen Zellen in gleicher Weise vorkommen. Die COX-I wird in fast allen Zellen konstitutiv exprimiert. Die COX-II ist induzierbar und daraus ergibt sich, dass diese wegen des fehlenden Zellkerns in Thrombozyten nicht vorkommt. Die COX-II spielt vor allem bei Entzündungsprozessen eine Rolle und kommt bevorzugt in Leukozyten und Makrophagen vor [HORN, 2009].

Für die Blutgerinnung spielt die COX-I die wichtigere Rolle, weil diese in Endothelzellen und Thrombozyten vorkommt. Die COX-II findet sich nur in Endothelzellen [HORN, 2009]. Im Magen wirken Prostaglandine zytoprotektiv, weshalb eine pharmakologische Hemmung der COX zu Magengeschwüren führen kann. Durch Entwicklung möglichst selektiver COX-II-Inhibitoren konnte diesbezüglich eine Verbesserung erzielt werden. Wegen vermehrt auftretender kardiovaskulärer Zwischenfälle wurden einige dieser Medikamente jedoch wieder vom Markt genommen. Die genauen Zusammenhänge sind noch unklar. ASS hemmt sowohl die COX-I als auch die COX-II [HORN, 2009].

Die Synthese von PGH_2 aus Arachidonsäure durch die COX findet in Endothelzellen und Thrombozyten gleichermaßen statt, danach trennen sich die Wege. In den Endothelzellen entsteht aus PGH_2 Prostazyklin (PGI_2), in Thrombozyten durch die Thromboxan-Synthase TXA_2 . Über das Verhältnis der beiden Gegenspieler PGI_2 und TXA_2 kann die Hämostase entscheidend reguliert werden. ASS hemmt durch Acetylierung eines Serinrestes die Aktivität der COX irreversibel. Im Gegensatz zu den Endothelzellen findet jedoch in den Thrombozyten wegen des fehlenden Zellkerns keine Neusynthese der COX statt. Somit überwiegt die Wirkung auf die Thrombozyten, deren Lebensdauer etwa 10 Tage beträgt. Deshalb hält die Wirkung der ASS auf die Blutgerinnung einige Tage an [HORN, 2009].

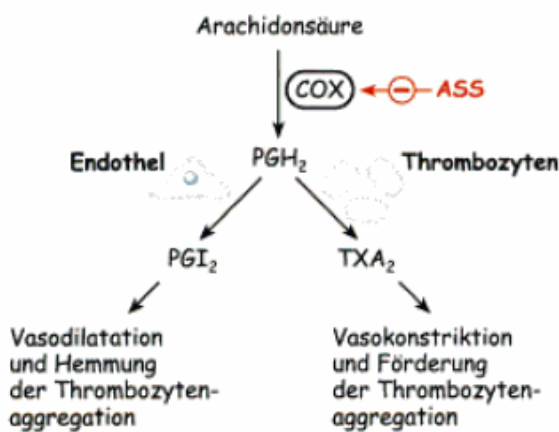


Abbildung 3: Prostazyklin-Thromboxan-System [HORN, 2009]

Prostazyklin wird von Endothelzellen permanent hergestellt und ins Blut abgegeben. Rezeptorvermittelt wirkt es an Thrombozyten deren Aktivierung entgegen. Bei Schädigung von Endothelzellen entfällt diese Hemmung. Zusätzlich erhöht PGI_2 als Vasodilatator die Durchblutung und senkt den Blutdruck [HORN, 2009].

TXA_2 wird von den Thrombozyten während deren Aggregation freigesetzt und fördert rezeptorvermittelt und hochpotent die weitere Thrombozytenaktivierung und –aggregation [HORN, 2009]. Im Zuge einer Endothelverletzung kommt es

zu einer Vasokonstriktion und somit zur Drosselung der Blutzufuhr. Diese erfolgt einerseits reflektorisch, andererseits durch von Thrombozyten abgegebenen Mediatoren wie TXA_2 , Serotonin und ADP [KRAUTZIG und RENZ-POLSTER, 2008].

Prostaglandine wurden erstmals aus der Prostata in bedeutenden Mengen isoliert, werden aber nicht nur in dieser gebildet. Thromboxane hingegen werden tatsächlich hauptsächlich in den Thrombozyten, von denen sich ihre Bezeichnung ableitet, hergestellt. PGI_2 wird wegen seiner Doppelringstruktur auch als Prostazyklin bezeichnet. Der Index 2 bei PGI_2 und TXA_2 zeigt die Anzahl an Doppelbindungen außerhalb des enthaltenen Ringes an [HORN, 2009].

Bei WEBER [2009] sind u. a. ASS, Diclofenac und Ibuprofen als Vertreter jener pharmakologischen Substanzen angeführt, welche über Hemmung der COX analgetisch, antipyretisch und antiphlogistisch wirken. Diese Substanzen werden deshalb sowohl den Nicht-Opioid-Analgetika als auch den NSA (nicht-steroidale Antiphlogistika/Antirheumatika) zugeordnet.

Teils erhebliche Unterschiede können sich jedoch aus dem Mechanismus der COX-Hemmung ergeben. So bewirkt ASS eine irreversible Acetylierung der COX und damit auch eine irreversible Hemmung der Aggregation der kernlosen Thrombozyten. Ibuprofen hingegen hemmt die COX kompetitiv-reversibel und besitzt dadurch kein ausgeprägtes antiaggregatorisches Potential.

ASS ist das „klassische“ Analgetikum/Antiphlogistikum dieser Gruppe. Als Antirheumatikum wird diese jedoch kaum eingesetzt, weil dafür deutlich höhere Plasmakonzentrationen wie bei der Analgesie erforderlich sind und es bei diesen Konzentrationen häufig zu gastrointestinalen Blutungen kommt.

2.4.2 Antithrombin-Heparansulfat-System

Antithrombin (AT) ist der wichtigste Hemmstoff der Blutgerinnung und wird in der Leber synthetisiert. Er kann das aktive Zentrum von Serinproteasen

irreversibel blockieren und so innerhalb von Minuten den F-X, Thrombin und mit geringerer Wirksamkeit auch die meisten anderen Gerinnungsfaktoren inaktivieren. Die volle Wirksamkeit wird jedoch erst durch die Hilfe von Heparansulfat erreicht [HORN, 2009].

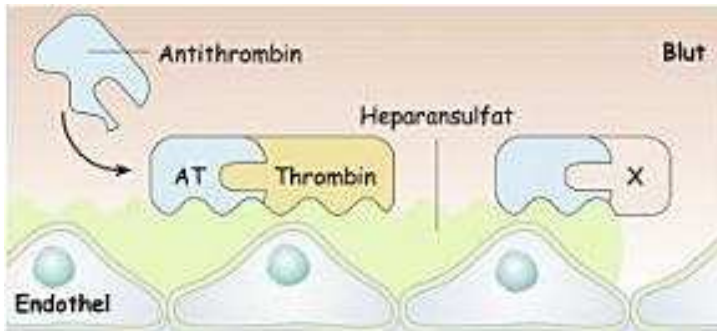


Abbildung 4: Antithrombin-Heparansulfat-System [HORN, 2009]

Auf den Endothelzellen sitzen als Heparansulfate bezeichnete Polysaccharide, welche die Aktivität des AT um ein Vielfaches erhöhen. Sie bewirken im AT eine Konformationsänderung, wodurch dessen aktives Zentrum besser zugänglich wird und der F-X sehr schnell inaktiviert werden kann. Für die Wirkung des Heparansulfat sind bestimmte Sequenzen verantwortlich, was für das Verständnis der therapeutischen Heparine wichtig ist.

Damit auch Thrombin inaktiviert werden kann, müssen im Heparansulfat zudem Sequenzen vorhanden sein, welche dieses an sich binden können.

Größere Mengen an Heparansulfat finden sich in den gefäßnah liegenden Mastzellen. Diese können bei einer Verletzung durch Ausschüttung ihrer Granula eine Gerinnungsbildung im Gewebe verhindern [HORN, 2009].

2.4.3 Protein-C-System

Das Protein-C-System kontrolliert die Thrombinbildung durch Inaktivierung der Gerinnungsfaktoren V und VIII. Neben dem in der Leber gebildeten Protein C selbst besteht es noch aus dem Protein S als dessen Cofaktor. An der

Aktivierung des Protein C zum aktivierten Protein C (APC) sind gerinnungsaktive Phospholipide und Thrombomodulin entscheidend beteiligt.

APC benötigt seinerseits die Bindung an gerinnungsaktive Phospholipide zur Inaktivierung der aktivierten Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa.

Thrombomodulin, welches sich in der Zellmembran von Endothelzellen befindet, bindet Thrombin und ändert dadurch dessen Substratspezifität. Statt Fibrinogen, Thrombozyten und den Gerinnungsfaktoren V, VIII und XI aktiviert dieses „modulierte“ Thrombin Protein C zum APC [HORN, 2009].

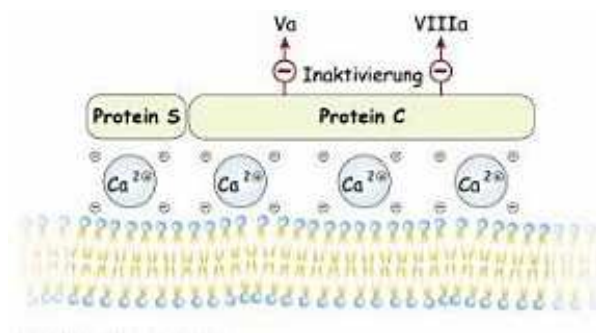


Abbildung 5: Protein-C-System [HORN, 2009]

Wie bei einigen Blutgerinnungsfaktoren setzt die Bildung der biologisch aktiven Form auch beim Protein C und beim Protein S eine Vitamin-K-abhängige Modifikation voraus [HORN, 2009].

Zu Beginn einer Therapie mit VKA lässt auf Grund unterschiedlicher Halbwertszeiten die Wirkung von Protein C rascher nach als jene der Gerinnungsfaktoren II, IX und X, wodurch eine prokoagulatorische Reaktion möglich ist. Deshalb sollte zu Therapiebeginn zusätzlich auch Heparin verabreicht werden. Die Halbwertszeit des Protein C beträgt sechs bis acht Stunden [NEUMANN, 2008].

Die APC-Resistenz, auch Faktor-V-Leiden genannt, ist der häufigste angeborene Risikofaktor für eine Thrombophilie. Mutationsbedingt ist der F-V an jener Stelle verändert, an der dieser durch APC gespalten werden sollte und wodurch er der Kontrolle durch APC wesentlich weniger zugänglich ist. Die so

verursachte erhöhte Thromboseneigung kann bereits in jungen Jahren zu Problemen führen. Deshalb ist bei jedem jungen Menschen, bei dem ohne erkennbaren Grund eine Thrombose auftritt, immer eine ausführliche Gerinnungsdiagnostik erforderlich [HORN, 2009]. Die Namensgebung „Faktor-V-Leiden“ bezieht sich auf die Faktor-V-Leiden-Mutation, welche nach dem niederländischen Ort ihrer Erstbeschreibung benannt ist [PSCHYREMBEL, 2002]. Somit bezieht sich in diesem Fall „Leiden“ nicht auf „das Leiden“.

2.4.4 Gewebefaktor-Inhibitor

Der Gewebefaktor-Inhibitor (engl. tissue factor pathway inhibitor, TFPI) spielt für die Blutgerinnung wahrscheinlich keine unerhebliche Rolle. Er bindet an den aktivierten Faktor X, wodurch dieser inaktiviert wird. Beide zusammen können sich noch an den Gewebefaktor-F-VII-Komplex binden und dadurch diesen hemmen. Seine klinische Bedeutung ist im Gegensatz zu den drei zuvor beschriebenen Systemen noch reichlich unklar [HORN, 2009].

2.5 Laborparameter zur Testung der Gerinnung

2.5.1 Quick-Wert (TPZ)

Der amerikanische Arzt und Biochemiker Armand James Quick ist Namensgeber des Quick-Werts, der auch als Thromboplastinzeit (TPZ) bezeichnet wird [HORN, 2009]. Im Englischen wird er auch als prothrombin time (PT) bezeichnet [KRAUTZIG und RENZ-POLSTER, 2008]. Thromboplastin ist eine alternative Bezeichnung für den Gewebefaktor (F-III). Der Quick-Wert erfasst den extrinsischen Teil des Gerinnungssystems zur Gänze. Neben dem F-VII erfasst er somit auch die gemeinsame Endstrecke der Gerinnungskaskade mit den Faktoren X, V, Thrombin und Fibrinogen. Ein Mangel an auch nur einem dieser Faktoren führt zu einem erniedrigten Quick-Wert.

Beim Quick-Test wird Thromboplastin zu einer Plasmaprobe gegeben und anschließend gewartet, bis sich ein messbares Fibringerinnsel bildet. Der Referenzbereich wird mit einem Normalplasma verglichen, liegt zwischen 70 und 130 % und unterliegt in Abhängigkeit vom eingesetzten Reagens auch einer gewissen Laborspezifität [HORN, 2009].

Im klinischen Bereich wird der Quick-Wert vor jeder Operation zur Überwachung einer Therapie mit oralen Antikoagulantien und zur Beurteilung der Schwere einer Leberzirrhose bestimmt, weil alle betroffenen Gerinnungsfaktoren in der Leber produziert werden. Außerdem kann er auch einen Vitamin-K-Mangel aufdecken, weil er drei der vier Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (F-VII, F-X, Thrombin) erfasst [HORN, 2009].

Damit Heparin den Quick-Wert nicht beeinflusst, wird auf Basis einer internationalen Übereinkunft dem Quick-Test eine Heparin neutralisierende Substanz zugefügt. Die Kontrolle einer höher dosierten Heparintherapie kann mithilfe der partiellen Thromboplastinzeit (PTT) erfolgen [HORN, 2009].

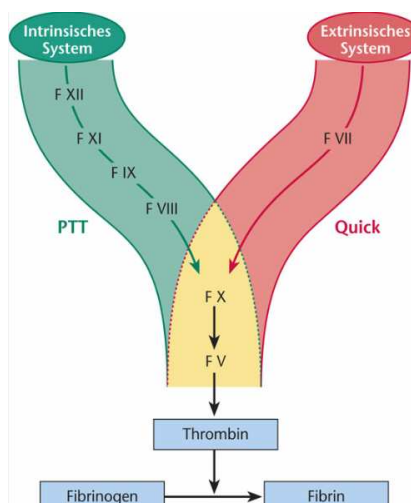


Abbildung 6: PTT und Quick-Wert [KRAUTZIG und RENZ-POLSTER, 2008].

2.5.2 Partielle Thromboplastinzeit

Bei der Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit (PTT) wird partielles Thromboplastin zu einer Plasmaprobe gegeben, im Gegensatz zum Quick-Test, bei dem Vollthromboplastine mit Proteinanteil Anwendung finden. Auch bei der Bestimmung der PTT wird die Zeit bis zur Bildung eines messbaren Fibringerinnsels bestimmt, welche in diesem Fall jedoch direkt in Sekunden angegeben wird. Der Referenzbereich hängt vom eingesetzten Reagenz ab und ist so wie der Quick-Wert laborspezifisch. In der Regel liegt der Normalbereich zwischen 25 und 40 Sekunden.

Erfasst werden die Faktoren VIII, IX, XI und XII, sowie die gemeinsame Endstrecke der Gerinnungskaskade mit den Faktoren X, V, Thrombin und Fibrinogen. Darüber hinaus werden noch HMWK (F-XIV) und Präkallikrein (F-XV) erfasst [HORN, 2009].

Im klinischen Bereich wird die PTT neben dem Quick-Wert vor jeder Operation bestimmt. Zudem kann er die beiden Hämophilien A und B aufdecken und zur Überwachung einer Therapie mit unfractioniertem Heparin eingesetzt werden [HORN, 2009].

2.5.3 INR

Weil der Quick-Wert je nach Labor unterschiedliche Werte liefert, setzt sich vor allem für die Überwachung einer oralen Antikoagulation zunehmend der internationale Standard INR (International Normalized Ratio) durch, der normaler Weise zwischen 0,9 und 1,15 liegt. [HORN, 2009].

Die INR errechnet sich als Quotient aus TPZ des Patientenplasmas und TPZ eines Plasmapools von Gesunden unter Berücksichtigung des ISI (International Sensitivity Index). Die Ermittlung des ISI erfolgt durch Vergleich der Eichgeraden des WHO-Referenz-Thromboplastins mit dem jeweiligen Hersteller-Thromboplastin.

Der INR-Wert verhält sich reziprok zum Quick-Wert und hat gegenüber diesem den Vorteil auch dann vergleichbar zu sein, wenn er in verschiedenen Laboratorien bestimmt wurde [NEUMANN, 2008].

Ich weise darauf hin, dass verabreichtes Heparin in der INR nicht ersichtlich ist. Der Grund liegt in einer internationalen Übereinkunft, welche im Kapitel 2.5.1 näher beschrieben ist.

2.6 Fibrinolyse

Aufgabe des fibrinolytischen Systems ist es, ein gebildetes Blutgerinnsel auch wieder entfernen zu können, wenn dessen Aufgabe erfüllt ist. Plasmin ist das zentrale Enzym dieses Systems, welches einen Thrombus innerhalb von wenigen Tagen auflösen kann. Es entsteht aus in der Leber hergestelltem Plasminogen, dessen Aktivierung zu Plasmin durch Plasminogen-Aktivatoren erfolgt. Weiters sorgen Plasminogen-Aktivatoren-Inhibitoren (PAI) für eine Hemmung und somit Begrenzung der Fibrinolyse. Freies, also nicht an Fibrin gebundenes Plasmin, wird relativ rasch durch das in der Leber hergestellte Plasmaprotein Plasmin-Inhibitor inaktiviert [HORN, 2009].

So wie einige plasmatische Gerinnungsfaktoren, ist auch Plasmin eine Serinprotease. Plasmin spaltet Fibrin in kleine, wasserlösliche Spaltprodukte. Die Spaltung erfolgt zwischen der E- und der D-Domäne. Dabei entstehen neben den E-Fragmenten die so genannten D-Dimere, welche von großer klinischer Bedeutung sind. D-Dimere entstehen im Organismus ausschließlich durch die Spaltung von quervernetztem Fibrin und sind somit Marker für eine stattgefundene Fibrinolyse und dementsprechend auch für eine zuvor abgelaufene Thrombusbildung. Der klinische Nachweis erfolgt mittels spezifischer Antikörper. Sie können auch ohne vorliegende Störung erhöht sein, sind sie jedoch nicht erhöht, kann dadurch bei Verdacht auf ein thrombotisches Geschehen ein solches mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden [HORN, 2009].

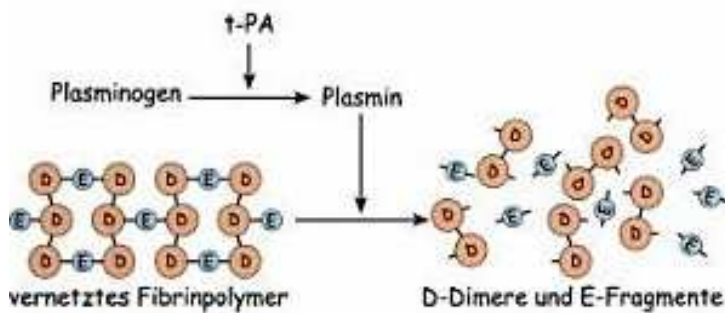


Abbildung 7: Plasmin [HORN, 2009]

Die beiden wichtigsten Plasminogen-Aktivatoren sind der Gewebe-Plasminogenaktivator (t-PA, tissue type plasminogen activator) und die Urokinase, welche auch in der Therapie von Gefäßverschlüssen eine große Rolle spielen [HORN, 2009].

Der t-PA bindet an Fibrin und wartet auf vorbeikommendes Plasminogen, welches dann am Ort des Geschehens zu Plasmin aktiviert wird. Er spaltet noch weitere Substanzen, beispielsweise Fibrinogen und den vWF.

Außer im Blut findet sich der t-PA auch in verschiedenen Geweben, in besonders hohen Konzentrationen in der Lunge, welche über eine besonders hohe fibrinolytische Aktivität verfügt und somit als eine Art Filter kleine Thromben aus den tiefen Beinvenen abfangen kann. Im Uterus sorgen beträchtlichen Mengen an t-PA für ein rasches Auflösen von geronnenem Menstruationsblut [HORN, 2009].

Die inaktive Vorstufe der Urokinase wird vor allem von Bindegewebszellen gebildet und an die Umgebung abgegeben. Im Urin, der auch Namensgeber ist, können sich besonders hohe Konzentrationen finden [HORN, 2009].

Im klinischen Bereich soll durch eine Lysetherapie ein akuter Verschluss einer Koronararterie im Rahmen eines Herzinfarktes rasch rekanalisiert werden. Heutzutage wird dazu am häufigsten gentechnisch und dann als rekombinant bezeichnetes t-PA (rt-PA) eingesetzt. Bereits seit Jahrzehnten wird neben der

aus dem Urin gewonnener Urokinase, auch die Streptokinase eingesetzt, welche aus β -hämolyisierenden Streptokokken gewonnen wird. Im Gegensatz zum rt-PA bergen die Verwendung von Urokinase und Streptokinase die Gefahr einer allergischen Reaktion [HORN, 2009].

Neben dem Plasmin-Inhibitor, welcher nicht an Fibrin gebundenes Plasmin relativ rasch inaktiviert, sind die Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren (PAI) wichtige Inhibitoren der Fibrinolyse. Wichtigster Vertreter der PAI ist der PAI-1, der vor allem von Endothelzellen gebildet wird, an t-PA und Urokinase bindet und diese dann inaktiviert. α_2 -Makroglobulin, Antithrombin und α_1 -Antitrypsin sind weitere Fibrinolyse-Inhibitoren [HORN, 2009].

3 Antikoagulation

Vorweg weise ich auf die Unterscheidung von Hemmung der Thrombozyten-Aggregation und Antikoagulation hin. Während erstere die Thrombozyten betrifft, bezieht sich die Antikoagulation auf das plasmatische Gerinnungssystem.

Thrombozyten-Aggregationshemmer wie ASS, landläufig auch als „Plättchenhemmer“ bezeichnet, wirken grundsätzlich über das Prostazyklin-Thromboxan-System. Eine nähere Darstellung findet sich im Kapitel 2.4.1.

Darüber hinaus gibt es noch weitere Möglichkeiten der Thrombozyten-Aggregationshemmung. So sind etwa bei WEBER [2009] Clopidogrel und Ticlopidin angeführt, welche hepatisch bioaktiviert werden und deren aktiven Metaboliten den thrombozytären ADP-Rezeptor irreversibel und nicht-kompetitiv hemmen. Auf diese Weise wird, ähnlich wie bei der ASS, die Thrombozytenfunktion für die gesamte Lebensdauer der Thrombozyten gehemmt. Mögliche Anwendungsgebiete für Clopidogrel sind die Sekundärprävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten nach Herzinfarkt, ischämischem Schlaganfall oder nachgewiesener peripherer Verschlusskrankheit sowie das akute Koronarsyndrom.

Antikoagulantien wirken über verschiedene Gerinnungsfaktoren. Die Verabreichung erfolgt entweder parenteral, wie bei den Heparinen, oder oral.

ISSTAS [2011] weist darauf hin, dass Cumarine bis vor kurzem noch unter der Bezeichnung „orale Antikoagulantien“ zusammengefasst wurden. Seit Einführung der neuen OAK mit anderen Wirkprinzipien, werden sie als VKA bezeichnet.

Im landläufigen Sprachgebrauch wird eine OAK mit VKA oft auch als „Blutverdünnung“ bezeichnet, was jedoch genau genommen nicht zutrifft.

3.1 Thrombosen

Der Berliner Pathologe Rudolf Virchow (1821-1902) bezeichnete 1858 bei der Veröffentlichung seiner Forschungsergebnisse in einer Vorlesung den Prozess der intravasalen Gerinnung als Thrombose, nachdem er deren morphologische Verhältnisse am Mikroskop entschlüsselt hatte [HACH und HACH-WUNDERLE, 1999]. Als Thrombose wird ein vollständiger oder teilweiser Verschluss von Arterien und Venen sowie der Herzhöhlen durch intravasale Gerinnung unter Bildung von Blutkoageln aus aggregierten Thrombozyten und Fibrin bezeichnet. Dabei spielen drei Faktoren eine wesentliche Rolle, welche zusammen auch als Virchow-Trias bezeichnet werden [PSCHYREMBEL, 2002]:

- Gefäßwandschäden
(durch Entzündungen, Arteriosklerose, Verletzungen)
- herabgesetzte Blutströmungsgeschwindigkeit
(beispielsweise bei Varizen, Operationen, Herzinsuffizienz)
- veränderte Blutzusammensetzung
(Hyperkoagulabilität, verstärkte Thrombozyten-Aggregation)

Bei den Thrombosen kann grundsätzlich zwischen der Bildung weißer oder roter Thromben unterschieden werden [HORN, 2009].

Thromben, die im arteriellen System auf Basis einer Arteriosklerose entstehen, beispielsweise beim Herzinfarkt, werden von Thrombozyten dominiert und auch als weiße Thromben bezeichnet. Mit Thrombozyten-Aggregationshemmern wie ASS kann in dieses System eingegriffen werden [HORN, 2009].

Im venösen System spielen Thrombozyten bei der Entstehung einer Thrombose eine untergeordnete Rolle. In diesem überwiegt die Bedeutung des Fibrins, in welches zudem größere Mengen Erythrozyten eingelagert werden. Derartige Thromben werden deshalb auch als rote oder Fibrinthromben bezeichnet. Thrombosen im venösen System können bereits entstehen, wenn ein Bein längere Zeit nicht bewegt wird, beispielsweise bei langen Flugreisen oder

Bettruhe. Hier erfolgt das Einsetzen der Gerinnungskaskade ohne entscheidender Beteiligung der Thrombozyten. Deshalb werden zur Verhinderung von Beinvenenthrombosen auch keine Substanzen wie ASS, sondern Heparin oder orale Antikoagulantien verwendet, welche in das plasmatische Gerinnungssystem eingreifen [HORN, 2009].

3.2 Vitamin-K-Antagonisten

3.2.1 Name, Chemie und physiologische Formen des Vitamin K

1929 berichtete der Däne Henrik Dam, dass Hühner bei der Verabreichung etherextrahierter synthetischer Futtermischungen Hämorrhagien entwickelten. 1935 bezeichnete er den antihämorrhagischen Faktor als Vitamin K (für Koagulation) [ELMADFA und LEITZMANN, 2004].

Heute versteht man unter Vitamin K eine Reihe von Verbindungen, welche sich alle vom natürlicher Weise nicht vorkommenden 2-Methyl-1,4-Naphthochinon (Menadion, Vitamin K₃) ableiten lassen. Die biologische Aktivität ergibt sich aus der Fähigkeit zwischen oxidierte und reduzierte Form zu wechseln [D-A-CH, 2012].

Es sind bis zu 100 Verbindungen mit Vitamin-K-Wirksamkeit bekannt, von denen jedoch nur die drei anschließend angeführten von Bedeutung sind [ELMADFA und LEITZMANN, 2004].

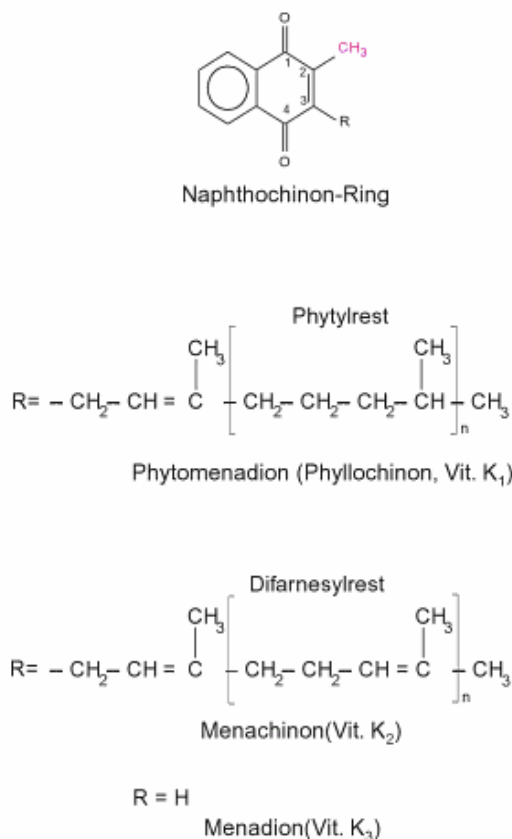


Abbildung 8: Verbindungen mit Vitamin-K-Wirksamkeit [DANIEL und REHNER, 2010]

Pflanzliches Vitamin K (Phyllochinon, Vitamin K₁) besitzt am C₃ eine Phytylseitenkette und ist gegen Sauerstoff, Licht und Erhitzung wenig beständig.

Bakterielles Vitamin K (Menachinon, Vitamin K₂) trägt einen Difarnesylrest (4-13 Isoprenreste). Vitamin K₂ (30) und Vitamin K₂ (35) mit 6 bzw. 7 Isoprenresten (30 bzw. 35 C-Atomen) kommen dabei am häufigsten vor. Vitamin K₂ ist im Gegensatz zu Vitamin K₁ in den meisten organischen Lösungsmitteln wenig löslich.

Menadion (Vitamin K₃) wird synthetisch hergestellt. Es hat keine Seitenkette und ist unempfindlich gegenüber Sauerstoff und in ölgiger Lösung auch gegen Hitze, wird jedoch durch Basen, starke Säuren und reduzierende Substanzen zerstört. Seine biologische Wirksamkeit erklärt sich durch enzymatische Alkylierung seiner wasserlöslichen Derivate zu Vitamin K₂ (20). Menadion sollte

wegen seiner toxischen Wirkungen nicht mehr eingesetzt werden [ELMADFA und LEITZMANN, 2004].

3.2.2 Bedarf und Vorkommen von Vitamin K

Weil bei gesunden Erwachsenen ein ernährungsbedingter Vitamin-K-Mangel nicht vorkommt und aussagekräftige experimentelle Untersuchungen zum Vitamin-K-Bedarf des Menschen fehlen, kann nur ein Schätzwert für eine angemessene Zufuhr angegeben werden. Dieser liegt ab dem 15. Lebensjahr bei 60-80 µg/Tag, je nach genauer Altersgruppe und Geschlecht, Schwangere und Stillende eingeschlossen. In Deutschland liegt die Vitamin-K-Zufuhr weit über diesem Schätzwert. Bezüglich der Plasma-Prothrombinkonzentration gilt für alle Altersgruppen jenseits des Neugeborenenalters auch eine Zufuhr von 1 µg/kg Körpergewicht als adäquate tägliche Vitamin-K-Zufuhr. Bezüglich einer adäquaten Vitamin-K-Zufuhr hinsichtlich des Knochenstoffwechsels liegt beim Menschen noch keine ausreichende Anzahl an Untersuchungen vor [D-A-CH, 2012]. Für hohe Mengen an zugeführtem Phyllochinon (500-fache Empfehlung) sind keine toxischen Wirkungen bekannt.

Vitamin K₁ findet sich in den Lamellarmembranen der Chloroplasten grüner Pflanzen und die Vitamin-K₂-Formen werden u. a. von der Darmflora synthetisiert. Vitamin K₃ kommt natürlicherweise nicht vor und wird synthetisch hergestellt.

Noch nicht übereinstimmend geklärt ist die Relevanz der Menachinone als Quelle für biologisch wirksames Vitamin K. Die Darmflora ist zwar befähigt große Mengen an Vitamin K₂ zu synthetisieren, in den betreffenden Darmabschnitten findet jedoch, u. a. wegen zu geringer Mengen an Gallensäuren, auch nur eine minimale Aufnahme statt [ELMADFA und LEITZMANN, 2004].

Vitamin-K-Gehalt einiger Lebensmittel in µg/100 g nach ELMADFA und LEITZMANN [2004]:

Grünkohl roh	817,0	Hühnerei (gesamt)	47,5
Spinat roh	335,0	Schweinefleisch	
Broccoli	154,0	(Muskelfleisch ohne Fett)	18,0
Weizenkeime	131,0	Erdbeeren	13,5
Kopfsalat	130,0	Tomaten	8,0
Kalbsleber	88,5	Kuhmilch 3,5 % Fett	4,0
Maiskeimöl	60,0	Kuhmilch 1,5 % Fett	2,0
Topfen 40 % F.i.T.	50,0	Magermilchjoghurt	0,5
Topfen mager	1,2	Bananen	0,5

3.2.3 Aufnahme und Speicherung von Vitamin K

Die fettlöslichen K-Vitamine werden unter Mitwirkung von Gallensäuren und Pankreasenzymen absorbiert, in Chylomikronen eingebaut und über die Lymphe weitertransportiert. Im Plasma zirkulieren sie vor allem in den β -Lipoproteinen (LDL).

Phyllochinon wird energieabhängig und in einem sättigbaren Vorgang im proximalen Dünndarm aufgenommen.

Für Menachinone wurde in Jejunum und Colon ein nicht-energieabhängiger und nicht-sättigbarer Absorptionsmechanismus gefunden. Die Absorptionsrate beträgt 40-80 %.

Menadion und seine wasserlöslichen Derivate werden mittels passiver Diffusion absorbiert. Sie benötigen dazu keine Gallensäuren [ELMADFA und LEITZMANN, 2004].

Die Speicherung von Vitamin K₁ und K₂ erfolgt hauptsächlich in der Leber, wobei die Konzentration an Menachinonen etwa zehnmal höher ist, weil der Turnover von Phyllochinon bedeutend schneller vor sich geht. Im Gegensatz zu anderen fettlöslichen Vitaminen ist der Körperpool mit 1,5 µg/kg KG sehr gering. Menadion wird nach Umwandlung zu Menachinon-4 in fast allen Organen

gespeichert, in der Leber jedoch nur zu etwa 2 % [ELMADFA und LEITZMANN, 2004].

3.2.4 Überblick über die Funktionen des Vitamin K

Die klinisch bedeutendste Funktion des Vitamin K ist die posttranslationale γ -Carboxylierung einiger Blutgerinnungsfaktoren. Vitamin K fungiert dabei als Cofaktor der γ -Carboxylase. Daneben weisen ihm neuere Studien einen wichtigen Beitrag im Knochenstoffwechsel zu. So findet eine γ -Carboxylierung außer in Hepatozyten auch noch in Osteoblasten statt. Inzwischen scheint gesichert, dass auch an der Wachstumsregulation beteiligte Proteine einer Vitamin-K-abhängigen Carboxylierung bedürfen [HORN, 2009]. Es finden sich im Plasma, der Niere und im Knochen Proteine, für deren Biosynthese die K-Vitamine verantwortlich sind. Osteocalcin, ein γ -Carboxyglutamat-hältiges Knochenprotein, ist wahrscheinlich an der Kontrolle der Gewebsmineralisierung und des Skelettstoffwechsels beteiligt [D-A-CH, 2012]. Ebenfalls aus Knochen isoliert wurde das Matrix- γ -Carboxyglutamat-Protein (MGP), ein dem Osteocalcin strukturverwandtes Protein, welches zudem auch in Knorpeln und Dentin gefunden wurde [ELMADFA und LEITZMANN, 2004].

3.2.5 Bedeutung des Vitamin K für die Blutgerinnung

Die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X werden in der Leber γ -carboxyliert und ebenso die Proteine C, S und Z. Die Proteine C und S sind zwei Gegenspieler der Gerinnung. Die konkrete Bedeutung des Protein Z ist noch sehr unklar. Sinn der γ -Carboxylierung ist die Herstellung von Calcium-Chelatoren. Durch Calcium-Ionen wird dann eine Bindung an negativ geladene membranständige Phospholipide an der Oberfläche aktivierter Zellen ermöglicht [HORN, 2009]. Durch die Zunahme der negativen Ladungen im Proteinmolekül wird die Calciumbindungsfähigkeit erhöht. Ohne diese Carboxylierungen ist die ordnungsgemäße Blutgerinnung gestört [ELMADFA und LEITZMANN, 2004].

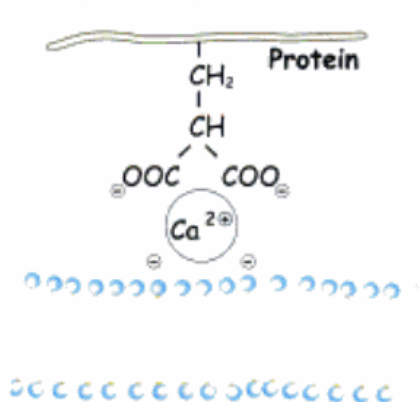


Abbildung 9: Calcium-Chelatoren [HORN, 2009]

Die Proteine an denen eine γ -Carboxylierung erfolgen soll, werden direkt ins Lumen des endoplasmatischen Retikulums translatiert. Vitamin K fungiert als Cofaktor der in der Membran des endoplasmatischen Retikulums lokalisierten γ -Carboxylase. Eine Erkennungsregion an den zu modifizierenden Proteinen zeigt an, welche Glutamate γ -carboxyliert werden sollen [HORN, 2009].

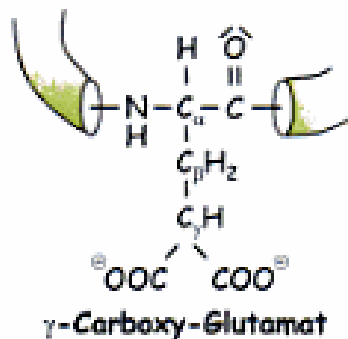


Abbildung 10: γ -Carboxylierung [HORN, 2009]

Im Zuge dieser γ -Carboxylierungen durchläuft das Vitamin K den so genannten Vitamin-K-Zyklus. Für die Katalyse muss das Vitamin K in seiner aktiven Form, dem Vitamin-K-Hydrochinon (Vitamin KH_2), vorliegen. Während der Katalyse wird das Vitamin zum Vitamin-K-2,3-Epoxid, welches durch eine Epoxid-Reduktase wieder zum Vitamin K reduziert wird. Durch eine Vitamin-K-Reduktase erfolgt dann wieder die Reduktion zur aktiven Hydrochinonform [HORN, 2009].

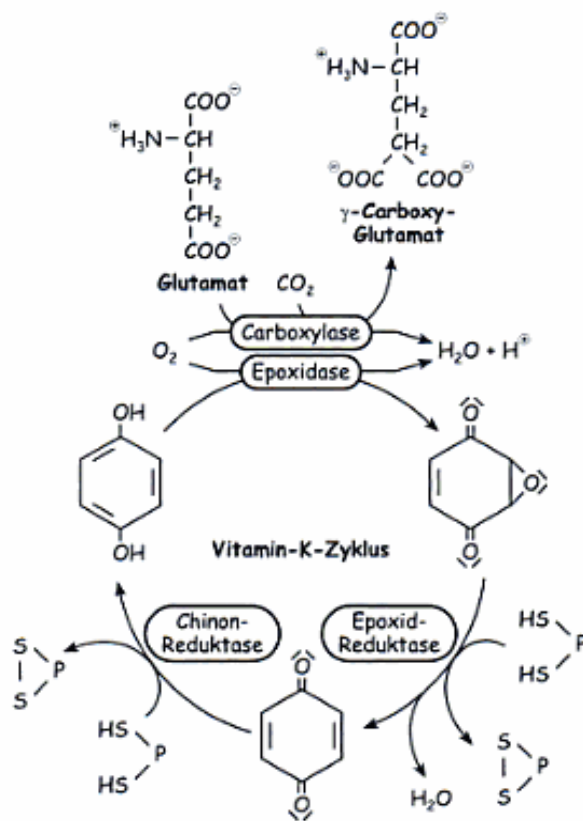


Abbildung 11: Vitamin-K-Zyklus [HORN, 2009]

3.2.6 Vitamin-K-Mangel

Beim gesunden Erwachsenen findet sich so gut wie kein primärer Vitamin-K-Mangel. Vitamin-K-Hypovitaminosen können jedoch als Folge von Absorptionsstörungen, wie etwa beim mechanischen Stauungsikterus, auftreten. Daraus kann innerhalb kurzer Zeit eine erhöhte Blutungsneigung resultieren, welche auch bei chronischen Magen-Darm-Erkrankungen, Diarrhoe und Steatorrhoe beobachtet werden kann. Weitere Risikofaktoren für einen Vitamin-K-Mangel können eine total parenterale Ernährung über einen längeren Zeitraum, die Einnahme von Antibiotika, Antikoagulantien, Megadosierungen von Salicylaten und eine verminderte Verwertung bei Leberzirrhose sein. Warfarin hemmt auch die Synthese von Osteocalcin und Matrix-γ-Carboxyglutamat-Protein, welche in den Knochen vorkommen [ELMADFA und LEITZMANN, 2004].

Vitamin-K-Mangelblutungen im Neugeborenenalter haben ihre Ursache in einem geringen Plazentatransport und daraus resultierend geringen neonatalen Vitamin-K-Speichern, im niedrigen Vitamin-K-Gehalt der Muttermilch (etwa 4 µg/l) und in einem in den ersten Lebenstagen sterilen Darm. Zusätzlich begünstigt wird eine Hypoprothrombinämie bei Neugeborenen durch eine noch verminderte Syntheseleistung der Leber [ELMADFA und LEITZMANN, 2004]. Die früher beobachteten Blutungen sind durch eine prophylaktische Vitamin-K-Gabe nach der Geburt vermeidbar. Wegen einer nicht sicher auszuschließenden Karzinogenität der intramuskulären Vitamin-K-Prophylaxe wird derzeit in Deutschland für gesunde Neugeborene eine orale Vitamin-K-Prophylaxe in einer Dosierung von 3 x 2 mg Vitamin K empfohlen [D-A-CH, 2012].

Bei epidemiologischen Untersuchungen weisen Frauen mit niedriger Vitamin-K-Aufnahme ein erhöhtes Risiko für eine niedrige Knochendichte bzw. Knochenfrakturen auf, was mit dem Einfluss von Vitamin K auf die Osteocalcinbildung erklärt werden kann. Als eindeutige Vitamin-K-Mangelsymptome wurden bisher nur Störungen des Blutgerinnungssystems charakterisiert [D-A-CH, 2012].

3.2.7 Cumarine

Entdeckung

Ihre Entdeckung verdanken die VKA einem Zufall. Anfang des 20. Jahrhunderts wurde bei Rindern, die mit getrocknetem Süßklee gefüttert wurden, eine erhöhte Blutungsneigung beobachtet, verursacht durch einen witterungsbedingten Pilzbefall, durch den aus den im Süßklee enthaltenen Cumarinen Dicoumarol entstand. Anfang der 1930er-Jahre wurde Dicoumarol erstmals als Medikament eingesetzt und 1939 wurden erstmals synthetische Cumarinderivate hergestellt [SCHAEFER, 2012].

Therapeutisch eingesetzte VKA

Die 4-Hydroxy-Cumarin-Derivate Acenocoumarol, Phenprocoumon und Warfarin sind die therapeutisch eingesetzten VKA. Sie werden als Racemate hergestellt und vertrieben. Die Enantiomere unterscheiden sich bezüglich Pharmakokinetik und antikoagulatorischer Wirkung. Dicoumarol wird nicht mehr therapeutisch angewendet [WEBER, 2009].

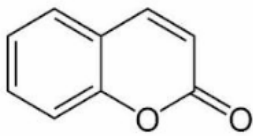


Abbildung 12: Cumarin

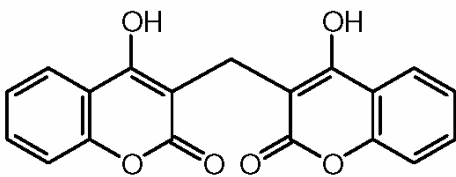


Abbildung 13: Dicoumarol

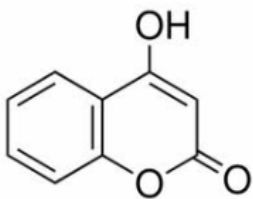


Abbildung 14: 4-Hydroxy-Cumarin

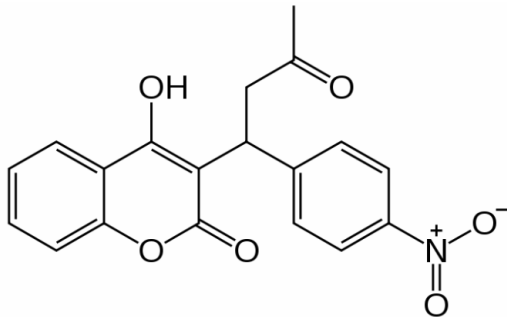


Abbildung 15: Acenocoumarol

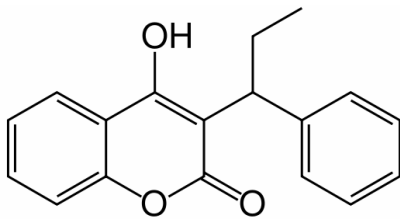


Abbildung 16: Phenprocoumon

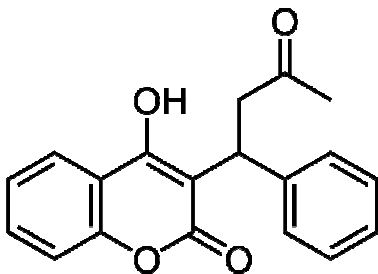


Abbildung 17: Warfarin

Während im angloamerikanischen Raum fast ausschließlich Warfarin verwendet wird, werden in Frankreich, den Niederlanden und der Schweiz Acenocoumarol und in Deutschland Phenprocoumon bevorzugt verwendet [ISSTAS, 2011]. In Österreich wird vorwiegend Phenprocoumon und in kleinerem Ausmaß Acenocoumarol verwendet.

Pharmakodynamik

Die Bezeichnung VKA ist etwas irreführend, weil deren Wirkung auf Hemmung zweier Enzyme des im Kapitel 3.2.5 beschriebenen Vitamin-K-Zyklus beruht, der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase sowie der Vitamin-K-Chinon-Reduktase. Dadurch sinkt die biologische Aktivität der betroffenen Gerinnungsfaktoren auf 10-40 % ihrer normalen Aktivität [WEBER, 2009]. HORN [2009] beschreibt die Wirkung von VKA als funktionellen Vitamin-K-Mangel.

Wirkungseintritt und Therapiebeginn

Bedingt v. a. durch die lange Halbwertszeit des F-II (> 50 h) ist ein funktionell signifikanter Hemmeffekt auf die Gerinnung frühestens am dritten Tag nach Therapiebeginn zu erwarten. Weil VKA auch die ordnungsgemäße Bildung der antikoagulatorischen Proteine C und S hemmen und die Halbwertszeit des Protein C mit etwa 6 Stunden relativ kurz ist, ist der Therapiebeginn mit einem erhöhten Thromboserisiko verbunden, sofern nicht mit Heparinen überlappend antikoaguliert wird [WEBER, 2009].

Pharmakokinetik

VKA werden nach oraler Gabe gut resorbiert, die Plasmaeiweißbindung beträgt etwa 99 % und durch das Cytochrom-P₄₅₀-System werden sie hepatisch metabolisiert.

VKA unterliegen einem enterohepatischen Kreislauf.

Die Eliminationshalbwertszeit von Phenprocoumon beträgt 5 bis 7 Tage, jene von Warfarin 1,5 bis 2 Tage und die von Acenocoumarol 8 bis 11 Stunden.

Wichtige pharmakokinetische Interaktionen sind eine Steigerung oder Herabsetzung der Biotransformation sowie die Verminderung der Bioverfügbarkeit, z. B. durch das Arzneimittel Colestyramin. Dieses bindet im Darm Gallensäuren und unterbricht so deren enterohepatischen Rücktransport. Darüber hinaus kann es auch die Resorption anderer Arzneimittel stören. Das betrifft

insbesondere Cumarinderivate, Herzglykoside, Schilddrüsenhormone und Tetrazykline.

Eine Verdrängung der VKA aus der Plasmaeiweißbindung findet zwar statt, ist jedoch von untergeordneter klinischer Bedeutung. Wegen der vielfältigen Interaktionsmöglichkeiten sollte bei jeder pharmakologischen Therapieumstellung eine engmaschige INR-Kontrolle erfolgen [WEBER, 2009].

Therapie-Indikationen

Wegen vielfältiger Einflussfaktoren auf die Wirkung der VKA ist eine regelmäßige Therapiekontrolle durch Bestimmung der INR erforderlich. Ein therapeutischer INR-Bereich von 2,0-3,0 wird etwa zur Rezidivprophylaxe nach venöser Thromboembolie, Primärprophylaxe bei Vorhofflimmern und nach Aortenklappenersatz angestrebt. Bei einer Primärprophylaxe nach Mitralklappenersatz sowie bei mechanischen Klappen liegt der INR-Zielbereich bei 3,0-4,0 [WEBER, 2009].

Unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen

Blutungskomplikationen sind die wichtigsten unerwünschten Wirkungen. Das Blutungsrisiko ist INR-abhängig und steigt ab einem Wert von 5 exponentiell an. Im INR-Bereich von 2 bis 3 wird mit einer schwerwiegenden Blutung in 10 Behandlungsjahren gerechnet. Je nach Schwere einer Blutung sind das Absetzen des VKA, die Gabe von Vitamin K oder bei lebensbedrohlichen Blutungen die Gabe eines Prothrombinkomplex-Konzentrates Gegenmaßnahmen.

Sehr selten aber gefürchtet sind Cumarinnekrosen, Nekrosen von Haut und Subcutis, welche typischerweise innerhalb der ersten Therapietage auftreten, wahrscheinlich als Folge mikrovaskulärer Thrombosen. Diese treten v. a. bei Patienten mit einem Mangel an Protein C oder S sowie jenen, die eine hohe Initialdosis erhalten haben, auf [WEBER, 2009].

In der Schwangerschaft dürfen VKA nicht verabreicht werden. Wobei mögliche Schädigungen der ungeborenen Kinder eher auf den Einfluss des Vitamin K auf den Knochenstoffwechsel als, wie jahrelang vermutet, auf die Blutgerinnung zurück zu führen sind [Horn, 2009].

Phenprocoumon und Acenocoumarol gehen in die Muttermilch über, weshalb gestillte Säuglinge gegebenenfalls einer zusätzlichen Vitamin-K-Aufnahme bedürfen [WEBER, 2009].

Generika

Die nichtlineare Pharmakodynamik von Warfarin erfordert eine besonders sorgfältige Dosierung, um im sehr engen therapeutischen Bereich zu bleiben. Dabei spielt neben der Dosisanpassung auch das Pharmakon selbst eine wichtige Rolle. Zur Erzielung einer gänzlichen therapeutischen Gleichwertigkeit ist es nicht ausreichend, wenn Originalpräparat und Generikum den komplett identischen Wirkstoff enthalten. Die FDA (Food and Drug Administration, behördliche Lebensmittelüberwachung und Arzneimittelzulassungsbehörde der USA) spricht dann von Bioäquivalenz zweier Pharmaka, wenn sich die Bioverfügbarkeit des Generikums, bezogen auf das Originalpräparat in einem Bereich von 80 bis 125 % bewegt. Diese Bandbreite scheint etwa bei Antibiotika oder Antiarrhythmika akzeptabel, nicht jedoch bei Warfarin mit dessen enger therapeutischen Breite. Bei diesem können bereits geringe Dosisabweichungen bei Anwendung eines einzigen Präparates zu klinisch signifikanten INR-Abweichungen führen. Bei der Verwendung von zwei verschiedenen Präparaten werden durch deren unterschiedliche Bioverfügbarkeit Risiko und Ausmaß einer INR-Abweichung noch zusätzlich erhöht [DECARA, 1998].

Aus Kostengründen besteht seitens der Krankenkassen ein gewisser Druck, dass Patienten vom Originalpräparat auf ein Generikum umsteigen. Im Boston City Hospital wurden hingegen in diesem Zusammenhang durch den Umstieg bedingt höhere Kosten dokumentiert. Während der Umstiegsphase kam es neben häufigeren INR-Abweichungen auch öfter zu kleineren Blutungskomplikationen mit klinischem Behandlungsbedarf [WITTKOWSKY, 1997].

3.2.8 Therapiemanagement der OAK-Therapie mit VKA

In Österreich erfolgt das Therapiemanagement zum überwiegenden Teil durch niedergelassene Ärzte oder Spitalsambulanzen, welche alle 4 Wochen Gerinnungskontrollen durchführen [DIEPLINGER, 2012].

SICHMANN [2011] bestritt in Deutschland als selbst Betroffene einen neuen Weg. Sie informierte sich, kaufte nötige Gerätschaften und Chemikalien, erwirkte eine Kostenübernahme durch die Krankenkasse und nahm im Februar 1986 das Gerinnungsmanagement erstmals in Deutschland selbst in die Hand. Abbildung 18 zeigt die Ausstattung von 1986, sowie ein modernes Gerinnungsmessgerät. Mittlerweile gibt es in Deutschland über 180.000 Patienten, die ein Selbstmanagement durchführen.



Abbildung 18: Gerinnungsmessung [SICHMANN, 2011]

Im Herbst 2008 wurde mit dem Thrombosedienst Mainz auch in Deutschland eine weitere Möglichkeit des Therapiemanagements geschaffen. Diese nach niederländischem Vorbild geschaffene Einrichtung ist auf die Therapie mit VKA spezialisiert. Dieser Dienst übernimmt ausschließlich die Betreuung der VKA-Therapie und keine sonstigen ärztlichen Behandlungen. Die Patienten besuchen den Thrombosedienst in maximalen Intervallen von 28 Tagen. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, die INR eigenständig zu messen, über

einen persönlichen Zugangscode zu dokumentieren und dann Dosierhinweise und den nächsten Kontrolltermin mitgeteilt zu bekommen [ISSTAS, 2011]. In Österreich gibt es keine vergleichbaren Einrichtungen.

Zusätzlich zum traditionellen Therapiemanagement betreiben in Österreich derzeit etwa 10 % der ca. 50.000 Patienten unter lebenslanger OAK ein Selbstmanagement. Das bedeutet wöchentliche (bei Bedarf auch häufigere) INR-Messungen mit dem eigenen portablen Messgerät, einschließlich der selbständigen Durchführung einer eventuell erforderlichen Dosisanpassung (innerhalb eines klar definierten INR-Bereiches). Voraussetzung dafür ist die erfolgreiche Absolvierung einer mehrstündigen Schulung durch die Österreichische Arbeitsgruppe für Selbstmanagement der oralen Antikoagulation (ÖASA). Zusätzlich müssen die INR-Wert-Aufzeichnungen und die darauf basierenden Dosierungen routinemäßig alle drei Monate ärztlich kontrolliert werden.

Von den 28 Schulungszentren der 2001 gegründeten ÖASA werden mit Stand 2011 in Österreich über 700 Patienten pro Jahr und wurden insgesamt bisher über 5.000 Patienten geschult.

Bei der 12. Jahrestagung der ÖASA im November 2011 wurde das Selbstmanagement als die derzeit kostengünstigste und effektivste Therapieform für Patienten unter lebenslanger oraler Antikoagulation bezeichnet [DIEPLINGER, 2012].

Für Effektivität und Sicherheit der Warfarin-Therapie ist eine möglichst dauerhafte Einhaltung des therapeutischen Bereichs von wesentlicher Bedeutung. Selbst bei hohem Aufwand und klinisch strategischem Vorgehen scheint es kaum möglich, dass mehr als 70 % der gemessenen Werte bei den INR-Kontrollen innerhalb des therapeutischen Bereichs liegen.

Ursächlich damit verbunden sind neben komplexen Nahrungs- und Medikamenteninteraktionen auch unterschiedliche genetische Gegebenheiten. Bei weniger als 60 % der gemessenen INR-Werte innerhalb des therapeutischen Bereichs gehen viele Vorteile des Warfarins verloren. Einige

Studiendaten weisen darauf hin, dass es in diesen Fällen gleich vorteilhafter sein könnte von Warfarin auf ASS umzusteigen [LADER et al, 2012].

Bei KOERTKE et al. [2003] waren in der „Early Self-Controlled Anticoagulation Trial (ESCAT I) Studie“ in der Selbstmanagement-Gruppe 80 % und in der Gruppe jener, bei der die Kontrollen durch die jeweiligen Hausärzte durchgeführt wurden, 65 % der gemessenen INR-Werte im therapeutischen Bereich.

SOLIMAN HAMAD et al. [2009] verglichen Selbstmanagement-Patienten mit einer konventionellen Patientengruppe, bei denen INR-Messung und VKA-Dosierung vom nationalen, niederländischen Thrombose-Service durchgeführt wurden.

Gegenstand des Vergleiches waren Einhaltung des therapeutischen INR-Bereichs und eine Fragebogenerhebung. Studienteilnehmer waren 62 Patienten mit mechanischer Aortenklappe, von denen 4 Patienten im Laufe der Studie ausscheiden mussten. Studienzeitraum war von Jänner 2006 bis Juni 2007.

Bei den Selbstmanagement-Patienten waren 72,9 % der insgesamt 1.526 gemessenen INR-Werte innerhalb des therapeutischen Bereichs von 2,5 bis 4,5 und bei der konventionellen Patientengruppe 53,9 % der 666 Messwerte.

Bei der Fragebogenerhebung zur Lebensqualität zeigte sich bei den Selbstmanagement-Patienten ein detaillierteres Wissen über die Antikoagulantien-Therapie, über potentielle Therapie-Komplikationen sowie über die Beeinflussung der INR-Werte durch Nahrung, Alkohol, Medikamente und Infektionskrankheiten. Außerdem war bei diesen die Compliance höher, weil sie nicht mehr zum lokalen Thrombose-Service gehen mussten und deshalb insgesamt motivierter waren.

OERTEL und LIBBY [2010] sehen im Selbstmanagement folgende Vorteile:

- Einhaltung des therapeutischen Bereichs über längere Zeiträume
- weniger Blutungen und Thrombosen

- Patienten werden stärker eingebunden, kompetenter und übernehmen mehr Eigenverantwortung
- mehr Sicherheit für Patienten, die gerne reisen
- für den Patienten weniger zeitaufwändig
- laborunabhängige, konstante Testmethode

Als wesentlichen Nachteil führen sie an, dass viele Warfarin-Patienten höheren Alters und der Summe der Anforderungen des Selbstmanagements nicht immer gewachsen sind.

3.3 Heparine

Heparine bestehen aus unterschiedlich großen Sacchariden, welche Ausschnitte aus dem Heparan-Sulfat darstellen und deshalb über das Antithrombin-Heparansulfat-System wirken. Sie werden bei erhöhtem Thromboserisiko gegeben, wie etwa bei längerer Bettruhe. Wegen ihrer chemischen Struktur können sie nur parenteral verabreicht werden, sowohl subcutan als auch intramuskulär. Der Abbau erfolgt in der Leber durch Heparinasen [HORN, 2009].

Unfraktioniertes Heparin war jahrelang der klinische Standard. Wie das natürlich vorkommende Heparansulfat hemmt es den F-X und das F-II. Die Kontrolle erfolgt durch die PTT, welche sich unter Heparineinfluss schnell verlängert. Theoretisch müsste auch der Quickwert beeinflusst werden, jedoch gibt es das internationale Übereinkommen, dem Quick-Test eine heparin-neutralisierende Substanz beizufügen, damit dieser Einfluss das Ergebnis nicht verändert [HORN, 2009].

Fraktioniertes Heparin, auch als niedermolekulares Heparin (NMH) bezeichnet, besteht aus kleineren Bruchstücken des unfraktionierten Heparins. Die geringere molekulare Größe führt zwar noch zu einer Konformationsänderung am AT, jedoch findet keine gleichzeitige Bindung an das Thrombin (F-II) mehr statt. Deshalb kann NMH in therapeutischen Dosierungen nur den F-X

inaktivieren, nicht jedoch das Thrombin. Im Vergleich zum fraktionierten Heparin sind NMH leichter zu dosieren und nebenwirkungsärmer [HORN, 2009].

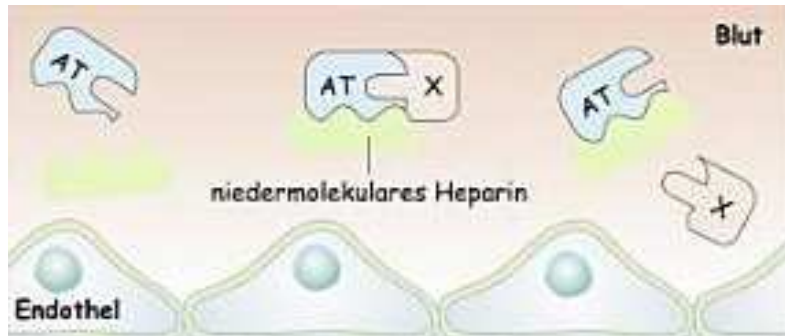


Abbildung 19: Niedermolekulares Heparin [HORN, 2009]

Anders als beim unfractionierten Heparin ist bei der Anwendung von NMH keine Therapiekontrolle mittels PTT möglich. Weil die Inaktivierung des F-X für eine anständige Unterdrückung der Thrombinwirkung nicht auszureichen scheint, muss beim Auftreten einer PTT-Verlängerung bereits von einer Überdosierung ausgegangen werden [HORN, 2009].

3.4 Neue orale Antikoagulantien

Dagibatran

Dagibatran-Etexilat erhielt 2008 die EU-Zulassung mit der Einschränkung der Indikation auf die „Prophylaxe venöser Thromboembolien bei erwachsenen Patienten nach elektiver Hüft- oder Kniegelenksoperationen“. Es ist ein oral anzuwendender F-IIa-Inhibitor bei dem keine Gerinnungskontrolle zur Therapieüberwachung erforderlich ist. Die Elimination erfolgt zu > 85 % renal [WEBER, 2009].

Rivaroxaban

Rivaroxaban wurde Ende 2008 durch die europäische Arzneimittelbehörde zugelassen. Es ist ein F-Xa-Inhibitor bei dem keine Gerinnungskontrolle zur Therapieüberwachung erforderlich ist und mit der gleichen Einschränkung der Indikation wie Dagibatran. Die Elimination erfolgt zu 30 % unverändert renal, der Rest wird hepatisch metabolisiert [WEBER, 2009].

ROTT [2012] führt an, dass die Zulassungen inzwischen erweitert wurden, aber etwa für Patienten mit künstlichem Herzklappenersatz aktuell noch keine Zulassungen vorliegen. Auch für Schwangerschaft und Stillzeit gibt es keine Zulassung.

Als *Vorteile* führt sie ein festes Dosierungsschema, keine Interaktionen mit der Ernährung, keine regelmäßige Gerinnungsmessung und weniger Interaktionen mit anderen Medikamenten im Vergleich zu den VKA an.

Als *Nachteile* nennt sie fehlende Erfahrungen bezüglich Langzeitanwendungen, Blutungskomplikationen (v. a. bei Nichtbeachtung der Nierenfunktion oder Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten), den höheren Preis, geringe Erfahrung der Ärzte, ein fehlendes spezifisches Gegenmittel bei Blutungen, keine Möglichkeit eines regelmäßigen Gerinnungsmonitorings und die mit z. B. 7-11 Stunden deutlich geringerer Halbwertszeit als bei Phenprocoumon, weshalb die Einnahme besonders regelmäßig erfolgen muss.

4 Einflussfaktoren auf die OAK-Therapie mit VKA

Wie bereits in der Einleitung erwähnt ist das oberste Ziel bei einer Therapie mit VKA die INR in den ohnehin sehr engen therapeutischen Bereich zu bringen und dort möglichst auch zu halten. In der praktischen Umsetzung bedeutet das eine permanente Herausforderung. Jedes Abweichen vom Zielbereich erhöht die Wahrscheinlichkeit von mitunter schwerwiegenden Komplikationen, welche im äußersten Fall bis zum Tod führen können. Angesichts dieser Grundvoraussetzung spielen eine Nährstoffoptimierung aber auch das Vermeiden von Langzeitfolgen eine relativ geringe Rolle.

Mit dem Identifizieren von potentiellen Einflussfaktoren ist bereits sehr viel erreicht, denn nur so können diese bei der Festlegung der Dosierung des VKA grundsätzlich berücksichtigt werden oder im Nachhinein eine mögliche Erklärung für eine INR-Abweichung sein.

ANSELL [2005] stellt frei formuliert fest, dass selbst in bedeutenden Grundlagenwerken der Hämostase wenig über Wechselwirkungen von Kräutern und Nahrungsergänzungsmitteln mit dem hämostatischen System zu finden ist (eines von zwei von ihm angeführten Beispielen: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN, editors. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001). Konkret vermisste er etwa ein Verzeichnis, in dem derartige Wechselwirkungen angeführt sind. Auch in den Texten war wenig zu finden, maximal ein paar Zeilen oder ein Absatz zu dem Thema.

Anlässlich der Begutachtung einer Publikation, welche einen systematischen Überblick über Warfarin und seine Wechselwirkungen mit Medikamenten und Lebensmitteln zum Inhalt hatte, stellt er fest, dass von 1994 bis 2005 in 187 Artikeln 120 Medikamente oder Lebensmittel angeführt wurden. Wobei keine der Studien einem exzellenten Qualitätsstandard entsprach. Es gab zwar einige randomisierte kontrollierte Studien, jedoch waren diese nicht von bester Qualität.

Er weist in Folge darauf hin, dass neben der eigentlichen Frage der Wechselwirkungen immer auch die Qualität der Literatur beachtet werden muss.

Dr. Ansell (http://www.acforum.org/about_ansell.htm) ist ein international anerkannter Experte auf dem Gebiet der Hämostase und Thrombose. Er veröffentlichte mehr als 200 Publikationen.

Im folgenden Kapitel wird die von Ansell erwähnte systematische Übersichtsarbeit näher ausgeführt, in der HOLBROOK et al. [2005] insgesamt 642 Artikel sichten, von denen 205 die Interaktionen von Warfarin mit Medikamenten oder Lebensmitteln auf Originaldaten basierend beschrieben. Von diesen 205 Artikeln waren 181 verfügbar und verwertbar, welche insgesamt 187 Einzelberichte von Interaktionen mit 120 Medikamenten oder Lebensmitteln enthielten.

4.1 Interaktionen im Überblick

Wie im vorigen Kapitel beschrieben sind viele Arbeiten dieses Themenfeldes von nur geringer Qualität. HOLBROOK et al. [2005] erstellten auf Basis von 181 verfügbaren und verwertbaren Artikeln einen systematischen Überblick über Warfarin und dessen Interaktionen mit Medikamenten und Lebensmitteln.

Von den begutachteten 181 Studien basierten 33 auf randomisierten kontrollierten Studien, von denen jedoch keine einzige von den Autoren als exzellent (> 100 Probanden) bezeichnet wurde. Von den restlichen 148 Studien waren 125 Einzelfallberichte.

Hinweise zur nachfolgenden Tabelle 1:

Interaktionen, welche die Warfarin-Wirkung potenzierten oder hemmten wurden in *major*, *moderate*, *minor* und *nonclinical* unterteilt.

Major-Potentiation führte zum Tod, schweren Blutungen oder zum erzwungenen Abbruch der Warfarin-Therapie.

Moderate-Potentiation machte eine Anpassung der Warfarin-Dosierung erforderlich, die INR stieg über 5,0 oder erhöhte sich um mehr als 1,5.

Minor-Potentiation änderte die INR, ohne dass die Warfarin-Dosierung angepasst werden musste, die INR blieb unter 5,0 und erhöhte sich um weniger als 1,5.

Nonclinical-Potentiation führte zu einem statistisch signifikanten Anstieg des Warfarin-Levels jedoch ohne Änderung von INR und klinischem Status. Es sei angemerkt, dass mit „Warfarin-Level“ vermutlich die Konzentration im Blut und nicht die zugeführte Menge gemeint ist.

Major-Inhibition führte zu einer Thrombose.

Moderate-Inhibition erforderte eine Anpassung der Warfarin-Dosierung wobei die INR unter 1,5 sank oder die INR-Reduktion mehr als 1,5 betrug.

Minor-Inhibition führte zu einer INR Absenkung, jedoch nicht unter 1,5 und nicht um mehr als 1,5 und die Warfarin-Dosierung musste nicht angepasst werden.

Nonclinical-Inhibition führte zu einer statistisch signifikanten Senkung des Warfarin-Levels jedoch ohne Änderung von INR und dem klinischem Status.

Level of Causation	Potential	Inhibition	No Effect
I (Highly probable)	Acetaminophen ¹⁷ Alcohol (if concomitant liver disease) ^{†64} Amiodarone ^{†65-67} Anabolic steroids ^{†68,69} Boldo-fenugreek ¹⁸ Cimetidine ^{†70-75} Ciprofloxacin ^{† (n = 34)} ¹⁶ Citalopram ^{† (n = 12)} ¹⁹ Clofibrate ^{†76} Cotrimoxazole ^{†77} Diltiazem ^{† (n = 20)} ²⁰ Entacapone ^{† (n = 12)} ²¹ Erythromycin ^{†78} Fenofibrate ²² Fish oil ²³ Fluconazole ^{†79} Isoniazid ^{†80} Mango ²⁴ Metronidazole ^{†81} Miconazole oral gel ^{†82} Miconazole vaginal suppositories ²⁵ Omeprazole ^{†83} Phenylbutazone ^{†84,85} Piroxicam ^{†86} Propafenone ^{†87} Propranolol ^{†88,89} Quilonggao ²⁶ Sertraline ^{† (n = 12)} ²⁷ Sulfapyrazole (biphasic with later inhibition) ^{†90-92} Voriconazole ^{† (n = 17)} ²⁸ Zileuton ^{† (n = 24)} ²⁹	Barbiturates ^{93,94} Carbamazepine ^{†95} Chlordiazepoxide ^{†96} Cholestyramine ^{†97,98} Etodolac ^{† (N = 18)} ³⁰ Griseofulvin ^{†99,100} Mercaptopurine ³¹ Mesalamine ³² Nafcillin ^{†101} Ribavirin ³³ Rifampin ^{†102,103} Sucralfate ^{†104,105} Trazodone ³⁴ High vitamin K content foods/enteral feeds ^{†106,107} Large amounts of avocado ^{†108}	Alcohol ^{†109,110} Anastrozole ^{† (N = 16)} ³⁵ Antacids ^{†97} Argatroban ^{†36} Atenolol ^{†89} Bumetadine ^{†111} Cilostazol ^{† (N = 15)} ³⁷ Clopidogrel ^{† (N = 43)} ¹⁴ Diflunisal ^{†112} Donepezil hydrochloride ^{† (N = 12)} ³⁸ Enoxacin ^{†113} Eprosartan ^{† (N = 18)} ³⁹ Famotidine ^{†114} Felodipine ^{†115} Fluoxetine ^{†116} Fondaparinux ^{† (N = 12)} ⁴⁰ Gemifloxacin ^{† (n = 35)} ⁴¹ Ketorolac ^{†117} Levetiracetam ^{† (N = 26)} ⁴² Losartan ^{† (N = 9)} ⁴³ Meloxicam ^{† (N = 13)} ⁴⁴ Metoprolol ^{†89} Metronidazole ^{† (N = 14)} ⁴⁵ Miglitol ^{† (N = 19)} ⁴⁶ Modafinil ^{† (N = 28)} ⁴⁷ Moexipril ^{† (N = 10)} ⁴⁸ Montelukast ^{† (N = 12)} ⁴⁹ Moricizine ^{†118} Naproxen ^{†119} Nateglinide ^{† (N = 12)} ⁵⁰ Nefazodone ^{† (N = 17)} ⁵¹ Nizatidine ^{†120} Olestra ^{† (N = 36)} ¹² Pantoprazole ^{† (N = 26)} ⁵² Psyllium ^{†97} Ranitidine ^{†71,121} Sevelamer hydrochloride ^{† (N = 14)} ⁵³ Vitamin E ^{† (N = 25)} ¹³
II (Probable)	Acetylsalicylic acid ^{†122} Amoxicillin/clavulanate ¹²³ Azithromycin ¹²⁴ Celecoxib ⁹ Choral hydrate ^{†125} Clarithromycin ¹²⁶ Danshen ²⁷ Dextropropoxyphenet ^{†128} Disulfiram ^{†129} Dong quai ¹³⁰ Fluorouracil ¹³¹ Fluvastatin ¹³² Fluvoxamine ¹³³ Gemcitabine ¹³⁴ Grapefruit juice ¹³⁵ Interferon ¹³⁶ Itraconazole ^{†137} Levamisole/fluorouracil ¹³⁸ Levofloxacin ¹³⁹ Lycium barbarum L ¹⁴⁰ PC-SPES ¹⁴¹ Paclitaxel ¹⁴² Paracetamol ¹⁴³ Phenytoin (biphasic with later inhibition) ^{†144} Quinidine ^{†145} Ritonavir ⁶⁰ Ropinirole ¹⁴⁶ Simvastatin ^{†147,148} Tamoxifen ^{†149} Tetracycline ^{†150,151} Tolterodine ¹⁵² Tramadol ^{153,154} Troglitazone ¹⁵⁵	Azathioprine ¹⁵⁶ Bosentan ¹⁵⁷ Candesartan cilexetil ^{†158} Chelation therapy ¹⁵⁹ Dicloxacillin ^{†160,161} Ginseng ¹⁶² Influenza vaccine ⁶¹ Multivitamin supplement containing vitamin K ¹⁶³ Raloxifene hydrochloride ¹⁶⁴ Ritonavir ¹⁶⁵ Soy milk ¹⁶⁶	Atorvastatin ¹⁶⁷ Cilomilast ^{† (N = 36)} ¹⁶⁸ Coenzyme Q10/ginkgo biloba ^{† (N = 24)} ¹⁵ Colesevelam hydrochloride ¹⁶⁹ Ibuprofen ^{†170} Influenza vaccine ^{†82,63} Ketoconazole ^{†171} Ketoprofen ^{†172} Levosimendan ¹⁷³

fortgesetzt

Level of Causation	Potential	Inhibition	No Effect
III (Possible)	Acarbose ¹⁷⁴ Amiodarone-induced toxicosis ¹⁷⁵ Amoxicillin ¹⁷¹ Amoxicillin/tranexamic rinse ¹⁷⁶ CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil) ¹⁷⁷ Chloramphenicol ¹⁷⁸ Cranberry juice ¹⁷⁹ Curbicin ¹⁸⁰ Danazol ¹⁸¹ Danshen/methyl salicylate ¹⁸² Disopyramide† ^{183,184} Felbamate ¹⁸⁵ Gatifloxacin ¹⁸⁶ Gemfibrozil ¹⁸⁷ Indomethacin ¹⁸⁸ Ifosfamide† ¹⁸⁹ Lovastatin† ¹⁹⁰ Leflunomide† ¹⁹¹ Metolazone† ¹⁹² Miconazole topical gel ¹⁹³ Nalidixic acid† ¹⁹⁴ Norfloxacin† ¹⁹⁵ Ofloxacin ^{196,197} Orlistat† ¹⁹⁸ Propoxyphene† ¹²⁸ Rofecoxib ⁹ Topical salicylates† ^{199,200} Saquinavir ²⁰¹ Sulindac† ^{202,203} Terbinafine ⁵⁹ Ticlopidine ²⁰⁴ Tolmetin† ²⁰⁵ Trastuzumab ²⁰⁶	Cyclosporine† ²⁰⁷ Etretinate† ²⁰⁸ Sulfasalazine ²⁰⁹ Sushi containing seaweed ²¹⁰ Telmisartan ²¹¹ Terbinafine ⁵⁸ Ubiquinol ²¹²	
IV (Highly improbable)	Bezafibrate ²¹³ Cefamandole† ²¹⁴ Cefazolin† ²¹⁴ Etoposide/carboplatin ²¹⁵ Fluoxetine/diazepam ⁵⁶ Heparin† ²¹⁶ Levamisole ²¹⁷ Evonorgestrel† ²¹⁸ Methylprednisolone ²¹⁹ Nabumetone ²²⁰ Quetiapine ²²¹ Sulfisoxazole† ²²²	Cloxacillin ²²³ Furosemide ²²⁴ Green tea ²²⁵ Nafcillin/dicloxacillin ²²⁶ Propofol ²²⁷ Teicoplanin ²²⁸	Tobacco† ²²⁹ Vancomycin† ²¹⁴

*Interaction key: major interaction (**bold/italics**); moderate interaction (**bold**); minor interaction (*italics*); nonclinical interaction (regular).

†Data from 1994 review.⁶

‡Drugs and foods for which evidence is based on fair- to good-quality randomized controlled trials; numbers in parentheses indicate number of subjects in trial.

Tabelle 1: Interaktionen mit Warfarin [HOLBROK et al., 2005]

Ich weise darauf hin, dass Heparin laut Tabelle 1 mit Warfarin nur in nicht-klinischem Ausmaß und zudem mit nur sehr geringer Wahrscheinlichkeit interagiert. Das erscheint wenig plausibel, weil sowohl Warfarin als auch Heparin zwei sehr potente Antikoagulantien sind. Es könnte sich aber dadurch erklären, dass das Heparin in der INR nicht aufscheint, weil dem Quick-Test auf Basis einer internationalen Übereinkunft eine Heparin neutralisierende Substanz zugefügt ist (siehe Kapitel 2.5.1 und 2.5.3).

Weiters weise ich darauf hin, dass sich die individuellen Gegebenheiten von denen in der Tabelle 1 angeführten möglicherweise etwas unterscheiden

können. So wird in dieser etwa Grapefruit-Saft zugeschrieben, wahrscheinlich eine Major-Potentiation zu bewirken. Wie u. a. in den Kapiteln 3.2.7 (unter Pharmakokinetik), 4.5 (unter Grapefruit) und 4.7 können etwa im Zusammenhang mit dem Cytochrom-P₄₅₀-System individuell sehr unterschiedliche Gegebenheiten vorliegen.

Dazu passend führen HOLBROOK et al. [2005] an, dass der beste Schutz vor potentiellen Schädigungen durch diverse Interaktionen ein regelmäßiges INR-Monitoring darstellt. Ganz besonders empfehlen sie eine sorgfältige Therapiekontrolle bei einer Medikamentenumstellung und bei Änderungen der Ernährungsweise und da wiederum besonders, wenn wie bei auf Kräutern basierenden Produkten die genauen Inhaltsstoffe nicht ausreichend bekannt sind.

Weiters führen sie an, dass höherwertige Studien im Gegensatz zu jenen geringerer Qualität, den diversen Interaktionen eine geringere bis gar keine klinische Bedeutung zuschreiben.

Außerdem waren die Autoren überrascht, dass sie keine behördliche und auf Prüfverfahren basierende Datensammlung betreffend Interaktionen von Warfarin mit anderen Medikamenten finden konnten.

4.2 Lifestyle

PENNING-VAN BEEST et al. [2002] führten eine Fall-Kontroll-Studie mit dem Ziel Faktoren (soziodemografisch, Lebensstil, Ernährung) zu identifizieren, welche zu einer Über-Antikoagulation führten. Es wurden 300 Patienten mit einer INR $\geq 6,0$ und zuvor stabilen INR-Werten mit 302 randomisiert ausgewählten Patienten mit einer INR im Zielbereich verglichen. Die Studie wurde an einer niederländischen Antikoagulations-Klinik durchgeführt, in deren Einzugsgebiet knapp 700.000 Einwohner leben und die im Falle einer erforderlichen Therapie mit VKA auf diese Klinik verwiesen werden. Eine INR von 6,0 ist jener Wert ab dem das Blutungsrisiko stark erhöht ist. Die Datenerhebung erfolgte mittels Interviews und der Einbeziehung von die

Antikoagulation betreffenden Aufzeichnungen (v. a. Dosierung und Zeitpunkt des aufgenommenen VKA).

Bei der Studie zeigte sich, dass Alter, Geschlecht und Bildungsgrad keinen Einfluss auf eine Über-Antikoagulation hatten.

Mit einem erhöhten Risiko behaftet waren ein niedrigerer Body-Mass-Index, eine Gewichstreduktion, eine geringere körperliche Aktivität, Urlaub, fettreiche Ernährung und Nichtraucher.

Gewohnheitsmäßiger und selbst starker Alkoholkonsum waren kein Risikofaktor. Jedoch war das Risiko einer $\text{INR} \geq 6,0$ dann erhöht, wenn der Alkoholkonsum relativ kurz vor der INR-Messung erfolgte.

Die Studienautoren empfehlen beim Vorhandensein derartiger Risikofaktoren das INR-Monitoring besonders sorgfältig durchzuführen.

COSTA et al. [2012] führten eine prospektive Langzeitstudie durch mit dem Ziel potentielle Einflussfaktoren auf die Zeit im therapeutischen Bereich (TTR) im Rahmen einer OAK-Therapie zu identifizieren. Es wurden die Daten von 134 Patienten analysiert, welche anschließend in 2 Gruppen geteilt wurden. Eine Gruppe mit einem $\text{TTR} < 66\%$ (73 Patienten) und eine mit einem $\text{TTR} \geq 66\%$ (61 Patienten). Durchführungszeitraum war Dezember 2006 bis Jänner 2008.

Mittels Fragebogen wurden u. a. erhoben: demografische Daten, Indikationen für die OAK, Co-Morbiditäten, psychologische Faktoren, kognitive Fähigkeiten, Compliance, Vitamin-K-Aufnahme-Muster, sonstige Medikationen, familiäre Unterstützung, Konsum von Tee, Kaffee, Alkohol und Nikotin.

Bei der Auswertung zeigten sich folgende Faktoren als wesentlich für eine qualitativ hochwertige OAK-Therapie: regelmäßige Vitamin-K-Aufnahme, männliches Geschlecht, Antikoagulationsdauer > 2 Monate, familiäre Unterstützung, hohe Compliance bei der Medikamenteneinnahme und kein regulärer Alkoholkonsum. Die Studienautoren weisen betreffend Alkoholkonsum darauf hin, dass die von den Studienteilnehmern gemachten Angaben möglicherweise nur wenig korrekt waren.

In der Gruppe mit der längeren TTR war die Vitamin-K-Aufnahme etwas geringer, jedoch deutlich regelmäßiger. Die Studienautoren kommen zu dem

Schluss, dass eine regelmäßige Vitamin-K-Aufnahme als eigenständiger Faktor für eine qualitativ hochwertige OAK-Therapie anzusehen und bedeutender als die mittlere, tägliche Vitamin-K-Aufnahme ist.

Characteristic	TTR <66% (n = 73)	TTR ≥66% (n = 61)	P
Sociodemographic			
Age, mean (SD), y	56.00 (14.1)	53.43 (14.2)	0.297
Male sex, %	34.2	49.2	0.080
Schooling, median (IQR), y	4.0 (3.0–7.5)	4.0 (3–5.5)	0.819
No schooling, %	16.4	9.8	0.264
Clinical			
Body mass index, mean (SD), kg/m ²	25.54 (5.5)	26.31 (5.5)	0.406
Hemoglobin A _{1c} ,* mean (SD), %	8.24 (2.5)	7.45 (1.0)	0.567
CrCl, [†] mean (SD), mL/min	75.56 (30.9)	83.21 (37.0)	0.264
CrCl <50 mL/min, %	20.5	16.4	0.539
History			
Indication for anticoagulation, %			
Nonvalvular AF	33.5	34.4	0.862
Valvular AF or heart valve prosthesis	19.2	27.9	0.210
Venous thromboembolism	27.4	24.6	0.646
Other	19.9	13.1	0.263
Heart failure, %	32.4	34.4	0.805
Diabetes mellitus, %	12.3	9.8	0.649
Cancer, %	2.7	0.0	0.500
Current smoker, %	5.5	9.8	0.511
Alcohol regular use, %	13.7	3.3	0.035
Acetaminophen (paracetamol)	11.0	6.6	0.374
Antacids	2.7	1.6	1.000
Antiinflammatory drugs	2.7	0.0	0.500
Coffee	93.2	90.2	0.531
Tea	27.4	19.7	0.296
Medication history			
INR target range 2–3, %	91.8	96.7	0.351
Warfarin treatment duration, median (IQR), mo	9 (1–34)	17 (2.5–40)	0.350
Warfarin treatment duration >2 mo, %	67.1	77.0	0.201
Polypharmacy, %	64.4	65.6	0.886
Other potential factors			
Hospitalizations in the past year, mean (SD)	0.90 (1.0)	0.66 (0.9)	0.115
General compliance (4-item Morisky Test), %	30.1	39.3	0.264
Good MMC, %	58.9	80.3	0.008
Cognitive impairment (screening)			
MMSE score, median (IQR)	26 (24–29)	27 (24–28)	0.619
Cognitive impairment, %	16.40	11.50	0.412
Depression (screening), %	23.30	14.8	0.214
Presence of family support, %	74.0	86.9	0.063
Vitamin K intake			
Daily intake, median (IQR), µg/kg/d	0.97 (0.4–1.9)	0.63 (0.3–1.3)	0.130
Variability of intake, median (IQR), µg/kg/d	2.73 (1.1–4.8)	1.76 (0.8–3.1)	0.007

AF = atrial fibrillation; CrCl = creatinine clearance; IQR = interquartile range; MMC = medication management capacity; MMSE = Mini-Mental State Examination.
 *Available from 12 of 15 diabetic patients.
[†]The estimated glomerular filtration rate was calculated with the use of the Cockcroft-Gault formula.

Tabelle 2: Einflussfaktoren auf die TTR [COSTA et al., 2012]

4.3 Vitamin K

Verglichen mit anderen fettlöslichen Vitaminen variieren die zugeführten und resorbierten Mengen an Vitamin K inter- und intraindividuell stark. Diese Schwankungen betreffend Vitamin K werden häufig auch mit Schwankungen bei der oralen Antikoagulationstherapie in Zusammenhang gebracht.

Bei einer Langzeit-Warfarin-Therapie kann eine Vitamin-K-restriktive Ernährung zwecks Minimierung von Schwankungen der Vitamin-K-Aufnahme gewisse Risiken mit sich bringen, wegen der Bedeutung des Vitamin K für die Prävention anderer chronischer Erkrankungen, beispielsweise einer gesteigerten vaskulären Kalzifizierung. Darüber hinaus ist zu beachten, dass ein restriktiver Konsum Vitamin-K-haltiger Lebensmittel auch eine verminderte Aufnahme weiterer in diesen Lebensmitteln enthaltenen Nährstoffen mit sich bringt.

Weiters wurde eine niedrige Vitamin-K-Aufnahme sogar mit Schwankungen der oralen Antikoagulationstherapie ursächlich in Verbindung gebracht, während hohe Vitamin-K-Aufnahmen die Gefahr einer unzureichenden Antikoagulation mit sich bringen [BOOTH, 2010].

ANSELL et al. (2008) bringen bei der 8. Ausgabe der „Evidence-Based Clinical Practice Guidelines“ des „American College of Chest Physicians“ erhöhte Vitamin-K-Aufnahmen, die zu einer verringerten Warfarin-Wirkung führen können, mit dem Konsum von grünem Gemüse während einer Reduktionsdiät zur Gewichtsabnahme, sowie mit Vitamin-K-haltigen Nahrungsergänzungsmitteln in Zusammenhang. Im Gegenzug wird auf einen potenzierten Warfarin-Effekt bei einer erniedrigten Vitamin-K-Aufnahme hingewiesen.

Der Zusammenhang von schwankenden Vitamin-K-Aufnahmen und instabilen INR-Werten bei Warfarin-Patienten ist schon länger bekannt. Erst in jüngster Zeit wurden Studien betreffend Zusammenhang von Vitamin-K-Aufnahme und INR-Stabilität gemacht.

SCONCE et al.[2007] untersuchten in einer randomisierten Doppel-Blind-Studie ob instabile INR-Werte durch eine höhere Vitamin-K-Zufuhr stabilisiert werden können. Demnach war eine instabile INR wesentliches Auswahlkriterium der 70 teilnehmenden Probanden. Der INR-Zielbereich war 2,0-3,0. Die Studiendauer betrug sechs Monate.

Es wurden zwei Gruppen gebildet. In Gruppe 1 wurden täglich 150 µg Vitamin K supplementär verabreicht und in Gruppe 2 ein Placebo. In Gruppe 1 wurde die Warfarin-Dosis entsprechend dem geforderten INR-Zielbereich angepasst und erst danach wurde mit der statistischen Auswertung begonnen.

In Gruppe 1 zeigte sich bei 33 von 35 Probanden eine deutlich verbesserte INR-Stabilität. Interessanter Weise kam es auch in der Placebo-Gruppe zu einer verbesserten INR-Stabilität, wobei bei 17 von 33 Probanden eine geringe und bei 7 von 33 Probanden eine deutliche Verbesserung erzielt wurde.

In Gruppe 1 waren die Plasma-Vitamin-K-Konzentrationen vor und nach der Studie ähnlich, hingegen kam es in Gruppe 2 zu einem signifikanten Anstieg (1502 ± 659 pg/ml gegenüber 619 ± 210 pg/ml).

Die Studienautoren kamen zu dem Schluss, dass tägliche Schwankungen in der Vitamin-K-Zufuhr zu signifikanten Schwankungen bei der OAK-Therapie führen können. Schwankungen in der Vitamin-K-Zufuhr kommen grundsätzlich bei allen Patienten vor, jedoch sind deren Auswirkung bei jenen mit instabilem INR größer und können bereits durch vergleichsweise kleinere Zufuhrmengen verursacht werden. Weiteres nehmen sie an, dass bei Patienten mit instabiler INR eine gesteigerte Vitamin-K-Zufuhr zu größeren Speichermengen im Körper sowie stabilerer INR führen.

Die verbesserte INR-Stabilität bei Patienten der Placebogruppe bringen die Studienautoren mit dem studienbedingt engmaschigeren Monitoring in Zusammenhang.

Inadäquate und variable Vitamin-K-Zufuhr ist über die OAK hinaus für die Aktivierung von Proteinen mit γ -carboxyliertem Glutamat (Gla-Proteine) in Knochen, für vaskuläre Reparaturmechanismen und vaskuläre Calcifizierungen

von Bedeutung. Die Studienautoren sehen auch die Möglichkeit, dass durch zusätzlich aufgenommenes Vitamin K und somit notwendiger Weise höherer Warfarin-Dosen sich auch das Risiko von Knochenbrüchen oder arteriellen Calcifizierungen erhöhen kann. Sie sehen diese Risiken jedoch noch sehr experimenteller Natur. Stattdessen rücken sie das Ziel durch eine höhere Vitamin-K-Zufuhr eine erhöhte INR-Stabilität zu bewirken in den Vordergrund, zwecks Minimierung des Risikos von sowohl ischämischen Schlaganfällen als auch Blutungen.

SCHURGERS et al. [2004] untersuchten ebenfalls den Effekt der Vitamin-K-Aufnahme auf die Stabilität der OAK.

Studienteilnehmer waren 12 gesunde Erwachsene (je sechs Frauen und Männer) im Alter von 25-31 Jahren mit einer Ziel-INR von 2,0. Die Durchführung der OAK erfolgte mit Acenocoumarol. Im zeitlichen Verlauf erfolgte nach einer vierwöchigen Anpassungsphase auf die Ziel-INR eine siebenwöchige Vitamin-K-Zufuhr mit synthetisch hergestelltem Vitamin K₁ (= Studienphase I). Danach folgte eine zweiwöchige Washout-Phase und auf diese eine vierwöchige Phase, in der die Vitamin-K-Zufuhr mit insgesamt vier verschiedenen Mahlzeiten, welche reich an Vitamin K₁ oder K₂ waren, erfolgte (= Studienphase II).

In der Studienphase I führte eine Vitamin-K₁-Zufuhr > 150 µg/Tag bei Frauen und > 200 µg/Tag bei Männern zu einer statistisch signifikanten INR-Absenkung. Individuell betrachtet gab es bei einer Zufuhr von 100 µg/Tag bei keinem Probanden einen klinisch relevanten INR-Abfall, während bei einer Zufuhr von 150 µg/Tag die Acenocoumarol-Dosierung bei 3 von 12 Probanden angepasst werden musste.

Weiters stiegen der γ -carboxylierte Gerinnungsfaktor II bei einer Vitamin-K₁-Zufuhr von > 150 µg/Tag und der γ -carboxylierte Gerinnungsfaktor VII bei einer Zufuhr von > 200 µg/Tag, wobei das Verhältnis zwischen Vitamin-K₁-Supplementierung und Vitamin-K-induzierter γ -Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren einen sigmoidalen Verlauf zeigte (beim F-II ausgeprägter

als beim F-VII). Insgesamt zeigte sich bei den γ -carboxylierten Gerinnungsfaktoren ab 100 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ ein leichter Anstieg und bei 500 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ eine beginnende Plateauphase. Durch Extrapolation ermittelte Werte legen nahe, dass in diesem Fall (Dosierung von Acenocoumarol zur Erreichung eines Ziel-INR von 2,0) die INR bei einer Vitamin-K₁-Zufuhr zwischen 1 mg/Tag und 3 mg/Tag zu einer Normalisierung der INR entsprechend einer nicht antikoagulierten Person führen würde.

In der Studienphase II wurden im Abstand von jeweils einer Woche vier verschiedene Vitamin-K-reiche Mahlzeiten verabreicht. Dabei wurde etwa die Plasma-Vitamin-K₁-Konzentration vier Stunden nach Zufuhr einer Mahlzeit mit Broccoli mit einer mit Spinat verglichen. Bei erster waren die Plasma-Vitamin-K₁-Konzentration höher, obwohl der Vitamin-K₁-Gehalt der Mahlzeit mit 700 μg gegenüber 1.500 μg deutlich geringer war. Auf die Antikoagulation hatten beide Mahlzeiten etwa den gleichen Effekt. Die Studienautoren führen dieses Ergebnis auf eine bei Broccoli gegenüber Spinat höhere Absorption von Vitamin K₁ zurück. Nur ein von den insgesamt 12 Probanden zeigte 24 Stunden nach den Mahlzeiten einen klinisch relevanten INR-Abfall (von 2,21 auf 1,78 bzw. 1,72) und das bei beiden Mahlzeiten. Nach weiteren 24 Stunden waren die Basis-INR-Werte wieder in etwa erreicht.

Insgesamt erachten die Studienautoren die Tatsache, dass eine zusätzlich Vitamin-K₁-Zufuhr von bis zu 100 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ zu keiner nennenswerten Beeinflussung der OAK-Therapie führte, als ein wesentliches Ergebnis der Untersuchung. Dabei wurde von einer durchschnittlichen basalen Vitamin-K₁-Aufnahme von 55 $\mu\text{g}/\text{Tag}$, welche etwa jener bei nationalen britischen und amerikanischen Befragungen für ältere Personen erhobenen Aufnahmemengen entspricht, ausgegangen. Angesichts von im Handel relativ leicht erhältlichen Vitamin-K-Präparaten machen die Studienautoren auf die Möglichkeit einer Beeinflussung der OAK-Therapie durch diese bzw. deren exzessiven Konsum aufmerksam.

Weiters weisen sie bei der Interpretation der Studienergebnisse im Hinblick auf den Zusammenhang von Vitamin-K₁-Aufnahme und INR auf die Berücksichtigung unterschiedlicher Bioverfügbarkeiten hin, von beispielsweise etwa 5 % für Spinat und 15 % für reine Vitamin-K₁-Präparate. Als bioäquivalente Mengen für 100 µg synthetisches Vitamin K₁ geben sie etwa 300 µg Vitamin K₁ in Broccoli und 800 µg in Spinat an. In dem Zusammenhang sehen sie die Gefahr von größeren INR-Schwankungen auch bei größeren Zufuhrmengen von grünem Gemüse weniger gegeben als bei synthetischen Vitamin-K-Präparaten.

Neben der Aufnahme von Vitamin K₁ kann beim Konsum entsprechender Speisen auch bakterielles Vitamin K₂ bedeutend werden. Konkret weisen die Studienautoren auf japanische Berichte über die potente Hemmung von Natto (mit *Bacillus natto* fermentierte Sojabohnen, ein traditionelles japanisches Lebensmittel) auf die OAK-Therapie hin. Wegen der relativ langen Plasma-Halbwertszeit von in diesem Fall Vitamin K₂ (35), wird zudem die Dauer der Auswirkungen auf Plasma-Vitamin-Spiegel und INR mit zumindest vier Tagen angegeben.

Bezug nehmend auf die Tatsache, dass die Studie mit jungen, gesunden Erwachsenen durchgeführt wurde, sollten laut Studienautoren kranke Menschen in besonderer Weise um eine vernünftige, gleichmäßige Vitamin-K-Aufnahme bemüht sein.

ANSELL et al. (2008) empfehlen für Patienten mit Langzeit-Warfrin-Therapie und schwankenden, ursächlich nicht zuordenbaren INR-Werten, eine tägliche Vitamin-K-Aufnahme von 100 bis 200 µg und eine engmaschige INR-Kontrolle einschließlich einer Dosisanpassung zur Vermeidung der zu erwartenden INR-Absenkung.

HOLMES et al. [2012] sehen in ihrem Review als universellste Empfehlung die Beibehaltung normaler Ernährungsmuster und damit einer gleichmäßigen Vitamin-K-Zufuhr an. Zudem sollen große tägliche Zufuhr-Schwankungen durch Aufnahme von Lebensmitteln mit bekannter Maßen sehr hohem Vitamin-K-

Gehalt (beispielsweise vor allem grünes Gemüse und Spinat) vermieden werden.

KHAN et al. [2004] untersuchten Zusammenhänge zwischen alimentärer Vitamin-K- und Fettaufnahme, Plasma-Vitamin-K-Konzentration und den Auswirkungen auf die Warfarin-Therapie, einschließlich durch alimentäre Vitamin-K-Aufnahme erforderliche Änderungen der Warfarin-Dosierung.

Studienteilnehmer waren 54 Patienten (welche die Studie regulär beendeten) mit stabiler und kontrollierter Antikoagulation. Diese führten über vier Wochen ein Ernährungsprotokoll. Einmal wöchentlich wurden INR, Plasma-Vitamin-K-Konzentration, Triglyceride und die Warfarin-Enantiomeren-Konzentration bestimmt. Von jedem Patienten wurde der Genotyp des CYP2C9 bestimmt, einem Cytochrom-P₄₅₀, welches für die Metabolisierung des S-Warfarin verantwortlich ist.

Mittels Regressionsanalyse wurde festgestellt, dass für jede Erhöhung der durchschnittlichen täglichen alimentären Vitamin-K-Zufuhr um 100 µg über einen Zeitraum von vier Tagen der INR um 0,2 sank. Über einen Zeitraum von 28 Tagen zeigte sich jedoch keine Korrelation zwischen der täglichen Vitamin-K-Zufuhr und Warfarin-Dosierung.

Weiters zeigten sich bei gleichmäßigerer Vitamin-K-Aufnahme geringere intraindividuelle Schwankungen des antikoagulatorischen Effekts von Warfarin, womit wegen der geringen therapeutischen Breite eine verbesserte Sicherheit der Warfarin-Therapie verbunden ist.

4.4 ω -3-Fettsäuren / Fischöl

1970 entdeckten dänische Forscher bei den Inuit in Grönland, dass diese trotz fettreicher Ernährung eine geringe Inzidenz an Herzerkrankungen aufwiesen. Weiters fielen die Neigung zu Hämatomen, eine verlängerte Blutungszeit, niedrige Spiegel an Triglyceriden, Lipoproteinen und Gesamtcholesterin im Vergleich zu Menschen mit üblicher westlicher Ernährungsweise auf. Spätere

Forschungen schrieben diese Wirkungen den in Fischöl enthaltenen DHA und EPA zu [STANGER et al., 2012].

Aus den ω -3-Fettsäuren Docosahexaensäure (DHA) und Eicosapentaensäure (EPA) entstehen Eicosanoide der Serie 3 (Thromboxan A_3 und Prostaglandin I_3), wobei die Wirkung von Thromboxan A_3 auf Thrombozyten und Gefäßwand wesentlich schwächer ist als jene von TXA_2 . Hingegen geht von Prostaglandin I_3 die gleiche aggregationshemmende und gefäßerweiternde Wirkung aus wie von PGI_2 . Werden vermehrt ω -3-Fettsäuren aufgenommen, so wird die hauptsächlich in den Phospholipiden enthaltene ω -6-Fettsäure Arachidonsäure teilweise durch diese ersetzt. Dadurch verschiebt sich das Gleichgewicht zwischen Thromboxanen und Prostaglandinen derart, dass es zu einer Verstärkung der gefäßerweiternden und aggregationshemmenden Wirkung kommt [ELMADFA und LEITZMANN, 2004].

STANGER et al. [2012] schreiben in ihrem Review davon, dass in den USA mehr als die Hälfte der erwachsenen Bevölkerung Nahrungsergänzungsmittel konsumieren. In diesem Zusammenhang stellt sich auch die Frage nach einem Effekt auf die Hämostase, besonders dann, wenn durch diese die Thrombozyten-Aggregation gehemmt wird und gleichzeitig Warfarin oder nicht-steroidalen Antiphlogistika/Antirheumatika wie ASS aufgenommen werden. In diesem Fall kann es zu einer erhöhten und verstärkten Blutungswahrscheinlichkeit kommen.

Unter der Vielzahl von Studien weisen einige Fischöl einen gerinnungshemmenden Effekt, in-vitro-Studien eine Hemmung der Thrombozyten-Aggregation und andere den Effekt einer moderaten Verlängerung der Blutungszeit zu. Es gibt aber auch Studien, welche keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Fischöl und Parametern der Hämostase wie Blutungszeit, abnormen Blutungen im Rahmen von chirurgischen Eingriffen oder Thrombozyten-Aggregation auswiesen. BENDER et al. [1998] führen an, dass bei einigen klinischen Studien, welche keine signifikanten Veränderungen beim Quick-Wert zeigten, gesunde Menschen oder solche mit pathologisch

veränderten Koronararterien Probanden waren. Und sie weisen darauf hin, dass die Situation bei Warfarin-Patienten eine andere sein kann.

Einige Studien zeigten etwa bei einer Kombination von 10 oder 5 g Fischöl und 325 mg ASS eine verlängerte Blutungszeit. Bei alleiniger Anwendung von Fischöl sind die Effekte wesentlich geringer [STANGER et al., 2012].

An der Stelle weise ich darauf hin, dass das Ziel dieser Studien keine Nährstoffoptimierung war, sondern eine Risikoabschätzung angesichts der Tatsache, dass einerseits ASS als auch Fischölpräparate für den Endverbraucher grundsätzlich sehr leicht verfügbar sind. Dadurch erklären sich auch die hohen Dosierungen von Fischöl als auch die Gabe von ASS. Diese ist bei gleichzeitiger Einnahme von VKA bereits grundsätzlich problematisch, wegen deren Wirkung auf die Thrombozyten bei gleichzeitigem Nichtaufscheinen in der INR.

BENDER et al. [1998] führten eine plazebo-kontrollierte, randomisierte Doppel-Blindstudie mit dem Ziel des Nachweises des Effekts unterschiedlicher Dosierungen von Fischöl-Supplementen auf die INR von Warfarin-Patienten einschließlich dessen Ausmaß durch. Die Studie wurde mit 5 Männern und 11 Frauen begonnen und von insgesamt 11 Probanden beendet. Nach initialer Einstellung stabiler INR-Werte wurden eine Placebo-Gruppe sowie zwei Fischöl-Gruppen gebildet, wobei bei der einen 3 g Fischöl und bei der anderen 6 g Fischöl pro Tag in Kapselform verabreicht wurden. Bei keinem einzigen Studienteilnehmer kam es weder zu einer signifikanten INR-Veränderung noch musste die Warfarin-Dosierung angepasst werden. Außerdem wurden von den Studienteilnehmern weder größere noch kleinere Blutungsereignisse protokolliert.

Die FDA (Food and Drug Administration, behördliche Lebensmittelüberwachung und Arzneimittelzulassungsbehörde der USA) warnt hingegen bezüglich Lovaza (Fischöl-Präparat in den USA) vor potentiellen Blutungskomplikationen bei

kombinierter Anwendung mit Antikoagulantien. Die Warnungen basieren auf Beobachtungsstudien, welche eine verlängerte Blutungszeit bei Populationen mit hoher Fischöl-Zufuhr nahe legen sowie auf in-vitro-Studien, bei denen sich u. a. eine geringere TXA₂-Produktion zeigte.

Es gibt aber auch Studien welche keinen Zusammenhang zwischen Fischöl und INR zeigten, wobei dieser nicht extensiv untersucht wurde. So gibt es auch nur eine geringe Anzahl randomisierter Studien welche zeigten, dass Fischöl keine Änderung der Warfarin-Dosierung erforderlich macht. Ebenso gibt es kaum Belege, dass Fischöl bei Warfarin-Patienten eine Herabsetzung des INR-Zielbereichs erforderlich macht [WEITZ et al., 2010].

4.5 *Ausgewählte Lebensmittel und Inhaltstoffe*

Pflanzen enthalten zahlreiche verschiedene Inhaltsstoffe, weshalb die pharmakokinetischen sowie pharmakodynamischen Merkmale sehr wahrscheinlich multifaktorieller Natur sind. Das ist auch ein spezielles Problem von Nahrungsergänzungsmitteln, welche oft mehrere verschiedene Kräuter und Vitamine enthalten. Kräuter können auch mit verschreibungspflichtigen Medikamenten interagieren. Das könnte bei einem Medikament wie Warfarin wegen der geringen therapeutischen Breite klinisch relevant werden.

Bezüglich Mechanismen der Wirkungen von Nahrungsergänzungsmitteln und Kräutern können direkte von indirekten unterschieden werden; zweiteere können nochmals unterteilt werden in pharmakokinetische und pharmakodynamische Wechselwirkungen.

Eine Literatursuche auf diesem Gebiet zeigte zwar nur eine begrenzte Zahl klinisch kontrollierter Studien, jedoch einige Fallstudien und Tierexperimente betreffend dem Effekt von Nahrungsergänzungsmitteln auf Blutgerinnung und Thrombozytenfunktion. Jedoch sind die getesteten Nahrungsergänzungsmittel oft nicht standardisiert, weshalb die verschiedenen Studienergebnisse schwierig zu vergleichen sind [BASILA, 2005].

Vor den konkreten Ausführungen möchte ich anmerken, dass viele Angaben oft nur sehr vage sind und in der Regel ohne Angabe von Mengen oder Konzentrationen. Weil sie der grundsätzlichen Identifikation einiger potentieller Einflussfaktoren auf die Hämostase dienen, können auch diese wenigen Informationen hilfreich sein, wenn es etwa darum geht Erklärungen für nicht nachvollziehbare INR-Abweichungen zu finden. Die daraus allenfalls erforderliche Änderung der Dosierung der VKA erfolgt dann auf Basis der individuell ermittelten INR-Werte.

Alkohol

Die Interaktionen zwischen Alkohol und Antikoagulation sind komplex. Gelegentlicher starker Alkoholkonsum führt über eine Enzymhemmung zu einer INR-Erhöhung, während ein chronischer starker Alkoholkonsum (> 60 g/Tag) über eine Enzyminduktion zu einer INR-Senkung führt. Alkohol regelmäßig und gemäßigt konsumiert hat wahrscheinlich keinen Einfluss auf den Metabolismus der Antikoagulantien [PENNING-VAN BEEST et al., 2002].

HARRIS [1995] beschreibt ähnliche Zusammenhänge und weist bei Empfehlungen betreffend Alkohol auf die Bedeutung der Kenntnis der Trinkgewohnheiten der jeweiligen Person hin.

CHEN et al. [2011] weisen in ihrem Literatur-Review darauf hin, dass Alkohol in einigen Studien als unabhängiger Faktor für eine erhöhte Blutungswahrscheinlichkeit gesehen wird.

Weitere Angaben betreffend Alkohol finden sich in den Kapiteln 4.1 und 4.2.

Angelika

Angelica archangelica wird seit dem 14. Jahrhundert in den Klostergärten Mitteleuropas kultiviert [BÄUMLER, 2007]. Die europäische Angelikawurzel unterscheidet sich von jener der traditionellen chinesischen Medizin betreffend Inhaltsstoffen und Wirkungen [SCHILCHER, KAMMERER und WEGENER, 2010]. Die orientalischen Angelikas werden seit mindestens 4000 Jahren in der

chinesischen Medizin als Schmerzmittel und zur Stärkung des Immunsystems verwendet [ARROWSMITH, 2011]. Synonyme für *Angelicae sinensis Radix* sind Chinesische Angelikawurzel, Engelwurzel chines und Dong Quai (<http://internet-apotheke-freiburg.de/shop/tcm/dang-gui.html>).

Dong Quai wird bei Menstruations- und postmenopausalen Beschwerden verwendet. Es wirkt antithrombotisch und ein Fallbericht weist auf einen additiven Effekt bezüglich der Wirkung von Warfarin hin. Don Quai enthält auch Coumarin-Derivate welche zu einer Relaxierung glatter Gefäßmuskelzellen und Dilatation der Blutgefäße führen können [BASILA, 2005].

Boldo

Boldo, wissenschaftlicher Name *Pneumus Boldus*, bildet in Chile an trockenen und sonnigen Hängen dichte Buschwälder und besitzt in der Volksmedizin der Andenvölker einen hohen Stellenwert. Verwendet werden die Boldoblätter, welche Alkaloide und ätherische Öle enthalten, was bei Pflanzen selten gleichzeitig vorkommt. Die Inhaltsstoffe wirken spasmolytisch, choleretisch und cholekinetisch, weiters steigern sie die Magensaftproduktion und wirken nachweislich hepatoprotektiv, antioxidativ und antiinflammatorisch. Mögliche Anwendungsformen sind Tees, Tinkturen, Extrakte und Fertigarzneimittel [BÄUMLER, 2007].

Einige Inhaltsstoffe haben die Fähigkeit die Thrombozyten-Aggregation zu hemmen, welche sich in vitro in ähnlicher Weise bei Thrombozyten von Kaninchen und von Menschen zeigte, hauptsächlich bedingt durch die Hemmung der TXA₂-Bildung [BASILA, 2005].

Cranberry

Aufgrund der Ergebnisse von zahlreichen pharmakologischen und klinischen Studien sind Cranberry-Früchte mehr als ein übliches Nahrungsergänzungsmittel. Zudem unterscheiden sie sich als Früchte der *Vaccinium macrocarpon*

Aiton von den europäischen Preiselbeeren von *Vaccinium vitis idaea* L. [SCHILCHER, KAMMERER und WEGENER, 2010]. „Macrocarpon“ bedeutet „großfruchtig“ und bezieht sich auf die außergewöhnliche Größe der Frucht. Cranberrysaft kann u. a. zur Prophylaxe von Harnwegsinfekten dienen. In einer finnischen Studie zeigte sich auch für Preiselbeeren ein signifikanter Nutzen bei der prophylaktischen Einnahme zur Vermeidung von Harnwegsinfekten.

Im Beipacktext von Warfarin wird auf eine Interaktion mit Cranberry hingewiesen. In einer Untersuchung mit 10 teilnehmenden Patienten (9 davon wurden ausgewertet), die sich stabil in deren Ziel-INR von 2,0-3,0 befanden, nahmen über eine Woche zweimal täglich 240 ml Cranberry-Saft zu sich. Dabei konnte keine signifikante Änderung der Quick-Werte festgestellt werden. In der anschließenden Diskussion wird jedoch darauf hingewiesen, dass es schwierig ist dieses Ergebnis zu generalisieren, weil in dieser Untersuchung die Polymorphismen von CYP2C9 und der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase nicht erfasst wurden. Beide sind jedoch bedeutend für die potentielle Interaktion von Cranberry-Saft mit Warfarin [MELLEN, 2010].

Ginko

Ginko, ursprünglich in China und Japan heimisch, wird seit dem 18. Jahrhundert auch in Europa als Parkbaum angepflanzt. In China gilt er als Sinnbild für langes Leben. Chinesische Mönche kauten die Blätter zum Erhalt der geistigen Beweglichkeit bis ins hohe Alter. Inzwischen wurden die positiven Effekte auf zerebralen Stoffwechsel und Mikrozirkulation wissenschaftlich nachgewiesen [BÄUMLER, 2007].

Die im Ginko enthaltenen Ginkolide hemmen die Thrombozyten-Aggregation und können spontane Blutungen verursachen. Bei einer gleichzeitigen Einnahme von Warfarin kann das Blutungsrisiko erhöht sein, wobei diese Aussage von keiner kontrollierten Studie gestützt wird [BASILA, 2005].

Ginseng

Die Geschichte der Ginsengwurzel reicht in der traditionellen chinesischen Medizin zumindest bis in das 2. Jahrtausend vor Christus zurück. Sie galt als Symbol für Gesundheit und ein langes Leben. Mit den Mauren gelangte sie nach Europa, geriet wieder in Vergessenheit und kam v. a. durch niederländische Seeleute wieder ins Bewusstsein des Abendlandes [BÄUMLER, 2007].

Die Anwendung von Ginseng ist für beinahe alle Zwecke weit verbreitet, einschließlich jener zur Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes, gegen Ermüdung und zur Stärkung des Immunsystems. Ginseng kann Thrombozyten hemmen, woraus Blutungsereignisse resultieren können [BASILA, 2005].

Grapefruit

Bei Aufnahme von Grapefruit vor oder gleichzeitig mit Warfarin, wird dessen Metabolismus durch Hemmung der durch das Cytochrom-P₄₅₀ CYP2A6 katalysierten 7-Hydroxylierung herabgesetzt [IOANNIDES, 2003].

Grüner Tee

Grüner Tee enthält Vitamin K, wodurch die antikoagulatorische Wirkung von Warfarin antagonisiert werden kann. Zusätzlich enthält grüner Tee Catechine, welche antithrombotisch wirken können, wahrscheinlich eher durch Hemmung der Thrombozyten als durch Hemmung der Blutgerinnung.

Bei Kaninchen bewirken Catechine die Hemmung der Thrombozyten-Aggregation in vitro, was im Zusammenhang mit einer Hemmung der TXA₂-Bildung gesehen werden kann. Bei Ratten führte eine orale Aufnahme von Catechinen zu einer Hemmung der TXA₂-Synthase. Bei gereinigten Thrombozyten führten Catechine zu einer reduzierten Freisetzung von ADP [BASILA, 2005].

Ingwer

In China wird Ingwer bereits seit Jahrtausenden medizinisch genutzt [BÄUMLER, 2007]. Er wirkt antiemetisch und kann bei der Behandlung der Kinetose (Reisekrankheit) hilfreich sein [BASILA, 2005].

In einem Fallbericht zeigte sich bei gleichzeitiger Einnahme von Phenprocoumon und Ingwer eine INR-Erhöhung auf bis zu 10. Nach Unterbrechung der Aufnahme von Ingwer und der Zufuhr von Vitamin K kam es wieder zu einer INR-Senkung.

In einer Studie führten Phenole im Ingwer zu einer Hemmung der humanen Thrombozyten-Aggregation, wobei dieser Effekt ex vivo nicht beobachtet wurde. In einer anderen Studie sollte die Hemmung der Arachidonsäure-induzierten Thrombozyten-Aktivierung im menschlichen Blut durch 20 verschiedene Inhaltsstoffe des Ingwers evaluiert werden. Dabei wurden in-vitro-Messungen mit Vollblut und einem Thrombozyten-Aggregometer durchgeführt. Bei fünf Substanzen zeigte sich in relativ niedriger Konzentration eine Hemmung der Thrombozyten-Aktivität. Diese wurde in einem möglichen Zusammenhang mit einer Reduzierung der enzymatischen Aktivität der COX-1/Thromboxan-Synthase gesehen.

Dem im Ingwer enthaltenen Paradol wird eine potente Hemmung der COX-1, sowie der Thrombozyten-Aggregation zugeschrieben [BASILA, 2005].

Johanniskraut

Johanniskraut ist sowohl in Europa als auch im westlichen Asien heimisch. Es wird hauptsächlich bei leichten- bis mittelschweren Depressionen eingesetzt, aber auch bei psychovegetativen Störungen, Angststörungen und nervöser Unruhe [BÄUMLER, 2007].

Es sind mehrere Cytochrom-P₄₅₀-Enzyme am Warfarin-Metabolismus beteiligt, u. a. das CYP3A4 [IOANNIDES, 2003]. Johanniskraut induziert hepatisches Cytochrom-P₄₅₀, insbesondere CYP3A4, woraus eine signifikant erhöhte

Metabolisierung von Warfarin resultiert, sowohl beim Menschen als auch bei Tieren [BASILA, 2005]. Warfarin und Phenprocoumon sind Substrate des CYP2C9, Warfarin zusätzlich von CYP1A2 und CYP3A4. Johanniskraut kann CYP3A4 und CYP2C9 induzieren und somit die Clearance von Warfarin und Phenprocoumon erhöhen [ZHOU, 2004].

Knoblauch

Knoblauch, wissenschaftlicher Name *Allium sativum*, ist Nahrungsmittel und eines der ältesten Heilmittel der Menschheit. Ausgangspunkt der Inkulturnahme war vor etwa 6000 Jahren vermutlich Südwestasien. Durch die Griechen und später die Römer gelangte dieser nach Europa [BÄUMLER, 2007].

In vitro Studien demonstrierten die Hemmung der Thrombozyten-Aggregation durch Knoblauch. Die Durchführung erfolgte mit einem wässrigen Knoblauchextrakt und dabei kam es zu einer reduzierten Bildung von Thromboxanen sowie einer verminderten Aktivität der Phospholipase [BASILA, 2005].

Papaya

Papaya ist in den Tropen heimisch und kam durch die Spanier von Mittelamerika über Asien nach Europa. Aus dem Milchsaft der unreifen Früchte wird das Enzym Papain gewonnen, welches proteolytisch wirkt und zur Unterstützung der Verdauung genutzt wird. Weiters wirkt Papain antimikrobiell, antihelminthisch sowie antiulzerogen. In der Volksheilkunde werden auch die Blätter zur Prophylaxe und Behandlung von gastrointestinalen Beschwerden verwendet [BÄUMLER, 2007].

Papaya-Extrakt und dessen Enzyme können den Effekt von Warfarin steigern. In einem Fallbericht kam es nach der Einnahme eines Papaya-Extraktes zu einer INR-Erhöhung auf 7,4. Andere proteolytische Enzyme können die Thrombozyten-Aggregation ex vivo hemmen [BASILA, 2005].

Rotwurzelsalbei

Rotwurzelsalbei (<http://www.heilpflanzenkatalog.net/heilpflanzen/heilpflanzen-der-tcm/120-rotwurzelsalbei.html>) hat eine lange Geschichte als Heilpflanze der traditionellen chinesischen Medizin. Er wird in allen nur erdenklichen Kräuterbüchern erwähnt und ihm wird zugeschrieben das Blut zu bewegen und Blutverklumpungen aufzubrechen. Sein wissenschaftlicher Name lautet *Salvia miltiorrhiza* und in China nennt man diesen Dan Shen.

Rotwurzelsalbei hemmt die Thrombozyten-Aggregation und verfügt über eine dem Antithrombin ähnlichen Wirkung. Einige Fallberichte zeigten eine signifikant gesteigerte Antikoagulation und Blutungskomplikationen bei gleichzeitiger Einnahme von Warfarin und Rotwurzelsalbei. Diese Wirkung zeigte sich auch in Tierversuchen, einschließlich eines signifikant veränderten Quick-Wertes [BASILA, 2005].

Ubichinone

Ubichinone finden sich in Mitochondrien von Tieren, Pflanzen und Mikroorganismen. Beim Menschen überwiegen Coenzyme Q₉ und Coenzyme Q₁₀ als häufigste Vertreter der Ubichinone. Sie fungieren u. a. als Elektronenüberträger in der Atmungskette und verfügen über eine von jener des Tocopherols unabhängigen antioxidativen Aktivität. Es ist das einzige bekannte fettlösliche Antioxidans, welches tierische Zellen de novo synthetisieren können. Der Gesamtkörperpool an Ubichinon beträgt beim Menschen etwa 1,4 g. Bei unbeeinträchtigter Eigensynthese wird von einer pharmakologischen Zufuhr abgeraten [ELMADFA und LEITZMANN, 2004].

Coenzyme Q₁₀ verfügt über eine strukturelle Verwandtschaft zum Vitamin K und in klinischen Studien zeigte sich, dass dieses die Warfarin-Wirkung reduzieren kann. Spätere klinische Versuche zeigten diesbezüglich widersprüchliche Resultate [BASILA, 2005].

Vitamine

Fallberichte legen nahe, dass die Vitamine C, D und E gerinnungsaktiv wirken oder mit Antikoagulanzen interagieren können, allerdings sind diese auch widersprüchlich [BASILA, 2005]. Betreffend Vitamin E scheint eine antikoagulatorische Eigenschaft dosisabhängig zu sein. Unterhalb einer Tagesdosis von 400 IU (268 mg) kam es in einer Studie zu keiner einheitlichen Reduktion der Thrombozyten-Aktivität [STANGER, 2012].

4.6 Spezielle Ernährungsformen

BEATTY et al. [2005] stellen fest, dass im Gegensatz zu den gut dokumentierten Wechselwirkungen zwischen Warfarin und Medikamenten, sowie Vitamin-K-hältigen Lebensmitteln, über die potentiellen Wechselwirkungen zwischen Warfarin und verschiedenen Diäten nur wenige Informationen verfügbar sind.

High-protein-, low-carbohydrate-Diäten wie die Atkins- und die South-Beach-Diät sind in den Jahren vor 2005 in den USA sehr populär geworden. Bei beiden sollen zumindest in den ersten beiden Wochen nahezu keine Kohlenhydrate aufgenommen werden.

Betreffend den Auswirkungen auf die INR wurde bei einem geschilderten Fallbericht die Wochendosis von 45 auf 57,5 mg erhöht um im therapeutischen Bereich von 2,0-3,0 zu bleiben. Es handelte sich dabei um eine 67-jährige Patientin, welche sich über etwa eine halbes Jahr nach der Atkins-Diät ernährte und zuvor bereits für drei Jahre Warfarin nahm. Etwa drei Wochen nach Beendigung der Diät betrug die Wochendosis erstmals wieder 45 mg.

Anschließend unterlag die Warfarin-Dosis für etwa vier Monate noch leichten Schwankungen. Zu der Zeit erfolgte jedoch auch eine Änderung der Schilddrüsenmedikation, die Patientin verreiste über den Winter und berichtete zudem von einem gesteigerten Gemüsekonsum.

Bei einem anderen Fallbericht nahm ein 58-jähriger Mann über einen Zeitraum von acht Jahren Warfarin, als er mit der South-Beach-Diät begann und diese dann nach knapp fünf Monaten wieder beendete. Bei diesem Patienten betrug die Wochendosis vor und nach der Diät 26,25 mg und während dieser für einen Zeitraum von zwei Monaten konstant 37,5 mg.

In der Diskussion der beiden Fallberichte führen BEATTY et al. [2005] an, dass beide Diäten nicht notwendiger Weise mit einer Reduktion Vitamin-K-haltiger Lebensmittel verbunden sind. Bei den zwei geschilderten Fallberichten wurde die Zufuhr Vitamin-K-haltiger Lebensmittel nicht exakt erfasst, wodurch die Beurteilung der Auswirkungen auf den INR-Wert erschwert wird.

Bei beiden Patienten kam es nach Diätbeginn zu einem raschen INR-Abfall und es wurde die zugeführte Warfarin-Dosis erhöht.

Als möglicher Mechanismus für die beobachtete INR-Senkung wird die Erhöhung von Albumin und Gesamtprotein, bei einer erhöhten alimentären Proteinzufuhr angeführt. Die hohe Plasmaprotein-Bindung von Warfarin, der Anstieg von Albumin innerhalb von zehn Tagen nach Steigerung der Proteinzufuhr und somit eine dementsprechend rasche Reduktion des frei verfügbaren Warfarins, könnte eine Erklärung für die rasche INR-Senkung nach Diätbeginn sein.

Als weiterer Erklärungsansatz wird wegen der erhöhten Proteinzufuhr eine Induktion des Cytochrome-P₄₅₀-Systems und damit verbunden eine erhöhte Warfarin-Clearance angenommen.

Bezüglich INR, Warfarin und Triglyceriden, zeigte sich in der im Kapitel 4.3 näher angeführten und von KHAN et al. [2004] durchgeführten Studie eine signifikant positive Korrelation zwischen INR, S- und R-Warfarin, sowie den Triglycerid-Konzentrationen im Plasma.

4.7 *Individuelle Einflüsse*

Die für den Verbleib im therapeutischen Bereich erforderliche Erhaltungsdosis ist individuell sehr unterschiedlich. So kann diese für Phenprocoumon etwa zwischen 2 x ¼ Tablette pro Woche und 3 Tabletten täglich betragen. Neben unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten und anderen Störfaktoren sind auch die Aktivität der Epoxid-Reduktase sowie ihre Hemmbarkeit durch Cumarine interindividuell sehr unterschiedlich ausgeprägt. Bei extremen Dosierungsabweichungen sollten mögliche genetische Ursachen näher abgeklärt werden [WEBER, 2009].

In der im Kapitel 4.3 näher angeführten und von KHAN et al. [2004] durchgeführten Studie zeigten sich signifikante Korrelationen bezüglich CYP2C9-Genotyp (P = 2 %) und Alter (P < 1 %) hinsichtlich der erforderlichen Warfarin-Dosierung.

5 Langzeitwirkungen der OAK-Therapie mit VKA

In ihrem Review führen CHATROU et al. [2012] an, dass VKA für mehrere Jahrzehnte die einzige medikamentöse Option zur Langzeit-Prophylaxe von Thromboembolien waren. Allgemein sind unerwünschte Wirkungen der VKA im Zusammenhang mit schwierig einzuschätzenden pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Interaktionen, sowie als Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und der Ernährung zu sehen. Weiters sind für die VKA beträchtliche intra- und interindividuelle Schwankungen der zu erzielenden Wirkung erforderlichen VKA-Dosierung, sowie die sehr geringe therapeutische Breite typisch. Dementsprechend muss die INR-Kontrolle sehr engmaschig erfolgen.

Darüber hinaus gewinnen bei einer Langzeit-Anwendung von VKA deren Wirkungen auf extra-hepatische Vitamin-K-abhängige Proteine zunehmend an Bedeutung. Konkretes Beispiel dafür ist das Matrix-Gla-Protein, welches in die Hemmung der vaskulären Calcifizierung involviert ist.

5.1 *Knochen*

Wie bereits in Kapitel 3.2.6 angeführt findet sich beim gesunden Erwachsenen so gut wie kein primärer Vitamin-K-Mangel. Nur Störungen des Blutgerinnungssystems wurden als eindeutige Vitamin-K-Mangelsymptome charakterisiert. Jedoch weisen epidemiologische Untersuchungen Frauen mit niedriger Vitamin-K-Aufnahme ein erhöhtes Risiko für eine niedrige Knochendichte bzw. Knochenfrakturen zu, was mit dem Einfluss von Vitamin K auf die Osteocalcinbildung erklärt werden kann.

Auch bei KHAN et al. [2004] wird auf mögliche pathologische Effekte auf die Knochen im Zusammenhang mit einer Erhöhung der Warfarin-Dosierung wegen Vitamin-K-Supplementierung hingewiesen.

Bei der im Kapitel 4.3 näher angeführte Studie von SCHURGERS et al. [2004] wird auf frühere Studien hingewiesen, bei denen mit Cumارينen antikoagulierte Tiere eine Unter-Carboxylierung der Gla-Proteine in Knochen (z. B. Osteocalcin) Untersuchungsgegenstand war. Im Vergleich zu einer Unter-Carboxylierung der hepatischen Gerinnungsfaktoren mussten bei diesen relativ große Mengen an Vitamin K zugeführt werden um dieser zu begegnen.

SCHURGERS et al. [2004] konnten diesen Unterschied auch bei Menschen beobachten. Während die Konzentration von unter-carboxyliertem Faktor II bereits bei einer Vitamin-K₁-Zufuhr von 100 µg/Tag signifikant reduziert werden konnte, stellte sich bei der Konzentration an unter-carboxyliertem Osteocalcin erst bei einer Vitamin-K₁-Zufuhr von 300 µg/Tag eine messbare Reduktion ein. Bei dieser in Kapitel 4.3 näher beschriebenen Studie war zwischen Studienphase I und II (denen eine erhöhte Vitamin-K-Zufuhr gemeinsam war) eine zweiwöchige Washout-Phase, nach der die Gerinnungsparameter wieder in etwa die Werte unmittelbar vor Studienphase I erreichten. Jedoch blieben die Werte für unter-carboxyliertes und carboxyliertes Osteocalcin in etwa in jenem Bereich, in dem sie nach der Studienphase I waren. Das legt nahe, dass die Osteoblasten, im Gegensatz zu den Hepatozyten, die während Studienphase I aufgefüllten Vitamin-K-Speicher erhalten konnten.

Im folgenden Kapitel 5.2 und dort vorwiegend am Beginn finden sich weitere die Knochen betreffende Ausführungen.

5.2 Blutgefäße

Bei KHAN et al. [2004] wird auf mögliche pathologische Effekte auf arterielle Gefäßwände bei erhöhter Warfarin-Dosierung aufgrund Vitamin-K-Supplementierung hingewiesen.

Nach der Entdeckung des Matrix-Gla-Proteins und dessen erstmaligen Isolierung aus dem Knochen wurde für mehrere Jahre angenommen, dass dieses nur ein weiteres Vitamin-K-abhängiges Protein des Knochens sei. Mit

der Ausschaltung der Bildung von MGP bei Mäusen konnte dessen Funktion näher studiert werden. Diese Mäuse wurden normal geboren, jedoch mit kleinerer Statur als der Wildtyp. Als mutmaßliche Erklärung wurde die ausgeprägte Calcifizierung der Chondrozyten in den Wachstumsfugen gesehen. Das passt auch zu früheren Arbeiten, bei denen Warfarin zu einem Schluss der Wachstumsfuge führte. Weiters weist diese phänotypische Erscheinung Ähnlichkeiten mit der durch Warfarin induzierten Chondrodysplasia punctata bei Aufnahme von VKA im ersten Schwangerschaftsdrittel auf [CHATROU et al., 2012].

Im PSCHYREMBEL [2002] wird das Chondrodysplasia-punctata-Syndrom als Oberbegriff für verschiedene erbliche Knochendysplasien mit intra- und extraepiphysärer spritzartiger Verkalkungen als gemeinsames Leitsymptom beschrieben. Weiters wird als eine von sechs Formen diesen Syndroms die Chondrodysplasia punctata embryopathica bei Warfarin-, Antiepileptika oder Alkoholembryopathie und verschiedenen pränatalen Infektionen angeführt.

Die Warfarinembryopathie war die erste ernsthafte Nebenwirkung von VKA abseits der Blutgerinnung. Anfangs wurden Blutungen im fetalen Knorpel als Ursache der Calcifizierungen vermutet. Gegenwärtig wird angenommen, dass diese im Zusammenhang mit inaktivem MGP zu sehen sind und das zudem zu früherem Schluss der Wachstumsfuge führt [CHATROU et al., 2012].

Als unerwarteter Effekt stellte sich bei den Mäusen ohne MGP heraus, dass einige von diesen bereits nach acht Wochen starben. Es wurden bei allen mittleren und größeren Arterien ausgeprägte Calcifizierungen festgestellt und die betreffenden Gefäße waren dementsprechend rigid und nur noch kaum bis gänzlich unelastisch. Sämtliche elastische Fasern waren calcifiziert und zusätzlich zeigte sich bei glatten Gefäßmuskelzellen Differenzierungen zu knochenartigen Zellen.

MGP bei dem vier Glutamat- durch vier Aspartat-Reste ersetzt wurden, zeigten einen kompletten Ausfall der protektiven Funktion betreffend vaskulärer

Calcifizierung, was eine diesbezüglich essentielle Bedeutung der Gla-Reste nahe legt [CHATROU et al., 2012].

Erstmals wurden vaskuläre Calcifizierungen bereits vor 5.000 Jahren beobachtet. Zuletzt wurden sie als passives Phänomen und als Konsequenz von Alterung und Krankheit betrachtet. Gegenwärtig werden diese als komplexer und aktiv regulierter Prozess gesehen. Diese Calcifizierungen können außer an Intima und Media der Gefäßwände auch an Herzklappen auftreten. Calcifizierungen der Media sind unabhängig von der Infiltration von Lipiden sowie von entzündlichen Prozessen. Als initialer Mechanismus ist die Einlagerung von Calcium-Kristallen neben der elastischen Lamelle zu sehen. Calcifizierungen der Media schreiten mit dem Alter voran und können zu rigiden Gefäßen und eventuell auch zu deren Ruptur führen. Es wird auch postuliert, dass diese zu einem isolierten systolischen Bluthochdruck führen können.

Calcifizierungen der Intima entstehen innerhalb von atherosklerotischen Plaques. Jüngere Studien weisen derartigen punktuellen Calcifizierungen eine instabilisierende Funktion im Sinne einer erhöhten Vulnerabilität und Rupturwahrscheinlichkeit atherosklerotischer Plaques zu.

Eine begrenzte Anzahl von Analysen wiesen kugeligen Mikro-Calcifizierungen eine Erhöhung der maximalen Wandspannung der Gefäße um den Faktor 2 zu. Gleichzeitig erhöhen Mikro-Calcifizierungen innerhalb atherosklerotischer Plaques deren Rupturwahrscheinlichkeit, besonders dann wenn diese in Bereichen hoher maximaler Wandspannungen lokalisiert sind. Als Schlussfolgerung derartiger Untersuchungen kann gesehen werden, dass wahrscheinlich der Typ der Calcifizierungen entscheidend dafür ist, ob diese stabilisierend oder destabilisierend wirken. Weiteres werden vaskuläre Calcifizierungen widersprüchlicher Weise einerseits als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität gesehen, während andererseits ex-vivo-Untersuchungen die Hypothese stützen, dass Plaques durch ausgeprägte Calcifizierungen auch stabilisiert werden können [CHATROU et al., 2012].

Vitamin K und Calcifizierungen der Media arterieller Gefäße

Calcifizierungen der Media sind neben zunehmendem Lebensalter auch stark mit Diabetes und chronischer Niereninsuffizienz assoziiert. Glatte Muskelzellen sind sowohl die dominierenden Zellen der Media als auch für die Expression von MGP verantwortlich, welches bei der Prävention der vaskulären Calcifizierung eine wichtige Rolle spielt.

Ein niedriger Vitamin-K-Status ist mit Calcifizierungen und kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert und dieser findet sich typischer Weise bei Patienten mit Nierenerkrankungen und speziell bei Dialyse-Patienten. Wegen deren ausgeprägter Neigung zur Calcifizierung soll jedoch ein hoher Vitamin-K-Umsatz in den Gefäßwänden für die entsprechend erforderliche Aktivierung von MGP sorgen. Das sind Gründe weshalb Dialyse-Patienten für die Vitamin-K-Forschung von Interesse sind. Zudem wird diesen empfohlen wenig Kalium und Phosphor zu sich zu nehmen, konkret wenig grünes Blattgemüse (reich an Vitamin K₁) und wenig Milch (reich an Vitamin K₂), zu konsumieren. In einer Studie mit Dialyse-Patienten führte eine sechswöchige Vitamin-K₂-Supplementierung zu einer signifikanten Reduktion von uncarboxyliertem Osteocalcin und uncarboxyliertem MGP [CHATROU et al., 2012].

Vitamin K und Atherosklerose

Atherosklerose ist eine Erkrankung größerer Arterien und durch entzündliche Prozesse, Makrophagen mit Lipid-Einlagerungen und fibrösem Material jeweils in der Intima charakterisiert. Sie entwickelt sich über Jahrzehnte und vulnerable Plaques sind durch Entzündung, Apoptose und einen niedrigen Gehalt an glatten Muskelzellen charakterisiert. Immunhistochemisch lässt sich eine Assoziation zwischen Plaque-Ruptur und punktuellen Calciumeinlagerungen zeigen.

Bei Atherosklerose spielen die meisten Vitamin-K-abhängigen Proteine eine Rolle. Plaque-Ruptur führt zur Thrombusbildung und folglich auch zur Aktivierung des Gerinnungssystems. Mikro-Calcifizierungen in der Plaque erhöhen deren Rupturwahrscheinlichkeit.

In einer immunhistochemischen Analyse konnte gezeigt werden, dass (nur) carboxyliertes MGP stark an Calcium-Kristalle binden und so deren weiteres Wachstum hemmen kann. Außerdem kann es die Bildung eines den Prozess der Atherosklerose beschleunigenden Proteins hemmen (bone morphogenetic protein 2/4, BMP2/4).

In einer kontrollierten, randomisierten klinischen Studie mit postmenopausalen Frauen über drei Jahre wurde täglich 1 mg Phyllochinon supplementiert (in Kombination mit Vitamin D₃ und Calcium). Im Vergleich zur Placebo-Gruppe verbesserte sich die Gefäßelastizität signifikant.

In einer Interventionsstudie mit gesunden älteren Personen führte die tägliche Supplementierung von 500 µg Phyllochinon über drei Jahre zu einer signifikanten Limitierung der Progression der Calcifizierung der Koronararterien [CHATROU et al., 2012].

Klinische Bedeutung der VKA bei der vaskulären Calcifizierung

Erste Humanstudien betreffend VKA und vaskulärer Calcifizierung wurden 2004 durchgeführt und inzwischen sind diese häufiger. In einer dieser Studien wurden von 45 Patienten deren entnommenen Herzklappen untersucht. 10 von diesen Patienten nahmen davor über einige Jahre VKA bei einem INR-Zielwert von 2-3. Beim histochemischen Vergleich zeigte sich bei diesen Patienten die doppelt Menge an eingelagertem Calcium, als bei Patienten vergleichbaren Alters und Geschlechts ohne präoperativer Einnahme von VKA.

Ein Studienautor zog den Schluss, dass VKA über die potentielle Fähigkeit verfügen, die vaskuläre Calcifizierung zu beschleunigen. Deshalb sollte die Dauer ihrer Anwendung die tatsächliche Notwendigkeit nicht überschreiten.

Wie zuvor beschrieben, sind Dialysepatienten indirekter Weise dazu angehalten mit der Nahrung wenig Vitamin K zu sich zu nehmen. Bei einem Vergleich von Dialysepatienten war die Einnahme von VKA mit einer größeren Zahl an Schlaganfällen sowie einer erhöhter Mortalität assoziiert [CHATROU et al., 2012].

VKA und entzündliche Gefäßwandprozesse

CHATROU et al. [2012] schreiben in ihrem Review von einem wachsenden Bedarf die Zusammenhänge von Antikoagulation (sowohl mit VKA und vorzugsweise auch mit den neuen Antikoagulantien) und vaskulärer Calcifizierung besser zu verstehen.

Weiters führen sie an, dass Makrophagen und glatte Muskelzellen die vorherrschenden Zellen in atherosklerotischer Plaque sind. Bei entzündlichen Prozessen der Gefäßwand induzieren schließlich Zytokine wie IL-1b, IL-6, IL-8, IGF-1 und TNF α die Transformation von glatten Gefäßmuskelzellen zu knochenartigen Zellen, wodurch die Calcifizierung gesteigert wird. Weiters sind glatte Gefäßmuskelzellen auch zur Phagozytose von Calcium-Kristallen befähigt, wobei die Zunahme des intrazellulären Calciums letztlich zur Apoptose führt. VKA fördern diese Prozesse durch Induktion der Calcifizierung.

Andererseits können VKA auch antiinflammatorisch wirken. Diesbezüglich wird jedoch ohne nähere Erklärung angeführt, dass die durch VKA bedingte Hemmung der Gerinnung auch zu einer geringer ausgeprägten Atherosklerose führen kann.

Weiters können Thrombin und aktivierter Gerinnungsfaktor X an bestimmte Proteasen-aktivierende-Rezeptoren binden, welche u. a. auf Endothel-, glatten Gefäßmuskelzellen und Leukozyten exprimiert werden und in weiterer Folge u. a. zur Produktion proinflammatorischer Zytokine führen.

6 Schlussbetrachtung

Das System der Hämostase in Balance zu halten ist von existentieller Bedeutung. Geht diese verloren besteht eine erhöhte Gefahr von Blutungen (hämorrhagische Diathese), welche im schlimmsten Fall lebensbedrohlich werden können. Häufiger sind jedoch Störungen, die mit einem erhöhten Thromboserisiko (Thrombophilie) einhergehen.

In Österreich waren 2011 etwa 50.000 Menschen auf eine lebenslange orale Antikoagulation (OAK) angewiesen, u. a. wegen einer rezidivierenden Thromboembolie, chronischem Vorhofflimmern oder künstlichen Herzklappen. Daneben kann beispielsweise eine erstmalig aufgetretene Thromboembolie Grund für eine auf 3-6 Monate begrenzte OAK sein. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle erfolgt diese mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA).

Vorwiegend eingesetzt wurden und werden Warfarin im angloamerikanischen Raum, Phenprocoumon in Deutschland und Österreich, sowie Acenocoumarol beispielsweise in Frankreich. Aufgrund ihrer Struktur werden diese auch als Cumarine bezeichnet. Ihre Entdeckung verdanken sie einem Zufall. Anfang des 20. Jahrhunderts wurde bei Rindern eine erhöhte Blutungsneigung festgestellt, nachdem diese getrockneten Süßklee, welcher zudem einen witterungsbedingten Pilzbefall aufwies, gefüttert bekamen. Anfang der 1930er-Jahre wurde schließlich Dicoumarol erstmals als Medikament eingesetzt.

Die VKA wirken über eine Hemmung der hepatischen γ -Carboxylierung u. a. der Blutgerinnungsfaktoren II, VII, IX und X, sowie des Protein C und des Protein S, welche im Gerinnungsprozess eine regulatorische Funktion ausüben. Neben der für die γ -Carboxylierung erforderlichen Carboxylase sind auch zwei Reduktasen (Vitamin-K-Epoxid-Reduktase und Vitamin-K-Chinon-Reduktase) Teil des als Vitamin-K-Zyklus bezeichneten enzymatischen Kreislaufes. Die VKA bewirken durch Hemmung der beiden Reduktasen, dass die biologische Aktivität der betroffenen Gerinnungsfaktoren auf 10-40 % ihrer normalen Aktivität sinkt. Erst die γ -Carboxylierung von Glutamatresten der betroffenen Proteine ermöglicht diesen einen ausreichenden Kontakt zu den negativ

geladenen Zelloberflächen von Endothelzellen und Thrombozyten, wobei die Rolle des Vermittlers von Ca^{2+} erfüllt wird.

Die Kontrolle der VKA-Therapie erfolgt standardmäßig durch Messung der International Normalized Ratio (INR), welche sich vom Quick-Test ableitet. Diese erfolgt in Österreich vorwiegend durch Ärzte oder Spitalsambulanzen in Abständen von jeweils etwa vier Wochen. 10 % von jenen, die auf eine lebenslange Antikoagulation angewiesen sind führen ein Selbstmanagement durch. Dieses beinhaltet neben den etwa wöchentlichen INR-Messungen auch ein eigenverantwortliches Festlegen von der in diesem Fall Wochendosis, welche dann auf die einzelnen Tage verteilt eingenommen wird. Ist man zu einem Selbstmanagement in der Lage, bringt dieses bei einer gewissenhaften Durchführung viele Vorteile mit sich, wie z. B. statistisch betrachtet weniger Blutungen und Thrombosen, bei einem insgesamt geringeren Zeitaufwand, sowie positiven Nebeneffekten wie etwa eine größere Unabhängigkeit bei Reisen.

Eine besondere Herausforderung bei einer OAK mit VKA ist die sehr enge therapeutische Breite. In der Praxis ist es nahezu unmöglich, dass alle gemessenen Werte (und auch die nicht gemessenen Werte in den vier- bzw. einwöchigen Intervallen dazwischen) innerhalb des therapeutischen Bereichs liegen. Mit jedem Verlassen dieses Bereichs steigt jedoch die Wahrscheinlichkeit von im schlimmsten Fall lebensbedrohlichen Blutungen oder Thrombosen.

Deshalb ist die Kenntnis von Einflussfaktoren von größter Wichtigkeit bei der Festsetzung der jeweils neuen therapeutischen Dosis nach jeder INR-Messung. Die konkrete Dosis-Anpassung erfolgt dann vorwiegend auf Basis individueller Erfahrungen, weil die individuellen Unterschiede beträchtlich sind. Deshalb gibt es auch keine vergleichbar engen Korrelationen wie das etwa bei Diabetikern zur Ermittlung der erforderlichen Insulindosierung der Fall ist. So kann beispielsweise für Phenprocoumon die Wochendosis zwischen 2 x ¼ Tablette und 7 x 3 Tabletten betragen.

Bezüglich Vitamin K scheint derzeit eine tägliche Aufnahme von etwa 100 bis 200 µg pro Tag für die größte Stabilität der INR-Werte zu sorgen, wobei die Aufnahme zudem möglichst regelmäßig erfolgen soll. Im Vergleich dazu liegen die allgemeinen Empfehlung in einem Bereich von 60 bis 80 µg pro Tag für ab dem 15. Lebensjahr.

Daneben gibt es noch weitere Faktoren welche Schwankungen der INR-Werte begünstigen können, beispielsweise ein niedriger Body-Mass-Index, eine Gewichtsreduktion, eine geringere körperliche Aktivität, eine betont fett- oder kohlehydratreiche Ernährung oder auch eine geänderte Situation im Rahmen eines Urlaubs.

Auch aus der Kenntnis der Pharmakodynamik der VKA ergeben sich einige Einflussfaktoren auf die OAK mit VKA. So werden die Cumarine gut resorbiert, die Plasmaeiweißbindung beträgt etwa 99 %, metabolisiert werden sie in der Leber durch das Cytochrom-P₄₅₀-System und sie unterliegen einem enterohepatischen Kreislauf. Dadurch ergeben sich zahlreiche Interaktionsmöglichkeiten mit der Ernährung und auch mit Medikamenten, beispielsweise wenn Gallensäuren vermehrt gebunden und somit der enterohepatische Kreislauf unterbrochen wird. Durch Einflussnahme auf das Cytochrom-P₄₅₀-System kann etwa Grapefruit-Saft die Wirkung von VKA verstärken und Johanniskraut abschwächen. Grundsätzlich muss man bei allem was man mit der Nahrung zu sich nimmt die Möglichkeit einer INR-Beeinflussung bedenken. Solche Beeinflussungen können beispielsweise durch Angelikawurzel, Cranberry, Ginseng, oder Knoblauch erfolgen. Vielfach sind diese Einflüsse auf die INR nur sehr gering und auch nur kaum belegt und das zudem oft nur qualitativ und nicht quantitativ. Es ist aber bereits einiges erreicht, wenn man etwa nach unerklärlichen INR-Schwankungen den Verursacher findet. Die konkreten Auswirkungen müssen dann individuell durch Anpassung der Dosierung der VKA ausgeglichen werden. Allgemeine Empfehlungen sind allein schon der großen individuellen unterschiedlichen Bedingungen wegen kaum möglich. So sind durch individuell unterschiedliche Enzymausstattung in

Einzelfällen auch extreme Dosisabweichungen möglich, welche dann genetisch näher abgeklärt werden sollten.

VKA nehmen Einfluss auf die plasmatische Gerinnung und sind im venösen System besonders effektiv wirksam. Daneben spielen bei der Hämostase auch die Thrombozyten eine wichtige Rolle und das v. a. im arteriellen System. Medikamente wie die ASS sind potente Thrombozyten-Aggregationshemmer. Aber auch ω -3-Fettsäuren können potentiell aggregationshemmend wirken. Die diesbezüglichen Studienergebnisse sind jedoch nicht ganz eindeutig. Relevant scheint das jedoch mit steigenden Aufnahmemengen und wenn in Kombination mit einem pharmakologischen Thrombozyten-Aggregationshemmer zu werden. Werden, wie es ohnehin zu empfehlen ist, gleichzeitig keine Thrombozyten-Aggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure aufgenommen, so sind durch übliche Aufnahmemengen von ω -3-Fettsäuren keine negativen Effekte auf die OAK zu erwarten und weiters sollte somit jedenfalls auch deren Einnahme zu kardioprotektiven Zwecken sinnvoll möglich sein. Wobei generell zu bedenken ist, dass die Einflussnahme auf die Thrombozyten in den INR-Werten nicht aufscheint. Veränderungen lassen sich stattdessen etwa durch Messung der Blutungszeit feststellen.

In den letzten Jahren rückten mögliche Folgen einer Langzeitanwendung von VKA zunehmend ins Blickfeld, nachdem wie schon etwas länger bekannt, auch in Knochen γ -carboxylierte Proteine nachgewiesen wurden und später auch in Blutgefäßen. Findet diese γ -Carboxylierung nicht ausreichend statt, hat das negative Auswirkungen auf die Knochenbildung und eher negative auf die Hemmung der Calcifizierung der arteriellen Gefäße im Rahmen atherosklerotischer Prozesse im Bereich der Intima, sowie im Bereich der Media, was zu einer geringeren Gefäßelastizität führen kann.

7 Zusammenfassung

Die Balance des hämostatischen Systems ist von existentieller Bedeutung. Der Verlust dieser kann schlimmstenfalls durch lebensbedrohliche Blutungen oder Thromboembolien in Erscheinung treten. Chronisches Vorhofflimmern, künstliche Herzklappen oder tiefe Beinvenenthrombosen sind mögliche Gründe für eine oftmals lebenslange orale Antikoagulation.

Seit den 1930er-Jahren werden Cumarine als so genannte Vitamin-K-Antagonisten zur oralen Antikoagulation eingesetzt. Diese wirken über die Hemmung der Bildung voll funktionsfähiger plasmatischer Gerinnungsfaktoren. Die Therapiekontrolle erfolgt üblicher Weise durch Messung der INR (International Normalized Ratio). Vorrangiges Therapieziel ist die INR innerhalb des sehr engen therapeutischen Bereichs zu halten.

Die INR-Werte sind am stabilsten bei einer etwas erhöhten und möglichst regelmäßigen täglichen Vitamin-K-Aufnahme. Alimentäre Beeinflussung von Pharmakodynamik und –kinetik der Cumarine sind Gründe für INR-Veränderungen. Mit der Identifizierung potentieller Einflussfaktoren ist bereits viel erreicht. Qualität und Quantität der Beeinflussung sind im Zusammenspiel mit sämtlich aufgenommener Nahrung aber auch Medikamenten zu sehen. Konkrete Einflussfaktoren können beispielsweise sein: Grapefruit, Johanniskraut, Diäten/Gewichtsreduktionen. Darüber hinaus können genetisch bedingt individuell sehr unterschiedliche Therapie Voraussetzungen gegeben sein.

Neben den plasmatischen Gerinnungsfaktoren spielen die Thrombozyten eine wichtige Rolle für die Hämostase. Thrombozyten-Aggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure und in wesentlich geringerem Ausmaß und auf etwas andere Weise nehmen ω -3-Fettsäuren Einfluss auf die Thrombozytenfunktion. Dieser findet jedoch im INR-Wert keinen Ausdruck.

Gegenwärtig sind mögliche unerwünschte Langzeitwirkungen der Cumarine auf Knochen und arterielle Blutgefäße ein aktuelles Forschungsgebiet.

8 Summary

The balance of the hemostasis system is of existential importance. The loss of this can in the worst case present itself through life-threatening bleeding or thromboembolism. Chronic atrial fibrillation, artificial heart valves and deep vein thrombosis can be indications for lifelong anticoagulation.

Since the 1930s coumarins are used as so-called vitamin K antagonists for the oral anticoagulation. They act on the inhibition of the formation of fully functional plasmatic clotting factors. Usually the therapy control is conducted by measurement of the INR (International Normalized Ratio). Priority objective is to remain the INR constant in the very narrow therapeutic range. The INR values are most stable at a slightly higher daily intake of vitamin K taken regularly. The alimentary influence of pharmacodynamics and kinetics of coumarins can provide reasons for any changes of the INR. The identification of influencing factors is of vitally importance. Quality and quantity of interactions are affected by the combination of alimentary and drug intake. INR-values can be influenced for example by grapefruits, St. John's wort or diets. Depending on the genetics, additional individual treatment may be provided.

Besides the plasmatic clotting factors, the platelets play an important role for the hemostasis. Inhibitors of platelet aggregation such as acetylsalicylic acid, and to a much lesser extent based upon other mechanism such as ω -3 fatty acids have an influence on Platelet function. However, they can find no expression in the INR value.

Possible adverse long-term effects of coumarins on bone and arterial blood vessels are currently a field of research.

9 Literatur

ANSELL J: Effects of dietary supplements on hemostasis. *Thrombosis Research* 2005; 117: 45-47.

ANSELL J, HIRSH J, HYLEK E, JACOBSON A, CROWTHER M, PALARETI G. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists: 8th ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapie. *Chest* 2008; 133: 160-198.

ARROWSMITH N. *Das Buch der heilenden Kräuter*. Ullstein Verlag, Berlin, 2011; 345-356.

BASILIA D, YUAN CH S. Effects of dietary supplementation on coagulation and platelet function. *Thrombosis Research* 2005; 117: 49-53.

BÄUMLER S. *Heilpflanzenpraxis heute*. Urban & Fischer Verlag, München, 2007; 59-314.

BEATTY ST J, MEHTA B H, RODIS J L. Decreased Warfarin Effect After Initiation of High-Protein, Low-Carbohydrate Diets. *The Annals of Pharmacotherapy* 2005; 39: 744-747.

BENDER N K, KRAYNAK M A, CHIQUETTE E, LINN W D, CLARK G M, BUSSEY H I. Effects of marine fish oils on the anticoagulation status of patients receiving chronic warfarin therapy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 1998; 5: 257-261.

BERG J M, STRYER L, TYMOCZKO J L. *Biochemie*. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 2011; 328-332.

BOOTH S L. Dietary vitamin K guidance: an effective strategy for stable control of oral anticoagulation? Nutrition Reviews 2010; 68(3): 178-181.

CHATROU M L L, WINCKERS K, HACKENG T M, REUTELINGSPERGER CH P, SCHURGERS L J. Vascular calcification: The price to pay for anticoagulation therapy with vitamin K-antagonists. Blood Reviews 2012; 26: 155-166.

CHEN W T, WHITE C M, PHUNG O J, KLUGER J, ASHAYE A, SOBIERAJ D, MAKANJI S, TONGBRAM V, BAKER W L, COLEMAN C I. Are the risk factors listed in warfarin prescribing information associated with anticoagulation-related bleeding? A systematic literature review. The International Journal of Clinical Practice 2011; 65(7): 749-763

COSTA G L, LAMEGO R M, COLOSIMO E A, VALACIO R A, MOREIRA M V. Identifying Potential Predictors of High-Quality Oral Anticoagulation Assessed by Time in Therapeutic International Normalized Ratio Range: A Prospective, Long-Term, Single-Center, Observational Study. Clinical Therapeutics 2012, number 7; 34: 1511-1520.

D-A-CH. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Umschau/Braus Verlag, Frankfurt am Main, 2012; 105-109.

DANIEL H, REHNER G. Biochemie der Ernährung. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 2010; 241.

DECARA J M, CROZE S, FALK R H. Chest 1998; 113(102): 261-263.

DIEPLINGER B. Ist Patientenselbstmanagement der oralen Antikoagulation noch „State of the Art“? In: Labor aktuell. 1/2012; 4-8.

ELMADFA I, LEITZMANN C. Ernährung des Menschen. Eugen Ulmer Verlag, Stuttgart, 2004; 94-543.

HACH W, HACH-WUNDERLE V. Medizinhistorische Betrachtungen über die Erforschung der Venenthrombose bis zum Ende des 19. Jahrhunderts. *Phlebologie* 1999; 28: 162-168.

HARRIS J E. Interaction of dietary factors with anticoagulants: Review and applications. *Journal of the American Dietetic Association* 1995; 95(5): 580-584.

HOLBROOK A M, PEREIRA J A, LABIRIS R, MCDONALD H, DOUKETIS J D, CROWTHER M, WELLS P S. Systematic Overview of Warfarin and Its Drug and Food Interactions. *Arch Intern Med* 2005; Vol 165: 1095-1006.

HOLMES M V, HUNT B J, SHEARER M J. The role of dietary vitamin K in the management of oral vitamin K antagonists. *Blood Reviews* 2012; 26: 1-14.

HORN F. *Biochemie des Menschen. Das Lehrbuch für das Medizinstudium.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2009; 413-538.

IOANNIDES C. Drug-phytochemical interactions. *Inflammopharmacology* 2003; 11(1): 7-42.

ISSTAS S. *Pharmakovigilanz bei Patienten mit Phenprocoumon-Therapie – Untersuchungen zu potentiellen Interaktionen und Betreuungsqualität.* Mainz, Univ., Diss., 2011; 10-27.

KHAN T, WYNNE H, WOOD P, TORRANCE A, HANKEY C, AVERY P, KESTEVEN P, KAMALI F. Dietary vitamin K influences intra-individual variability in anticoagulant response to warfarin. *British Journal of Haematology* 2004; 124: 348-354.

KOERTKE H, MINAMI K, BOETHIG D, BREYMAN TH, SEIFERT D, WAGNER O, ATMACHA N, KRIAN A, ENNKER U, TABORSKI U, KLÖVEKORN W P, MOOSDORF R, SAGGAU W, KOERFER R. INR-Self-

Management Permits Lower Anticoagulation Levels After Mechanical Heart Valve Replacement. *Circulation* 2003; 108: II-75-II-78.

KRAUTZIG ST, RENZ-POLSTER H. Basislehrbuch Innere Medizin. Urban & Fischer Verlag, München, 2008; 331-351.

LADER E, MARTIN N, COHEN G, MEYER M, REITER P, DIMOVA A, PARIKH D. Warfarin therapeutic monitoring: 70 % time in the therapeutic range best we can do? *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2012; 37: 375-377.

MELLEN CH K, FORD M, RINDONE J P. Effect of high-dose cranberry juice on the pharmacodynamics of warfarin in patients. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2010; 70(1): 139-142.

NEUMANN H A. Das Gerinnungssystem. Physiologie und Pathophysiologie/ Eine Einführung. ABW Wissenschaftsverlag, Berlin, 2008; 45-120.

OERTEL L B, LIBBY E N. Is patient self-testing a good thing? *J Thromb Thrombolysis* 2010; 29: 214-218.

PENNING-VAN BEEST F J A, GELEIJNSE J M, VAN MEEGEN E, VERMEER C, ROSENDAAL F R, STRICKER B H C. Lifestyle and diet as risk factors for overanticoagulation. *Journal of Clinical Epidemiology* 2002; 55: 411-417.

PSCHYREMBEL. Klinisches Wörterbuch. 259. Auflage, de Gruyter Verlag, Berlin, 2002.

ROTT H. Leben mit Gerinnungshemmern. Was können wir von den neuen Gerinnungshemmern erwarten? In: Die Gerinnung. Patientenratgeber zum Umgang mit der Blutgerinnung. 13. Jg., 2012, Nummer 48; 3-5.

SCHAEFER C. Gerinnungshemmung aus dem Süßklee. In: Die Gerinnung. Patientenratgeber zum Umgang mit der Blutgerinnung. 13. Jg., 2012, Nummer 47; 2.

SCHILCHER H, KAMMERER S, WEGENER T. Leitfaden Phytotherapie. Urban & Fischer Verlag, München, 2010; 56-57.

SCHURGERS L J., SHEARER M J., HAMULYÁK K, STÖCKLIN E., VERMEER C. Effect of vitamin K intake on stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationships in healthy subjects. Blood 2004; 104(9): 2682-2689.

SCONCE E, AVERY P, WYNNE H, KARMAI F. Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. Blood 2007; 109(6): 2419-2423.

SICHMANN H. 25 Jahre Gerinnungs-Selbstmanagement. In: Die Gerinnung. Patientenratgeber zum Umgang mit der Blutgerinnung. 12. Jg., 2011, Nummer 45; 3-5.

SOLIMAN HAMAD M A, VAN EEKELEN E, VAN AGT T, VAN STRATEN A H M. Self-management program improves anticoagulation control and quality of life: a prospective randomized study. European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2009; 35: 265-269.

STANGER M J, THOMPSON L A, YOUNG A J, LIEBERMAN H R. Anticoagulant activity of select dietary supplements. Nutrition Reviews 2012; 70(2): 107-117.

WEBER A A. Pharmakologie der Hämostase. In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K, Hrsg.). Urban & Fischer Verlag, München, 2009; 221-609.

WEITZ D, WEINTRAUB H, FISHER E, SCHWARTZBARD A Z. Fish Oil for the Treatment of Cardiovascular Disease. *Cardiol Rev.* 2010; 18(5): 258-263.

WITTKOWSKY A K. Generic Warfarin: Implications for Patient Care. *Pharmacotherapy* 1997; 17(4): 640-643.

ZHOU S, CHAN E, PAN S-QU, HUANG M, LEE E J D. Pharmacocinetic Interactions of Drugs with St John's Wort. *Journal of Psychopharmacology* 2004; 18: 262-276.

INTERNETQUELLEN

Angelika: <http://internet-apotheke-freiburg.de/shop/tcm/dang-gui.html>
(22. 09. 2012)

Ansell: http://www.acforum.org/about_ansell.htm (15.09.2012)

Rotwurzelsalbei: <http://www.heilpflanzenkatalog.net/heilpflanzen/heilpflanzen-der-tcm/120-rotwurzelsalbei.html> (22. 09. 2012)

10 Lebenslauf

Name	Dr. Wolfgang Ruzicka	
Geburtsdatum	19. 02. 1968	
Staatsangehörigkeit	Österreich	
Familienstand	in Partnerschaft lebend	
Ausbildung / Beruf	1974-1983	Volksschule
		Hauptschule
		Polytechnische Schule
	1983-1988	Höhere landwirtschaftliche BLA
	1989-1989	Zivildienst
	1989-2005	Medizinstudium
		Sozialakademie
		Tätigkeiten beim Roten Kreuz
		Zivildienerausbildung
	ab 2002	Betreuer im vollbetreuten Wohnbereich
Hobbys	ab 2011	Leitungsstellvertretung im Wohnverbund
	Sport und Bewegung in freier Natur	