

AMB 2009, 43, 71a

### **Was tun bei zu starker Antikoagulation ohne manifeste Blutung?**

Das Ausmaß der gerinnungshemmenden Wirkung oraler Antikoagulanzen (OAK; Vitamin-K-Antagonisten) ist individuell schwer vorauszusagen und unterliegt vielen intrinsischen und extrinsischen Einflüssen (Arzneimittel- und Nahrungsinteraktionen, Pharmakogenetik u.a.; vgl. 1). Für die meisten Indikationen ist eine INR zwischen 2-3 ausreichend; selten sind höhere INR-Werte nötig. Eine INR > 4 erhöht das Risiko für Blutungen und sollte nach Möglichkeit vermieden werden (2). Eine INR < 2 erhöht das Risiko für Thromboembolien. Daher muss eine Therapie mit OAK dauerhaft monitorisiert werden (INR-Messungen).

Trotz dieser regelmäßigen Kontrollen liegt die INR selbst in Spezialambulanzen bei mehr als einem Drittel der Patienten außerhalb des gewünschten therapeutischen Bereichs. Bei einer zu starken Antikoagulation mit aktiver Blutung oder bei dringlich erforderlichen chirurgischen Eingriffen ist Vitamin K (Phytomenadion = Konakion<sup>®</sup>) indiziert. Die Applikation sollte möglichst oral erfolgen wegen der Gefahr anaphylaktischer Reaktionen bei i.v. Injektion (3). Rascher wirksam und im Notfall sicherer ist die Gabe von Fresh frozen Plasma oder von Gerinnungsfaktoren (Prothrombinkomplex-Präparate).

Vielerorts ist es Usus, bei zu starker Antikoagulation auch ohne klinisch manifeste Blutung, Vitamin K zu geben, um die INR wieder in den gewünschten therapeutischen Bereich zu senken. Ob diese Laborwertkorrektur zu weniger Blutungskomplikationen oder gar vermehrt zu thromboembolischen Ereignissen führt, ist nicht bekannt.

Eine Studiengruppe um Mark A. Crowther von der McMaster University aus Hamilton/Kanada hat nun in einer prospektiven plazebokontrollierten Studie den klinischen Wert einer oralen Vitamin-K-Gabe bei asymptomatischen, mit Warfarin (Coumadin<sup>®</sup>) zu stark antikoagulierten Patienten untersucht (4). Hierzu wurden an 14 Gerinnungsambulanzen in den USA, Kanada und Italien insgesamt mehr als 700 Patienten (mittleres Alter 68 Jahre, 53% Männer) mit einer INR zwischen 4,5 und 10 (Mittelwert 5,9) entweder mit 1,25 mg Vitamin K oral (n = 355) oder mit Plazebo (n =

369) behandelt. Die Patienten wurden nach Randomisierung und Behandlung nach Hause entlassen und sollten sich melden, wenn sie Zeichen einer Blutung bemerkten. Im übrigen wurden die INR-Werte weiter nach Maßgabe der behandelnden Ärzte kontrolliert und eingestellt. 90 Tage lang erfolgten telefonische Abfragen (mindestens sechs Kontakte).

Als primärer Endpunkt waren Blutungsereignisse (major/minor) innerhalb von 90 Tagen, als sekundäre Endpunkte Thromboembolien und Tod innerhalb von 90 Tagen definiert.

**Ergebnisse:** Am Tag nach Beginn der Therapie war die zu hohe INR in der Vitamin-K-Gruppe im Mittel um 2,8 und in der Plazebo-Gruppe um 1,4 gesunken ( $p < 0,001$ ). 56 Patienten (15,8%) in der Vitamin-K-Gruppe und 60 Patienten (16,3%) in der Plazebo-Gruppe hatten während der folgenden 90 Tage mindestens eine Blutungskomplikation: Major-Blutungen (definiert als tödliche Blutung, Notwendigkeit von  $> 2$  Transfusionen oder einer therapeutischen Intervention, z.B. Endoskopie) ereigneten sich bei neun Patienten (2,5%) in der Vitamin-K-Gruppe und bei vier Patienten (1,1%) in der Plazebo-Gruppe. Zu Thromboembolien kam es bei vier (1,1%) bzw. drei Patienten (0,8%). Keiner dieser Unterschiede war statistisch signifikant. Auch bei den stark überantikoagulierten Patienten ( $\text{INR} > 8$ ;  $n = 62$ ) ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Diese eindeutigen Ergebnisse müssen für die klinische Praxis in Deutschland bzw. Österreich etwas eingeschränkt werden, weil hier überwiegend Phenprocoumon (Marcumar<sup>®</sup>) bzw. in Österreich auch Acenocoumarol (Sintrom<sup>®</sup>) zur OAK verwendet werden. Diese Vitamin-K-Antagonisten haben eine deutlich längere bzw. kürzere Halbwertszeit (ca. 5-6 Tage bzw. 8-10 h) als das in dieser Studie verwendete Warfarin (ca. 2 Tage). Besonders beim länger wirksamen Phenprocoumon könnte Vitamin K bei deutlicher Überantikoagulation theoretisch sinnvoll sein.

**Fazit:** Bei Patienten, die mit oralen Vitamin-K-Antagonisten zu stark antikoaguliert sind und keine manifeste Blutung haben, ist die Einnahme von Vitamin K (1,25 mg) zur akuten Korrektur der INR sicher. Bei dieser Korrektur kommt es nicht vermehrt zu thromboembolischen Komplikationen als unter Plazebo. Man kann aber auch auf die

Einnahme von Vitamin K verzichten, da durch die etwas raschere Korrektur keine Blutungskomplikationen verhindert werden.

### **Literatur**

1. AMB 2008, **42**, 43.
2. AMB 2007, **41**, 54.
3. AMB 2003, **37**, 94a.
4. Crowther, M.A., et al.: Ann. Intern. Med. 2009, **150**, 293.