

**Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Komm. Leiter: Prof. Dr. med. Christoph Schmitz**

**Patienten-Selbstmanagement der oralen Antikoagulation nach mechanischem
Herzklappenersatz versus konventioneller Gerinnungsbestimmung durch den
Hausarzt: Ein 10-Jahres-Rückblick**

**Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

vorgelegt von

**Sebastian Voigt
aus München**

2011

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter:

Prof. Dr.med. R. Sodian

Mitberichterstatter:

Priv. Doz. Dr. Hans Theiss

Priv. Doz. Dr. Johannes Rieber

Priv. Doz. Dr. Helmut Walter

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:

Herr Dr. med. H. Mair

Dekan:

Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACP, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung:

22.12.2011

Meinen Eltern gewidmet

Abkürzungsverzeichnis

1. ACC	American College of Cardiologie
2. AHA	American Heart Association
3. AKE	Aortenklappenersatz
4. FB	(Gerinnungs,-) Fremdbestimmen
5. INR	International Normalized Ratio
6. ISI	International Sensitivity Index
7. LV	Linksventrikulär
8. MKE	Mitralklappenersatz
9. PIVKA	Proteins Induced by Vitamin K Absence
10. PL	Phospholipid
11. PSM	Patienten-Selbst-Management
12. PST	Patienten-Selbst-Testung
13. PTT	Prothrombinzeit
14. SB	(Gerinnungs,-) Selbstbestimmen
15. SJM	St. Jude Medical
16. SPSS	Superior Performing Software System
17. TPZ	Thromboplastinzeit,
18. VHF	Vorhofflimmern
19. vWF	von-Willebrand-Faktor
19. WHO	World Health Organisation

Inhaltsangabe

1. Einleitung 1

1.1 Herzklappenerkrankungen und Ihre operative Therapie	1
1.1.1 Biologische Klappen	3
1.1.2 Mechanische Herzklappen	3
1.2 Überblick über die Entwicklung der mechanischen Herzklappen	4
1.3 Hämostaseologie	10
1.4 Vitamin K	12
1.5 Antikoagulation nach mechanischem Herzklappenersatz	13
1.6 Pharmakologische Wirkung von Phenprocoumon®	13
1.7 Quick und INR	14
1.8 Zielbereich	15
1.9 Therapiekonzept der risikojustierten, prothesenspezifischen individuellen	
1.10 INR Selbstmanagement	17

2. Fragestellung 20

3. Material und Methoden 21

3.1 Studienpopulation	21
3.2 Methoden	22
3.2.1. Fragebogen	22
3.2.2 Koagulometer	22
3.2.2.1 CoaguChek®Plus-System (ehemals Biotrack 512®)	22
3.2.2.2 CoaguChek®S- System	24
3.3 Reliabilität	26
3.4 Statistik	26

4. Ergebnisse 28

4.1 Demographie	28
4.1.1. Altersverteilung	29
4.1.2 Altersverteilung bei Selbst- vs. Fremdbestimmung:	30
4.1.3 Geschlechterverteilung	31
4.1.4 Geschlechtsverteilung bei Selbst- vs. Fremdbestimmung.....	31
4.1.5. Schulabschluss nach SB und FB	32
4.2 Follow-Up	33
4.3 Schulungsdauer	34
4.4 Vorhofflimmern	35
4.5 Klappenmodell (%)	36
4.6 OP und verwendeter Klappentyp	37

4.7 Klappengröße (mm)	38
4.8 Gerinnungsmanagement.....	39
4.8.1 Medikament:	39
4.8.2 Messparameter.....	39
4.8.3 Zielbereiche	40
4.8.4 Selbstbestimmen vs. Fremdbestimmen (%).	40
4.8.5 Selbstbestimmung der Dosierung	41
4.8.6 Übersicht SB (%) /Jahr:	41
4.8.7 Messungen pro Monat:	42
4.8.8 Anzahl INR im therapeutischen Bereich/Anzahl INR Werte (%):	43
4.9 Komplikationen	44
4.9.1 Blutungskomplikationen gesamt	44
4.9.1.1 Schwerograd Blutung	44
4.9.1.2 Blutung bei SB vs. FB:.....	45
4.9.1.3 Blutungslokalisation	46
4.9.2 Thrombembolische Komplikationen Gesamt:.....	47
4.9.2.1 Schwerograd Thrombembolie:	47
4.9.2.3 Lokalisation Thrombembolie:.....	49
4.10 Entgleisungen:	50
4.10.1 Moderate Entgleisungen:.....	50
4.10.1.1 Anteil INR 1,6-1,9 /Gesamtzahl INR (%):	51
4.10.1.2 Anteil INR 4,5-5,4 /Gesamtzahl INR (%):	52
4.10.2 Schwere Entgleisungen	53
4.10.2.1 Anzahl INR 1,5 /Gesamtzahl INR (%):	53
4.10.2.2 Anzahl INR \geq 5,5 / Gesamtzahl INR (%):	54
4.11 Mortalität.....	55
4.11.1 Mortalität bei Selbst- vs. Fremdbestimmung:	55
4.11.2 Mortalität bei Selbst- und Fremdbestimmern (Kaplan Meier):	56
4.11.3 Übersicht Todesursache nach SB und FB in %	57
4.11.4 Mortalität bei Männern vs. Frauen:.....	58
4.12 Lebensqualität:	58
4.12.1 Zufriedenheit mit Gerinnung:	59
4.12.2 Aktuelles Befinden:.....	59
4.12.3 Gesamtbeurteilung:	60
5. Diskussion	61
6. Zusammenfassung	69
6. Limitationen der Arbeit	71

8. Danksagung	73
9. Anhang	74
9.1 Patientenfragebogen	74
9.2 Ärztfragebogen	80
10. Literaturverzeichnis	81

1. Einleitung

1. Herzklappenerkrankungen und ihre operative Therapie

Mit dem ersten erfolgreichen Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine am 6. Mai 1953 in Philadelphia legte der amerikanische Chirurg Dr. John Gibbon den wohl entscheidenden Grundstein der heutigen herzchirurgischen Therapiemöglichkeiten. Die extrakorporale Zirkulation ermöglichte erstmals das schlagende Herz zu ersetzen, und eröffnete somit völlig neue Möglichkeiten in der operativen Therapie nahezu aller angeborenen und erworbenen Pathologien des Herzens.

In der zweiten Hälfte des 20 Jahrhunderts konnten Generationen von Chirurgen erstaunliche Fortschritte in der Qualität der operativen Versorgung erzielen und bis zum heutigen Tag Millionen von Patienten erfolgreich behandeln.

Zu Beginn des 21. Jahrhunderts stehen Erkrankungen des Herz- Kreislaufsystems noch an erster Stelle der Todesstatistik in den industrialisierten Ländern {National Vital Statistics Report, 2007}. Neben der Therapie der koronaren Herzerkrankung und der Versorgung komplexer angeborener Vitien gilt die operative Therapie erkrankter Herzklappen heute als Standardprozedur der modernen Kardiochirurgie. Die Ursachen die zu einer Erkrankung einer oder mehrerer Herzklappen führen sind äußerst vielfältig. Prinzipiell können sie in angeborene und erworbene Pathologien unterteilt werden. Altersdegeneration, rheumatisches Fieber und die bakterielle Endokarditis sind auch heute noch Hauptverursacher für Erkrankungen der Herzklappen. Sollten alle medikamentösen und konservativen Therapien ausgeschöpft sein, bleibt meist die chirurgische Intervention unabwendbar {Bonow, 2008}

Als Herzklappenerkrankungen werden alle Formen der angeborenen und erworbenen Funktionsstörungen einer oder mehrerer der 4 Herzklappen bezeichnet. Gemäß Protokoll des „American Heart Association“ 2006 Heart and Stroke Statistical Update, ist die valvuläre Herzerkrankung verantwortlich für etwa 20.000 Todesfälle jährlich alleine in den USA und als Begleiterkrankung mitverantwortlich für

geschätzte weitere 42.000 Todesfälle. Der Hauptanteil der Fälle in dieser Letalitätsstatistik wird auf Erkrankungen der Aortenklappe (62%) sowie der Mitralklappe (14%) zurückgeführt. Todesfälle in Zusammenhang mit Erkrankungen der Pulmonal- oder Triskuspidalklappe sind deutlich seltener (0,06% & 0,01%) {Bonow, 2008}.

Durch Ihren ventilähnlichen Mechanismus gewährleisten die Herzklappen einen unidirektionalen Blutfluss des Kreislaufes. Prinzipiell werden Herzklappenerkrankungen in zwei Hauptgruppen unterteilt: Stenosen und Insuffizienzen. Im Falle einer Stenose ist die Klappenöffnungsfläche erkrankungsbedingt vermindert oder verlieren die Klappenflügel an Flexibilität, steigt die kardiale Belastung, um den erforderlichen Blut- und damit verbundenen Sauerstoffbedarf durch den höheren Klappenwiderstand zu pumpen. Liegt eine Insuffizienz vor so ist der Klappenschluss inkompotent. Folglich muss das Myokard die Gesamtpumpleistung steigern, um das diastolisch durch die defekte Klappe passiv zurückfließende Blut erneut vorwärts zu pumpen.

Weltweit werden jährlich ca. 250.000 künstliche Herzklappen implantiert, davon in Europa etwa 50.000 mit einer durchschnittlichen Steigerung von ca. 7 % pro Jahr {Schoen, 2008}. Während die Letalitätsrate eines solchen Eingriffes im Jahre 1960 dabei noch bei 15-20% lag, erreichen moderne Therapiezentren heute unter ständiger Optimierung der perioperativen Versorgung eine geschätzte Gesamt mortalität von ca. zwei Prozent {Bonow, 2008}.

Prinzipiell stehen heute zwei unterschiedliche Arten künstlicher Herzklappen zur Verfügung: die mechanischen und die biologischen Herzklappen (Homografts/ Autografts menschlicher Spender sowie Xenografts (Schweineherzklappen bzw. Klappen aus perikardialem Gewebe. Bis heute wurden über 80 unterschiedliche Modelle von künstlichen Herzklappen entwickelt und erfolgreich implantiert {Vongpatanasin, 1996}. Durch konsequente Optimierung der eingesetzten Materialien, Formen und Funktionen von Prothesen haben wir heute die Möglichkeit Klappen zu implantieren, die sehr wirksam den hochkomplexen Anforderungen ihrer jeweiligen anatomischen Implantationslokalisierung gerecht werden.

1.1.1 Biologische Klappen

Biologische Klappen werden in Homografts/Autografts (kryokonservierte Herzklappen menschlicher Organspender) und Heterografts (Schweineherzklappen oder Klappen aus perikardialem Gewebe von Rindern) unterteilt. Diese Form des Klappenersatzes zeichnet sich durch die nahezu identischen anatomischen und physiologischen Eigenschaften der ursprünglichen Klappe aus. Sie ist allerdings aufgrund von u.a. struktureller Degeneration nur von begrenzter Haltbarkeit. So müssen zwischen 25% und 35 % der implantierten Bioklappen innerhalb von 15 Jahren ersetzt werden {Kulik,2006}.



Abb.1 perikardiale Bioprothese, Carpentier Edwards

Als Alternative zur konventionellen, offen-chirurgischen Herzklappenimplantation hat sich seit wenigen Jahren zunehmend die Implantation über ein minimal invasives transfemorales Katheterverfahren etabliert. Hierbei wird eine Spezialklappe (Xenograft + Stentgerüst) über einen Leistenzugang unter kontinuierlicher Ultraschall,- und Röntgenkontrolle vorgeschoben und positioniert. Das Verfahren ermöglicht aufgrund des minimalen operativen Aufwands sogar die Versorgung von älteren, multimorbidem Hochrisikopatienten welche aufgrund der hohen perioperativen Letalität einem offenen Klappenersatz nicht mehr zugänglich waren.

1.1.2 Mechanische Herzklappen

Mechanische Herzklappen bestehen hauptsächlich aus Metall- und Kohlenstoffverbindungen mit einem zirkulären Nahring aus Teflon oder Keflar. Sie werden je nach Form in Kugelventil, Monokippscheiben und Doppelflügelprothesen unterteilt. Moderne mechanische Herzklappenprothesen zeichnen sich sowohl durch ihre günstigen Strömungsverhältnisse als auch durch ihre hervorragende Durabilität aus. Mechanische Herzklappen gewährleisten heute eine nahezu unbegrenzte

Haltbarkeit; so wird die Lebensdauer einer modernen Klappe auf ca. 100-150 Jahre geschätzt. Aufgrund der erhöhten Thrombogenität ist die Implantation einer mechanischen Herzklappe auch heute noch unweigerlich mit der Notwendigkeit einer lebenslangen Antikoagulation verbunden.

1.2 Überblick über die Entwicklung der mechanischen Herzklappen

Im Jahre 1952 wurde erstmals durch den amerikanischen Professor Dr. Charles Hufnagel eine künstliche Herzklappe in Aortenposition (Aorta Descendens) implantiert. Diese Hufnagelprothese wurde erfolgreich bei 200 Patienten mit schwerer Aorteninsuffizienz in Aortenposition eingesetzt.



Abb.2 Hufnagel Aortenklappe

Die Konzept der Starr Edwards Kugelprothese orientierte sich an einem Flaschenverschluss-Patent aus dem Jahre 1858. Der Ingenieur M. Lowell Edwards und der Chirurg Dr. Albert Starr entwickelten eine Klappe bestehend aus einem Methylacrylat-Käfig und einem beweglichen Ball (z.B. Silikon-Elastomer). Die Technologie fußte auf der „bottle-stop Technik“. Diese Klappe wurde erstmals am 21. September 1960 in einen 52 Jährigen Patienten mit schwerer kalzifizierender Mitralstenose erfolgreich implantiert. Der Patient lebte für über 10 Jahre mit der Klappe. Er verstarb im Rahmen eines häuslichen Sturzes.

Detaillierte Beschreibung der Starr Edwards Kugelventil Klappen 1260 (frühere Modelle: 1000, 1200, 2300, 2310, 2320, 2400, 6000, 6120, 6300, 6310, 6320 and 6400).

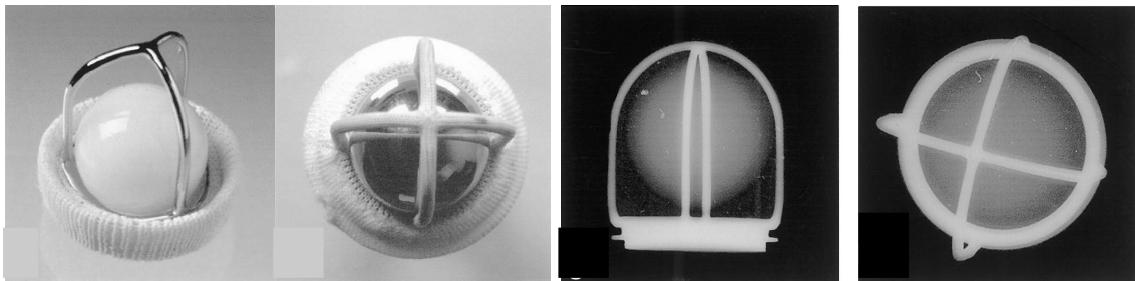


Abb.3 Kugelventilkappen der Firma Starr Edwards

Entwickelt im Jahre 1960, produziert und vertrieben durch „Edwards Lifesciences®“ (ehemals Baxter Healthcare), waren diese Klappen die ersten kommerziell erwerblichen mechanischen Herzklappen {Lefrak EA, 1979}. Sie galten, nicht zuletzt aufgrund mangelnder Alternativen, für viele Jahre als Goldstandard der Kardiochirurgie und weisen bis heute hervorragende Langzeitergebnisse auf. Die Produktion der mechanischen Herzklappen wurde im Jahre 2006 nach fast 50 jähriger Geschichte eingestellt. Das Kugelventilprinzip weist einen charakteristischen lateralen Blutfluss auf {Morse, 2008; Butany, 2003}. Die ersten implantierten Starr Edwards Kugelventile zeigten teilweise Porosität der Kugel und damit verbundene Embolieereignisse {Lefrak, 1979}. Bei einigen Klappen kam es an der Spitze des Käfigs zu einer Thrombenbildung mit konsekutiver Insuffizienz des Klappenschlusses {Yoganathan, 1981}. Zusätzlich wurde vereinzelt über Intimaschäden der Aorta, paravalvuläre Leckagen und Endokarditiden berichtet {Yoganathan, 1981}.

Alternativ wurde in den 70er Jahren entwickelten Kippscheibenprothesen und Doppelflügelklappen einen hämodynamischen Vorteil nach Implantation Aortenposition aufwiesen, wurde die Kugelventilprothese nicht zuletzt aufgrund ihrer extremen Haltbarkeit und der geringen Kosten vor allem in Ländern der dritten Welt bis ins Jahr 2006 über 250.000 mal implantiert (GOTT; 2003).

In den späten 60er Jahren wurde diese Prothese gemeinsam von Dr. Viking Björk und Donald Shiley entwickelt. Das Klappenmodell besteht aus einer singulären Carbon Scheibe fixiert in einem Metallgestell. Zwischen 1969 und 1986 wurde die sog. “Flat Disc Bjork Shiley Klappe” weltweit über 300.000mal in Aorten- und

Mitralposition implantiert {Gott, 2003}. Ab 1975 wurde eine neue Variante der Kippscheibenprothese eingeführt. Diese konvex-konkav geformte Prothese wies durch die verminderte Klappenoberfläche deutlich bessere hämodynamische Eigenschaften auf. Das neue Design zeigte jedoch in den folgenden Jahren eine Tendenz zu Materialbrüchen an den mechanisch stark strapazierten Verankerungsstreben der Flügel. Das Risiko einer Klappenfraktur innerhalb der ersten 7 postoperativen Jahre wurde in klinischen Studien mit 12% angegeben, so dass vielen Patienten zu einem prophylaktischen Ersatz geraten wurde. Die Produktion der Björk Shiley Klappen wurde aufgrund dieser Ereignisse im Jahre 1986, nach Implantation von ca. 86.000 Klappen weltweit eingestellt.

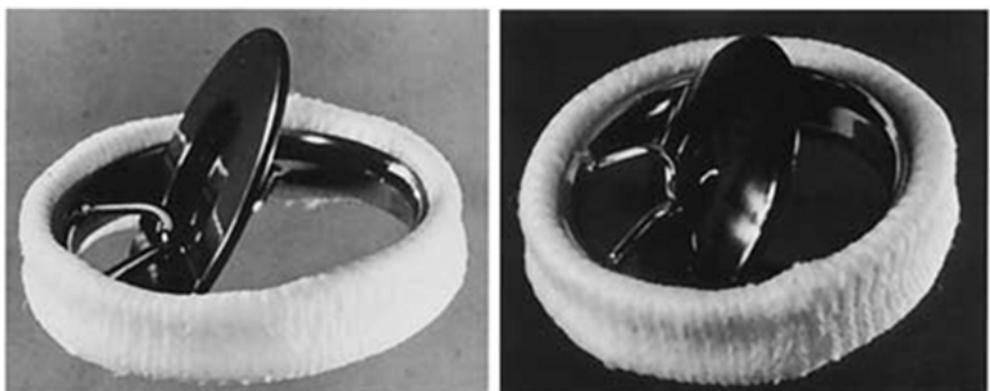


Abb. 4 Björk Shirley Klappe

Die Medtronic Hall Monokippscheibenprothese wurde im Jahre 1977 eingeführt. Zur Verringerung der Thrombogenität wurde das Konzept der Monokippscheibenprothese völlig überarbeitet. Hierdurch konnte eine deutliche Verringerung von Strömungswiderständen erzielt werden. Klinische Studien konnten zeigen, dass Medtronic-Hall Kippscheibenprothesen eine hervorragende Haltbarkeit, hämodynamische Eigenschaften und eine geringe Thrombogenität aufweisen. Medtronic produziert bis heute noch mechanische Herzklappen nach dem Mono-Kippscheibenprinzip {Butchart, 2001}.



Abb.5 Medtronic-Hall Easy Fit Mono-Kippscheibenprothese

Im Jahre 1977 wurde durch die Firma St. Jude Medical eine Doppelflügelprothese aus pyloritischem Kunststoff eingeführt. Dieses Klappenmodell ist mit über 1,3 Mio. Implantationen weltweit die erfolgreichste mechanische Herzklappe.

(SJM Standard, SJM Expanded Series (1996), SJM Hemodynamic Plus (1996), SJM Masters (1995), SJM Regent (1999)

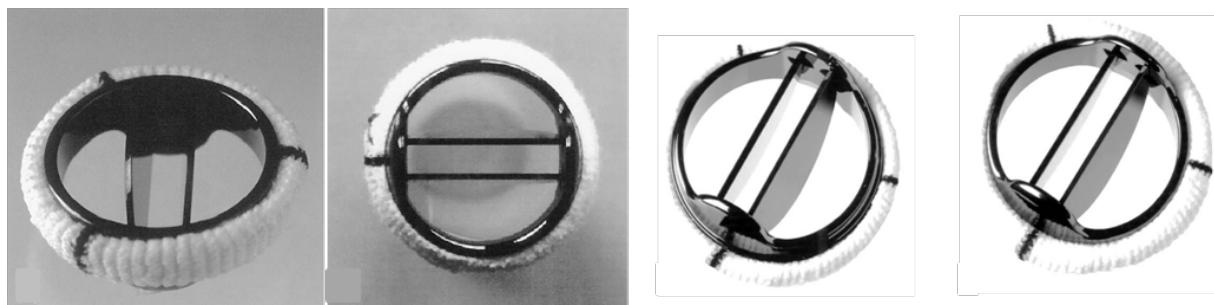


Abb. 6 Herzklappen der Firma St. Jude Medical

St. Jude Medical „Standard“ Zweiflügel-Prothesen wurden erstmals im Jahre 1977 eingeführt und zeichnen sich bis heute durch hervorragende Durabilität, lange Haltbarkeit und eine geringe Rate thrombembolischer Komplikationen aus. Der Standard-Prothese folgten 1991 das HP (Hemodynamic Plus) Modell mit einem neuartigen Nahtring, der durch eine vergrößerte Öffnungsfläche eine Verringerung des transvalvulären Druckgradienten ermöglichte. Der maximale Öffnungswinkel der Klappe beträgt 85 Grad und der Winkel zwischen der offenen und geschlossenen Position der Flügel 60 Grad. 1995 erfolgte die Einführung des drehbaren Master-Modells, das zusätzlich über Nahtmarkierungen zur Erleichterung des Implantationsvorgangs verfügte {Butany, 2003}.

Heute ist das Modell SJM Regent™ die am weitesten entwickelte Herzklappe der Firma St. Jude Medical. Sie zeichnet sich durch hervorragende Eigenschaften hinsichtlich Haltbarkeit, Implantierbarkeit und Thrombogenität aus. Die SJM Regent™ ist mit über 1,6 Millionen Implantationen eine der häufigsten implantierten Herzklappen weltweit.



Abb.7 SJM Regent™ Herzklappe

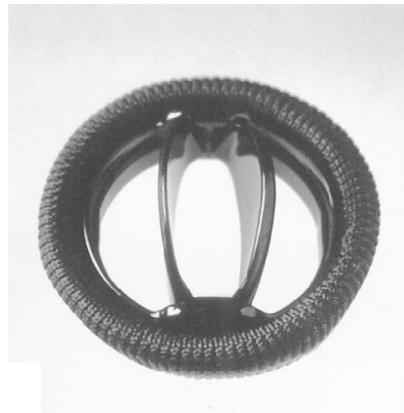


Abb.8 Herzklappe der Firma Baxter (Modell Tekna)

Die in Abb.6 demonstrierte Klappe der Firma Baxter ist eine der am häufigsten implantierten Klappen unserer Studie. Initial 1982 durch Hemex-Scientific entwickelt und im Jahre 1988 von Baxter Healthcare übernommen, wurde das Produkt aufgrund zahlreicher Klappenflügeldislokationsereignisse (bis 1995: 46 Ereignisse entsprechend einer kalkulierten Ausfallrate von 0.029%) 1988 vom Markt genommen. Ein verbessertes Modell wurde 1990 als Edwards-Duromedica später als Edwards Tekna neu auf dem Markt eingeführt {Butany, 2003; Mastroroberto,

2000; Hemmer, 2000}. Edwards Duromedica und Teknaklappen wurden durch zwischenzeitlich durch das „Mira“ Modell abgelöst.

Die letzte von Edwards produzierte und eine der in unserer Studie primär implantierten mechanischen Klappen ist die Edwards MIRA Klappe.



Abb.9 Herzklappe der Firma Edwards (Modell Mira)

Alle mechanischen Komponenten dieser Klappe bestehen aus pyloyritischem Kohlenstoff mit einem Stabilisierungsring aus Stellite. Sie wurden in Italien durch die Firma Sorin Biomedica konstruiert. Der Unterschied zwischen Sorin und Edwards Klappen besteht in dem bei der Edwards Klappe weicher texturierten Nahtring aus Dacron (optional mit Biolite™ bzw. Carbofilm™ Beschichtung) mit Siliconeinsatz, der die Einnahrt beim Implantieren erleichtern soll. Die Klappe verfügt über gebogene Flügel welche drei äquivalente Klappenöffnungen bieten, eine Rotationsfähigkeit nach Implantation und einen mechanischen Selbstreinigungsmechanismus zwischen Klappenflügeln und Klappenring. Durch Ihr Doppelklappenprinzip gewährleistet die Klappe einen zentralen Blutfluss. Sie zeichnet sich durch exzellente hämodynamische Eigenschaften und eine deutliche Reduktion des Thrombembolierisikos aus {Baudet, 1995}. Die MIRA Klappe erhielt die europäische CE Zulassung im Jahre 1998.

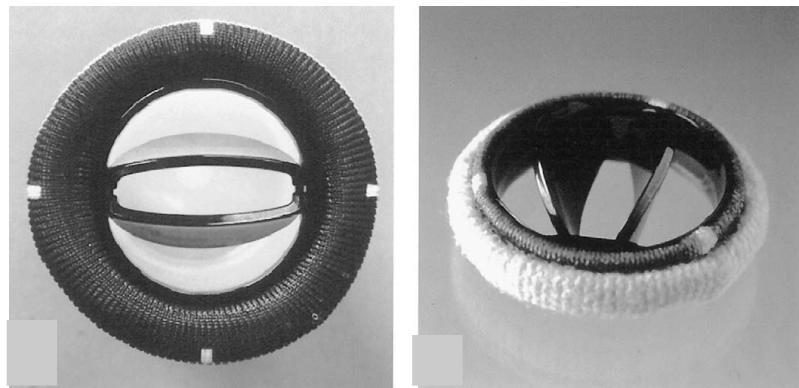


Abb.10 Herzklappen der Firma Sorin Biomedica

Die Sorin Bicarbon Prothese wurde 1990 eingeführt und hat sich aufgrund ihrer hervorragenden hämodynamischen Eigenschaften und geringen Komplikationsraten national und international als Standard auf dem Markt der mechanischen Herzklappen etabliert. Die charakteristischen, gekrümmten Klappenflügel („aerofoil“) ermöglichen durch einen gleichmäßigen Widerstand in allen drei Öffnungen einen nahezu turbulenzfreien Blutstrom durch die Prothese. Hierdurch und durch die einzigartige Carbofilm™ Beschichtung wird eine minimale Thrombogenität gewährleistet {Butany, 2003}. In zwölf Jahren Follow-Up wurde über keinen einzigen Fall von mechanischem Versagen berichtet.

1.3 Hämostaseologie

Als Hämostase wird der Prozess der Gerinnungsaktivierung im Bereich einer lokalen Gefäßverletzung bezeichnet. Die physiologische Funktion des Gerinnungssystems ist die Aufrechterhaltung der empfindlichen Balance zwischen Gerinnung und Fibrinolyse. Dieses dynamische Gleichgewicht wird durch ein komplexes Zusammenspiel vieler physiologischer und chemischer Prozesse reguliert. Es wird unterscheiden zwischen der primären und sekundären Hämostase:

Primäre Hämostase

Kommt es zu einer Verletzung des Gefäßendothels tritt das Blut in Kontakt mit subendothelial liegenden Kollagenfasern. Zirkulierende Blutplättchen binden die exponierte subendotheliale Matrix. Das Endothel wird zunächst mit einer dünnen Schicht aus Blutplättchen bedeckt. Dieser Kontakt wird weiter gefestigt durch den

„von-Willebrand-Faktor“ (vWF), einem Blutprotein, welches von Endothelzellen und Megakaryozyten gebildet wird. Durch die Anlagerung der Thrombozyten werden sie aktiviert: Sie setzen verschiedene Mediatoren (Calcium-Ionen, ADP, Serotonin, Thromboxan A₂ etc.) frei. Hierdurch werden weitere Thrombozyten angelockt (Chemotaxis) {Klinke, 2005}. Die Zusammenlagerung (Aggregation) der aktivierte Thrombozyten wird gefördert durch die Ausbildung sog. Pseudopodien, mit deren Hilfe sich die Thrombozyten miteinander vernetzen und „aggregieren“. Diese primäre Thrombusformation wird durch die parallel initiierte plasmatische Gerinnung weiter stabilisiert. Diese Stabilisierung wird primär durch die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin erreicht. Das Zusammenspiel einer Vielzahl von Proteasen und Cofaktoren führen schließlich zu einer Spaltung des Fibrinogens zu Fibrin und somit zur Bildung eines stabilen Fibrinpolymers.

Sekundäre Hämostase

Die Blutgerinnungskaskade (s. Abb.11) der sekundären Hämostase kann in zwei Pfaden ablaufen, die beide in einer gemeinsamen Endstrecke, der Ausbildung eines stabilen Fibrinpolymers zusammenlaufen. Man unterscheidet den intrinsischen (oberflächenaktivierten) Pfad und den extrinsischen (Tissue Faktor) Pfad:

Intrinsicher Pfad

Jeder Kontakt des Blutes mit einer negativ geladenen, nicht endothelialen Oberfläche führt zu einer Aktivierung der intrinsischen Gerinnungskaskade. Die Kontaktaktivierung startet mit der Bildung eines Primärkomplexes aus Kollagen und Faktor XII (Hagemann Faktor). Faktor XII wird umgewandelt zu Faktor XIIa. Faktor XIIa wandelt Faktor XI in Faktor XIa um. Faktor XIa bildet wiederum mit seinem Co-Faktor (Faktor VIIIa) einen Komplex. Dieser Komplex führt zur Umwandlung und somit Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa.

Extrinsischer Pfad

Wird die Integrität der Gefäßstruktur durch ein lokales Trauma unterbrochen, kommt es zu einer Freisetzung des Membranproteins „Thromboplastin“ (Tissue Factor) aus freigelegtem subendothelialem Gewebe. Gewebsthromboplastin bildet nach seiner Aktivierung einen Komplex mit Faktor VII, der hierdurch in seine aktive Form überführt wird. Faktor VII aktiviert daraufhin die Umwandlung von Faktor X in Faktor

Xa. Faktor Xa stellt den wichtigsten Schnittpunkt der beiden Gerinnungskaskaden dar.

Gemeinsame Endstrecke

Aktivierter Faktor Xa wandelt Faktor II (Prothrombin) in Faktor IIa (Thrombin). Fibrinogen wird durch aktiviertes Thrombin in Fibrinmonomere gespalten. Diese Fibrinmonomere lagern sich zu Fibrinfibrillen zusammen, die ihrerseits durch Transaminierung und unter dem Einfluss von Faktor XIIIa quervernetzt und stabilisiert werden.

1.4 Vitamin K

Vitamin K dient als essentieller Co-Faktor für γ -Carboxylierungsreaktionen der hepatischen Faktoren II, VII, IX, X. Die Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren führt ihrerseits zu einer Oxidierung des Vitamin K¹. Dieses wird durch das Enzym „Vitamin- K-Epoxid-Reductase“ wieder in seine Ursprungsform reduziert. (s. Abb.9) Vitamin K spielt somit eine Schlüsselrolle in der Regulierung der plasmatischen Gerinnung und ist wichtiger Angriffspunkt der modernen antikoagulativen Therapie.

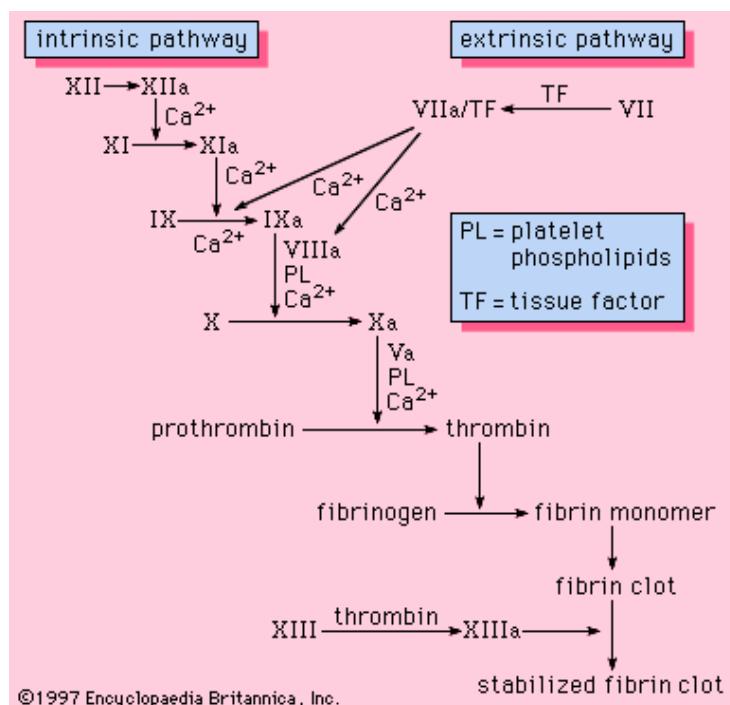


Abb.11 Blutgerinnungskaskade

1.5 Antikoagulation nach mechanischem Herzklappenersatz

Gemäß Leitlinie des „American College of Chest Physicians“ benötigt jeder Patient mit mechanischem Herzklappenersatz aufgrund der erhöhten Thrombemboliegefahr eine lebenslange orale Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten {Bonow, 2008}. Etabliert haben sich hierfür Medikamente aus der Gruppe der Coumarinderivate.

1.6 Pharmakologische Wirkung von Phenprocoumon®

Phenprocoumon (Handelsname: Marcumar®) - ein Arzneistoff aus der Gruppe der Coumarinderivate ist ein Medikament das effektiv zur Hemmung der plasmatischen Gerinnung eingesetzt wird (s.Abb.12). Im deutschsprachigen Raum wird überwiegend Marcumar® zur Langzeitantikoagulation verordnet. Es liegt als Racemat zweier optisch aktiver Isomere vor, der R und S Form. Coumarinderivate hemmen die cyclischen Konversionen von Vitamin K und seinem 2,3 Epoxid und vermindern dadurch die Menge an reduziertem Vitamin K. Reduziertes Vitamin K dient als Cosubstrat für die γ -Carboxylierung von Glutamat zu γ -Carboxyglutamat an den N-terminalen Enden der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (II, XII, IX, X, Protein C und Protein S). Sinkt der Spiegel des reduzierten Vitamin K, entstehen nur partiell γ -carboxylierte Vorläuferproteine (PIVKA; protein-S induced by Vitamin K absence) die keinen koagulatorischen Effekt haben {Hirsh, 2003} {Schwarz, 2006}.

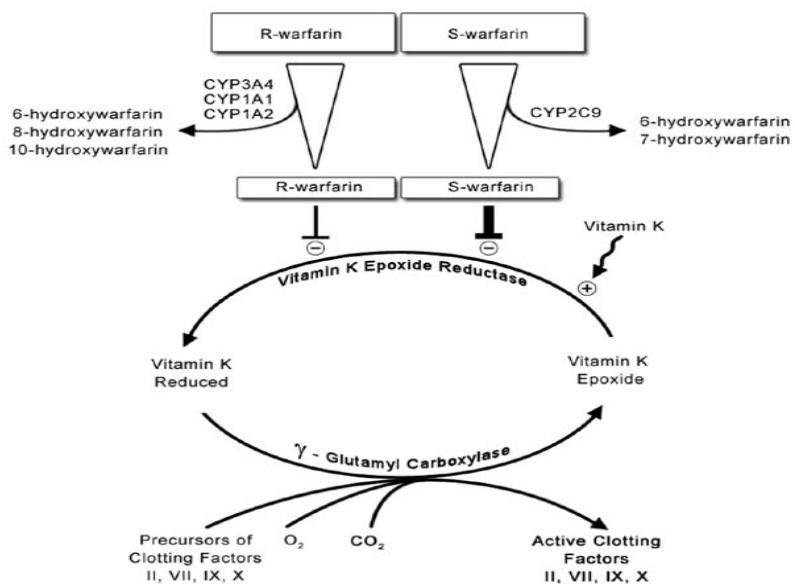


Abb. 12 Wirkmechanismus von Marcumar

1.7 Quick und INR

Der Quickwert gilt als Standardmessmethode zur Beurteilung der Aktivität der Faktoren II, V, VII, X und Fibrinogen des extrinsischen Gerinnungssystems. Er wird in Sekunden gemessen und in ein prozentuales Verhältnis zu einem standardisiertem Referenzplasma (Normalplasma = 100 %) umgerechnet. Citratplasma des Patienten wird mit einer Reagenz aus tierischen Gewebsthromboplastin und Kalzium versetzt und anschließend die Zeit bis zur Ausbildung des Fibrinpolymers gemessen {Jackson, 2001 113; Luxembourg, 2007}. Der Referenzbereich beträgt hierbei ca. 12-15 Sekunden. Die Vielfältigkeit der kommerziell zur Verfügung stehenden tierischen Gewebsthromboplastine führt zu Instituts- bzw. Laborabhängigen Quickwerten, wodurch beispielsweise die Messung der gleichen Blutprobe in zwei verschiedenen Laboren zu unterschiedlichen Ergebnissen im ermittelten Quickwert führen kann. Es zeigt sich also eine ausgeprägte Variabilität der individuell gemessenen Werte zwischen den einzelnen Laboren.

Als INR (International Normalised Ratio) bezeichnet man die Folgenormierung des Quicks. Im Jahre 1983 wurde durch die WHO ein Referenzthromboplastin eingeführt, um eine weltweite Standardisierung der gemessenen Quickwerte zu erreichen bzw. die individuelle Thromboplastinabhängigkeit der gemessenen Quickwerte zu eliminieren. Die kommerziellen Thromboplastinreagenzien sämtlicher Firmen werden mit Hilfe dieser Referenzsubstanz, die einen festgelegten ISI-Wert (=International Sensivity Index) hat, kalibriert und in die standardisierte INR-Einheit umgerechnet. Hierzu wird den individuellen Thromboplastinen einen ISI-Wert als Korrekturfaktor zugeordnet, welcher exponentiell in die Berechnung eingeht. Ein INR von 1.0 entspricht einer normalen Blutgerinnung und, in Prozent umgerechnet, einem Quick von 100% {Moll, 1999}. Die laborspezifischen INR lassen sich nach folgender Formel errechnen:

$$\text{INR} = \left\{ \frac{\text{Thromboplastinzeit des Patientenplasmas im Sekunden}}{\text{Thromboplastinzeit des Referenzplasmas in Sekunden}} \right\} \text{ISI}$$

Abb.13 Formel zur Berechnung des INR

1.8 Zielbereich

Alle Patienten mit mechanischem Herzklappenersatz benötigen eine lebenslange, dem individuellem Risikoprofil des Patienten angepasste Antikoagulation. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die im Jahre 2008 von der AHA/ACC veröffentlichten und empfohlenen Zielbereiche wieder.

Risikofaktoren	Keine	Risikofaktoren	
	Ziel INR	Ziel INR	
Aortenklappenprothese			
- Doppelflügelprothese/Medtronic	2,0-3,0	2,5-3,5	
- Starr Edwards/Monokippscheiben	2,5-3,5	2,5-3,5	
Mitralklappenprothese			
- Jeder mechanische Klappentyp	2,5-3,5	2,5-3,5	

Tabelle 1: Empfohlene Zielbereiche der Antikoagulation nach Herzklappenersatz. {Bonow, 2008}

Riskofaktoren: VHF, vorangangene Thrombembolie, LV Dysfunktion, Hyperkoagulabilität

Der definierte Ziel INR der Patienten mit mechanischem Herzklappenersatz liegt demnach zwischen 2 und 3,5 {Salem, 2004; Bonow, 2008}. Die Empfehlung eines höheren Zielbereiches bei Patienten nach Mitralklappenersatz basiert auf dem generell größeren Risiko thrombembolischer Komplikationen bei Fremdmaterial in Mitralklappenposition. {Bonow, 2008} Eine enge Einstellung und kontinuierliche Überwachung des individuellen Ziel-INR ist von essentieller Bedeutung, da die Rate thrombembolischer Komplikationen bei einem INR unter 2,0 und die Blutungsgefahr bei einem INR über 4,5 überproportional steigt {Meijer, 2006}. Eine umfangreiche, retrospektive Studie an 16081 niederländischen Patienten mit mechanischen Herzklappenersatz konnte einen deutlichen Anstieg in der Inzidenz thrombembolischer Ereignisse bei einem INR $\leq 2,5$ nachweisen. Bei einem INR-Wert über $\geq 5,0$ kam es zu einer massiven Steigerung der Blutungskomplikationen

{Cannegieter, 1995}. In der 2003 veröffentlichten ESCAT-II Studie zeigten Koertke et al., dass durch die Einhaltung eines niedrigeren (INR 1,8-2,8 in Aortenposition) und engmaschiger Therapiekontrolle eine signifikant geringere Rate von Blutungskomplikationen zu erreichen war {Koertke, 2003}.

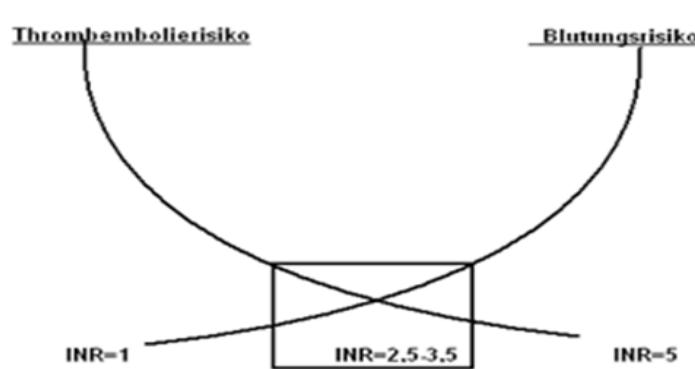


Abb. 14 Beziehung zwischen Thrombembolie- und Blutungsrisiko in Abhängigkeit des INR Wertes

Die empfindliche Balance zwischen Thrombemboliegefahr bei zu niedriger und dem Risiko hämorrhagischen Komplikationen bei zu hoher Dosierung der oralen Antikoagulation verdeutlicht die Notwendigkeit einer zuverlässigen Überwachung der aktuellen Gerinnungssituation durch regelmäßige Kontrollen der individuellen Antikoagulation {Cannegieter, 1995}.

1.9 Therapiekonzept der risikojustierten, prothesenspezifischen individuellen Indikation und Intensität der Antikoagulation

Das Therapiekonzept der risikojustierten, prothesenspezifischen individuellen Indikation und Intensität der Antikoagulation wurde entwickelt, um das interindividuelle Risikoprofil der einzelnen Patienten in die Therapie des oralen Antikoagulation mit einzubeziehen {Butchart, 1991}.

Zu differenzieren gilt es hierbei zwischen patienten- und prothesenbezogenen Risikofaktoren:

Patientenbezogene Risikofaktoren

Das Risiko thrombembolischer Ereignisse steigt deutlich durch gefäßschädigende Begleitfaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus und Nikotinabusus. Zusätzlich führen Begleiterkrankungen wie Vorhofflimmern oder schlechte kardiale Pumpfunktion zu einer erhöhten Inzidenz thrombembolischer Ereignisse {Russmann, 1997}. Das Zeitfenster bis zu drei Monaten nach Implantation der Herzklappenprothesen birgt durch die langsame Epithelialisierung des Nahtrings ein besonderes Potential thrombembolischer Komplikationen {Butchart, 1991; Koertke H, 2001; Lund, 2001}.

Prothesenbezogene Risikofaktoren

- Klappenart: Mechanische Klappen sind thrombogener als biologische Klappen.
- Klappenmodell: Kugelventile sind thrombogener als Doppelklappenprothesen und Monokippscheiben der neueren Generation.
- Position: Klappen in Mitralkommissur sind thrombogener als Klappen in Aortenposition
- Anzahl: Die Gefahr thrombembolischer Komplikationen steigt mit der Anzahl der implantierten Klappen.

1.10 INR Selbstmanagement

Seit dem Jahre 1986 besteht für Patienten, alternativ zur konventionellen Bestimmung durch den Hausarzt, die Möglichkeit, die Therapie ihrer oralen Antikoagulation selbst zu kontrollieren und gezielt Korrekturen in der Dosierung der Medikation vorzunehmen. Die Selbstbestimmung der oralen Antikoagulation wurde entwickelt unter der Vorstellung, durch eine engmaschige Kontrolle und Einstellung der individuellen Gerinnungswerte eine geringere Rate an Blutungskomplikationen und thrombembolischer Ereignisse zu erreichen {Bernardo, 2001}. „In zahlreichen klinischen Studien an Patienten mit mechanischem Herzklappenersatz wurde belegt, dass durch die INR Selbstbestimmung im Vergleich zur konventionellen hausärztlichen Bestimmung eine erhebliche Steigerung der Therapieeffektivität und

eine signifikante Reduktion der Komplikationsraten erzielt werden konnte“ {Bernardo, 2001; Ansell, 1999; Ansell, 2005; Christensen, 2001; Christensen, 2006; Christensen, 2007; Hasenkam, 1997; Heneghan, 2006; Koertke, 2007}. Koertke et. al konnten in der 1994 initiierten „ESCAT I-Studie (Early-Self-Controlled Anticoagulation Trial) bei selbstbestimmten Patienten sowohl eine deutliche Reduktion schwerer thrombembolischer Komplikationen als auch eine Verlängerung des Langzeitüberlebens nachweisen {Koertke, 2003}. Hieraus ergibt sich ein signifikanter Vorteil des Überlebens durch die selbstständigen Gerinnungsanalyse des Patienten. In der ESCAT II Studie zeigte Körtke, dass durch Einstellung und Kontrolle eines engen therapeutischen Ziel-INR eine signifikante Senkung der Blutungskomplikationen, ohne Erhöhung des Thrombemolierisikos erreicht werden kann {Koertke, 2003}.

Es gibt eine Vielzahl von Indikationen zur Selbstbestimmung der oralen Antikoagulation. Hierzu zählen:

- Einleitung der Blutgerinnungselfkontrolle unmittelbar im Anschluss einer operativen Implantation einer künstlichen Herzklappe (mit und ohne Conduit) und Notwendigkeit einer dauerhaften Therapie mit oral einzunehmenden gerinnungshemmenden Medikamenten.
- Patienten, bei denen aus anderen medizinischen Gründen eine lebenslange Antikoagulation erforderlich ist
- Komplikationen unter konventioneller Betreuung (Blutgerinnungskontrolle beim Vertragsarzt)
- Schwierigkeiten, die Arztpraxis in regelmäßigen Abständen aufzusuchen (z. B. ungünstige örtliche Verhältnisse, Pflegebedürftige, bei denen die Messung durch Angehörige oder Pflegepersonen erfolgt, berufliche Gründe wie Schichtarbeit oder wechselnde berufliche Einsatzorte)
- schlechte Venenverhältnisse
- Dauerantikoagulation bei Kindern (Messung durch Eltern bzw. später durch die Kinder selbst)

- Ausgenommen hiervon sind Patienten mit mechanischer Herzklappenprothese bis 3 Monate postoperativ {Bundesministerium der Justiz, 2008}

Häufigkeit der Gerinnungsbestimmung

Samsa et al. konnten eine positive Korrelation zwischen der Anzahl der Gerinnungsbestimmungen und der effektiven Zeit innerhalb des definierten Zielbereiches nachweisen. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zeit innerhalb des therapeutischen Bereichs und dem klinischen Outcome besteht {Samsa, 2000}. Die Zeit zwischen zwei Messintervallen sollte nicht mehr als 14 Tage betragen {Gohlke-Barwolf, 2008}.

Patientenschulung

Die selbstständige Gerinnungsanalyse setzt neben manuellem Geschick und suffizienter Sehschärfe die Teilnahme an einem offiziellen Schulungsseminar voraus. Im Regelfall umfasst die Patientenschulung bis zu drei Unterrichtstage zu je zwei Stunden mit einer maximalen Gruppenstärke von 3-6 Patienten. Sind die Voraussetzungen erfüllt, wird dem Patienten durch den Schulungsarzt ein Schulungszertifikat ausgehändigt.

Die Arbeitsgemeinschaft „Selbstkontrolle der oralen Antikoagulation. e.V.“ hat detaillierte Leitlinien erarbeitet, in denen die Seminarinhalte klar definiert sind. Hierzu gehören:

- Theorie und physiologische Grundlagen des Gerinnungssystems
- Erläuterung der patientenindividuellen Indikation
- Erklärung der Bedeutung des individuellen therapeutischen Bereichs
- Definition der Ergebniseinheiten INR und %Quick
- Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten
- Erkennen von Über- und Unterdosierungen und Reaktion auf Komplikationen

2. Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die retrospektive Untersuchung und Evaluation eines Patientenkollektivs hinsichtlich des klinischen Langzeitverlaufs von Antikoagulansselbst- vs. -Fremdbestimmern nach Herzklappenersatz mit mechanischen Prothesen. Dabei wurden alle Patienten (n=928), die zwischen 1992 und 2004 einen mechanischen Herzklappenersatz an der herzchirurgischen Klinik der LMU München, Campus Großhadern erhielten, in die Studie aufgenommen. Alle Patienten wurden auf die Möglichkeit der Selbstbestimmung der Langzeitantikoagulation hingewiesen. Die Patienten in der Gruppe der Selbstbestimmer konnten eine strukturierte Einweisung des Gerinnungsmanagements bereits am Klinikum Großhadern oder einer der angeschlossenen Rehabilitationskliniken wahrnehmen. Es gilt aufzuzeigen, ob die in dieser Arbeit erhobenen, retrospektiven Daten einen signifikanten Vorteil in der Lebensqualität und die geringere Rate thrombembolischer und hämorrhagischer Komplikationen des INR-Selbstmanagements aufzeigen. Angesichts der Tatsache, dass die in der Literatur beschriebenen Daten überwiegend anhand prospektiv randomisierter Studien erhoben wurden (mit enger Anbindung des Patientenkollektivs an das jeweilige Therapiezentrum) steht die kritische Frage im Raum, wie sich die Situation im klinischen Alltag darstellt. Untersucht wird diese Frage anhand der Genauigkeit der Gerinnungsbestimmungsmethoden, der Beständigkeit der Werte bezogen auf den individuellen Zielbereich sowie der Ausreißer aus dem therapeutischen Bereich.

Da eine Vielzahl klinischer Studien seit Jahren den Vorteil der SB propagieren, wird in dieser Studie zudem untersucht ob sich innerhalb des Untersuchungszeitraums ein Trend zur Selbstbestimmung zeigt.

Die Hypothese lautet entsprechend: Selbstbestimmung der oralen Antikoagulation geht mit einer niedrigeren Komplikationsrate, einer höheren Präzision der gemessenen Werte innerhalb des individuellen Therapiekorridors sowie einer besseren Lebensqualität einher.

3. Material und Methoden

3.1 Studienpopulation

In der vorliegenden Arbeit wurde der postklinische Verlauf von insgesamt 1014 Patienten betrachtet die in der Zeit zwischen 1992 und 2004 in der herzchirurgischen Abteilung des Klinikums Großhadern einen mechanischen Herzklappenersatz erhalten haben. Ebenfalls in unsere Studie eingeschlossen wurden 11 Patienten die in dem Zeitraum vor 1992 (1982-1991) eine mechanische Herzklappe erhalten und am Klinikum Großhadern geschult wurden.

Es handelte sich hierbei um einen unselektierten Bevölkerungsquerschnitt mit einer ausgeprägten Variabilität der präoperativen Morbidität, der Operationsindikation und des Ausmaßes der operativen Therapie. In die Studie wurden nur Patienten eingeschlossen die mindestens 6 Monate postoperativ noch am Leben waren. Hierdurch sollte eine Studienbeeinflussung durch eine direkt operativ bedingte Morbidität und Mortalität sowie eine verlängerte postoperative Rekonvaleszenz ausgeschlossen werden. Ferner wechseln Patienten ihre Gerinnungsbestimmungsmethode am wahrscheinlichsten in den ersten 6 Monaten postoperativ. N=12 Patienten haben aufgrund einer produktionsbedingten Komplikation der mechanischen Herzklappenprothese einen Austausch durch eine biologische Prothese erhalten und wurden von der Studie exkludiert. N=42 Patienten waren „lost to follow-up (4,5%). N=798 (86%) der Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch am Leben. Der individuelle Beobachtungszeitraum erstreckt sich über die Zeitspanne von Beginn des jeweiligen Bestimmungsverfahrens bis zum Zeitpunkt des Follow-Ups. Für Patienten aus der Gruppe der konventionellen, hausärztlichen Bestimmung wurde der OP-Tag als Startpunkt der Gerinnungsuntersuchung festgesetzt. Das gesamte kumulative Follow Up lag bei 18522. Patientenmonaten. Die durchschnittliche Follow-Up-Zeit lag bei 66,69 (+/- 37,74) Monaten (Median= 66,00 Monate). Die Daten von insgesamt 928 Patienten wurden durch Analysebogen und Telefonbefragung erhoben und analysiert. Bei fehlendem Feedback erfolgte eine individuelle Nachrecherche durch gezielte Kontaktierung der betreuenden Hausärzte, Krankenkassen und Einwohnermeldeämter.

Die Patienten wurden in zwei Studiengruppen eingeteilt:

- SB= Patienten, die Ihre Antikoagulation sowie die Dosierung Ihrer Medikation selbstständig bestimmen
- FB= Patienten, deren Antikoagulation nach der konventionellen Art durch den Hausarzt bestimmt und eingestellt wird.

3.2 Methoden

3.2.1. Fragebogen

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv mittels eines selbstentwickelten, standardisierten Fragebogens. Bei der Gestaltung der Fragebögen wurde auf möglichst verständliche Formulierungen geachtet. Der Fragebogen beinhaltete geschlossene (ja/nein), skalierte (1-10) sowie einige offene Fragen, bei denen eine standardisierte Antwortmöglichkeit nicht gegeben war. Die Patienten wurden gebeten, eine Übersicht über die 50 zuletzt erhobenen Gerinnungswerte oder alternativ eine Kopie Ihres Gerinnungsausweises dem Antwortschreiben beizufügen.

Der Fragenkatalog (s. Anhang) beinhaltete neben allgemeinen Fragen zu Bildung, Gerinnungsmanagement, Komorbiditäten und Komplikationen einige skalierte Fragen zu Lebensqualität und Zufriedenheit mit der Gerinnungssituation.

Die Patienten in unserer Studie verwendeten zu Gerinnungsbestimmung ausschließlich Geräte der CoaguChek® Serie der Firma Roche Diagnostics.

3.2.2 Koagulometer

3.2.2.1 CoaguChek®Plus-System (ehemals Biotrack 512®)

Das im Jahre 1990 eingeführte Biotrack 512 System (später CoaguChek®Plus-System) funktioniert nach dem Prinzip der laserphotometrischen Gerinnungsbestimmung aus kapillarem Vollblut.



Abb.15: CoaguChek®Plus-System

CoaguChek®Plus-System Komponenten:

- CoaguChek®Plus Gerät
- CoaguChek®Plus Test Kassette
- CoaguChek®Plus Setup Karte
- Stechhilfe CoaguChek® Softclix®

CoaguChek®Plus-System Durchführung

- Nach Einlegen der Funktionskassette führt das Gerät zunächst eine elektronischen Selbstkontrolle durch. Anschließend wird die PT Test Kassette, welche Kaninchenhirnthromboplastin als Testreagenz enthält, in das Gerät eingesetzt und auf 37°C erwärmt. Der Patient lanziert mit einer Stechhilfe einen Finger und appliziert ca. 25µl Kapillarblut auf das Auftragsfeld. Nach Abschluss der Bestimmung wird das ermittelte Ergebnis (PT, INR oder Quick) auf dem Display angezeigt.

Testprinzip

Das Patientenblut wird durch Kapillarkräfte in die Reaktionskammer transportiert, mit dem Testreagenz zusammen gebracht und fließt innerhalb des Kapillargangs der

Testkassette bis zum Einsetzen der Gerinnung. Durch die Bewegung der Erythrozyten wird das kontinuierlich photometrisch erfasste Laserlicht des CoaguChek®Plus-Systems unterbrochen. Setzt die Gerinnung ein, bricht der Fluss des Blutes innerhalb des Kapillargangs ab und das photometrisch erfasste Signal ändert sich. Das quantitative Ergebnis wird auf dem Display des CoaguChek®Plus-Systems angezeigt. Gemessen wird das Zeitintervall vom Beginn der Testreaktion bis zum Einsetzen der Gerinnung {Bernardo A, 1995 118 }.

3.2.2.2 CoaguChek®S- System

Das in dieser Studie verwendete, neuere Gerinnungsanalysesystem des CoaguChek®-S, basiert auf dem System der reflexions-photometrischen, quantitativen Bestimmung der Prothrombinzeit aus kapillärem Vollblut.

Komponenten:

CoaguChek®S Gerät

Teststreifen CoaguChek® PT Test

Flüssigkeitskontrollen CoaguChek® PT Controls

Stechhilfe CoaguChek® Softclix®

CoaguChek®S- Durchführung und Prinzip

Auf dem Testträger sind Eisenoxidpartikel zusammen mit Kaninchenhirn-Thromboplastin aufgebracht. Kapillarblut des Patienten wird auf das Auftragsfeld appliziert und läuft durch Kapillarkraft in Richtung Reaktionsfeld. Auf diesem 37°C warmen Reaktionsfeld wird durch Kontakt des Patientenblutes mit dem Thromboplastin die Gerinnungskaskade aktiviert und Fibrinogen zu seinem Endprodukt Fibrin überführt. Im Gerät befinden sich unterhalb des Testträgers zwei Magnete. Ein Dauermagnet richtet die stäbchenförmigen Eisenoxidpartikel horizontal auf dem Testträger aus, ein im 2-Hz-Rhythmus pulsierender Elektromagnet bewirkt, dass sich die Partikel in diesem Rhythmus senkrecht aufrichten. Dadurch ergibt sich ein regelmäßiges Pulsationsmuster, welches von einer Fotozelle

über dem Testträger reflexionsphotometrisch registriert wird. Mit der Bildung der Fibrinmatrix wird die Bewegung der Eisenoxidpartikel behindert und schließlich gestoppt. Dies hat eine Verringerung der Reflexion zur Folge, die vom Gerät als Einsetzen der Gerinnung erkannt wird. Das Gerät misst die Zeit vom ersten Kontakt der Blutprobe mit Thromboplastin bis zum Einsetzen der Gerinnung und rechnet diesen Wert mit Hilfe einer Kalibrationskurve in INR oder % Quick um. Der Messbereich beträgt 0,8 bis 8,0 INR oder 5 bis 70% Quick (Roche Diagnostics).

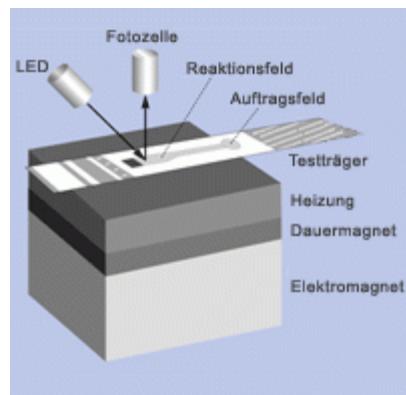


Abb.16: Testprinzip CoaguChek® S System



Abb.17: CoaguChek® XS

Seit dem 01. Februar 2006 ist das CoaguChek® S System nicht mehr im Handel erhältlich. Es wurde durch das in etwa baugleiche jedoch deutlich kleinere CoaguChek® XS System ersetzt.

3.3 Reliabilität

Zahlreiche klinische Studien konnten zeigen, dass die vollautomatisch gemessenen Werte des CoaguChek® S Systems eine zuverlässige und präzise Diagnostik der aktuellen Gerinnungssituation erlauben {Attermann, 2003 ;Attermann, 1998; Havrda, 2002; Henrich, 2007; Kapiotis, 1995}. Seit ihrer Einführung im Jahre 1990 haben sich die Geräte der CoaguCheck-Reihe zunehmend etabliert und sich als zuverlässige Alternative zur konventionellen Bestimmung etabliert.

3.4 Statistik

Die statischen Auswertungen dieser Arbeit wurden mit Hilfe von SPSS für Windows, Version 15.0 (SPSS Inc., U.S.A.) durchgeführt. Die Darstellung der kontinuierlichen Variablen erfolgte als Mittelwerte, während als Streumaße die Standardabweichungen gewählt wurden.

Die kontinuierlichen Variablen wurden mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests hinsichtlich ihrer Normalverteilung überprüft. Keine der getesteten Variablen wies eine Normalverteilung auf (Kolmogorov-Smirnov-Test: $p < 0,05$). Bei den Mittelwertvergleichen wurden daher nichtparametrische Tests für nicht normalverteilte Stichproben herangezogen.

Beim Vergleich von zwei unabhängigen, nicht normalverteilten Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test als nichtparametrisches Verfahren durchgeführt.

Die kategorisierten Daten dagegen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests, bzw. des exakten Tests nach Fisher ausgewertet. Bei Verwendung des Chi-Quadrat-Tests wurden die erforderlichen Testvoraussetzung erfüllt, so dass bei allen Tests weniger als 20% der erwarteten Häufigkeit kleiner 5 war. In Einzelfällen, in denen diese Testvoraussetzung nicht gegeben war, wird dies jeweils bei der Ergebnisdarstellung erläutert.

Bei allen durchgeführten Tests erfolgte eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung, wobei für alle statistischen Tests ein p -Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angenommen wurde.

Die Überlebensstatistiken wurden mit Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt. Dabei wurden kontinuierliche Daten durch den Mittelwert kategorisiert, so dass ein

Vergleich der Mortalität in den beiden Gruppen erfolgen konnte. Als Testverfahren zum Vergleich der Sterberaten wurde Log-Rank verwendet.

In den grafischen Darstellungen, die ebenfalls mit SPSS erstellt wurden, wurden zur Veranschaulichung der Mediane und Quartilsabstände Boxplots verwendet. Während in den Boxen der Median sowie die 25.-75. Perzentile aufgetragen sind, entsprechen die T-Balken dem kleinsten und größten Wert, sofern diese keine Ausreißer bzw. Extremwerte sind. Die Ausreißer sind dabei Werte, die zwischen 1 1/2 - 3 Boxlängen außerhalb der Box liegen und sind in den Grafiken als Kreise dargestellt, während Extremwerte mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box gemessen wurden und als Kreuzchen aufgetragen sind. Die kategorisierten Daten wurden grafisch mit Hilfe von einfachen und gruppierten Balkendiagrammen dargestellt.

4. Ergebnisse

4.1 Demographie

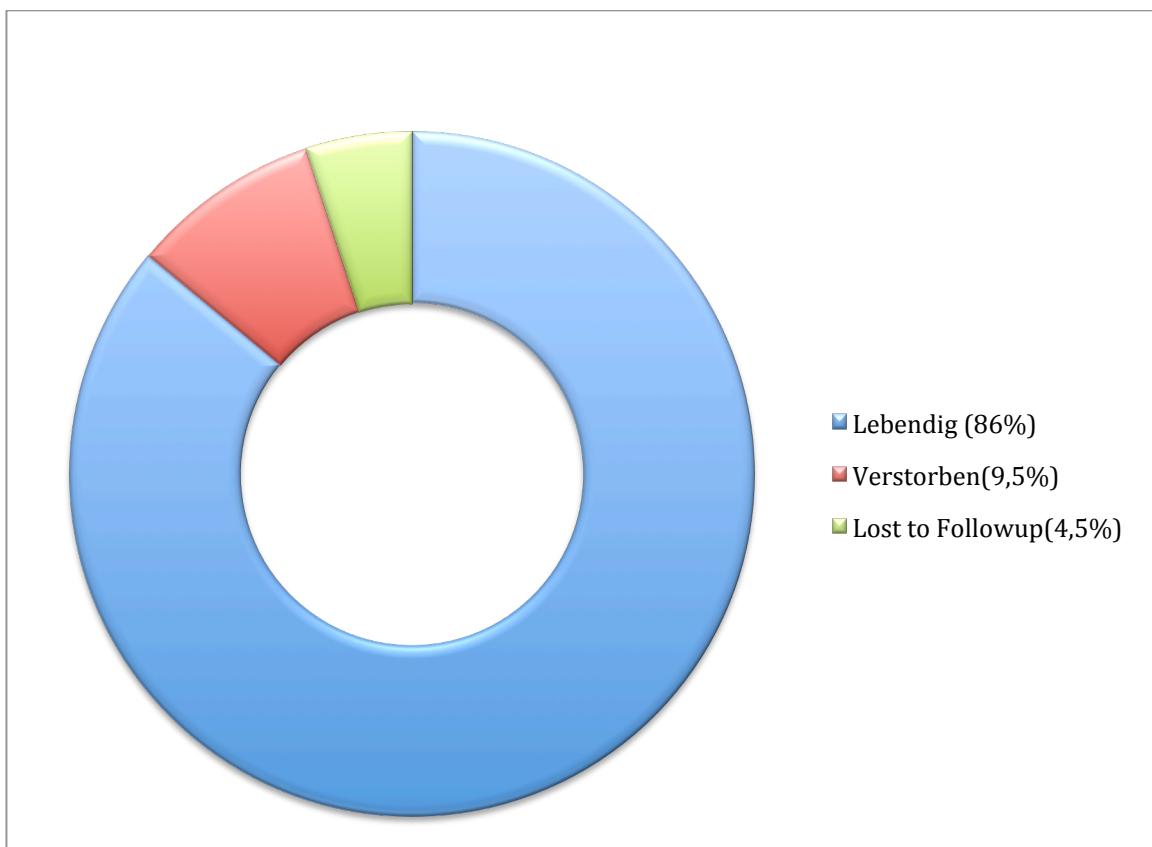


Abb.18: Übersicht Patientenkollektiv zum Zeitpunkt des „Follow-up“

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung bestand unser Patientenkollektiv aus 928 Patienten. Davon waren 86 % (n=798) der Patienten am Leben. 9,5% (n= 88) waren verstorben. Von 4,5% (n=42) der Patienten konnte weder der Aufenthalt noch deren Verbleib eruiert werden. Sie wurden daher als „Lost to follow up“ kategorisiert.

4.1.1. Altersverteilung

Die Altersverteilung spiegelt das Alter der Studienpopulation zum Zeitpunkt der Primäroperation wieder.

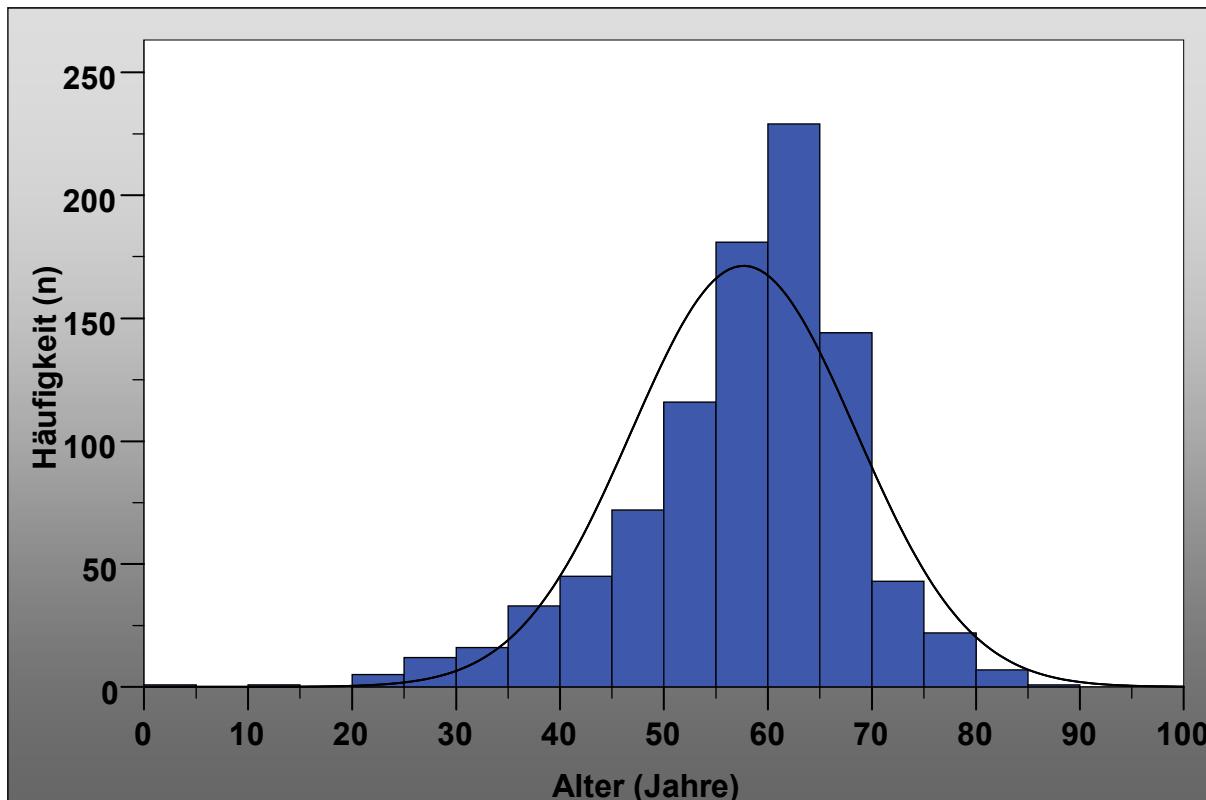


Abb.19: Altersverteilung

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Primäroperation lag bei $57+/-10,8$ Lebensjahren (Median 59,58). Die Grafik veranschaulicht, dass der Großteil der Patienten zwischen 50 und 70 Jahre alt war, mit einer Anhäufung um das 65. Lebensjahr.

Junge Patienten unter 40 und Patienten über 70 Jahren waren seltener im Kollektiv vertreten.

4.1.2 Altersverteilung bei Selbst- vs. Fremdbestimmung:

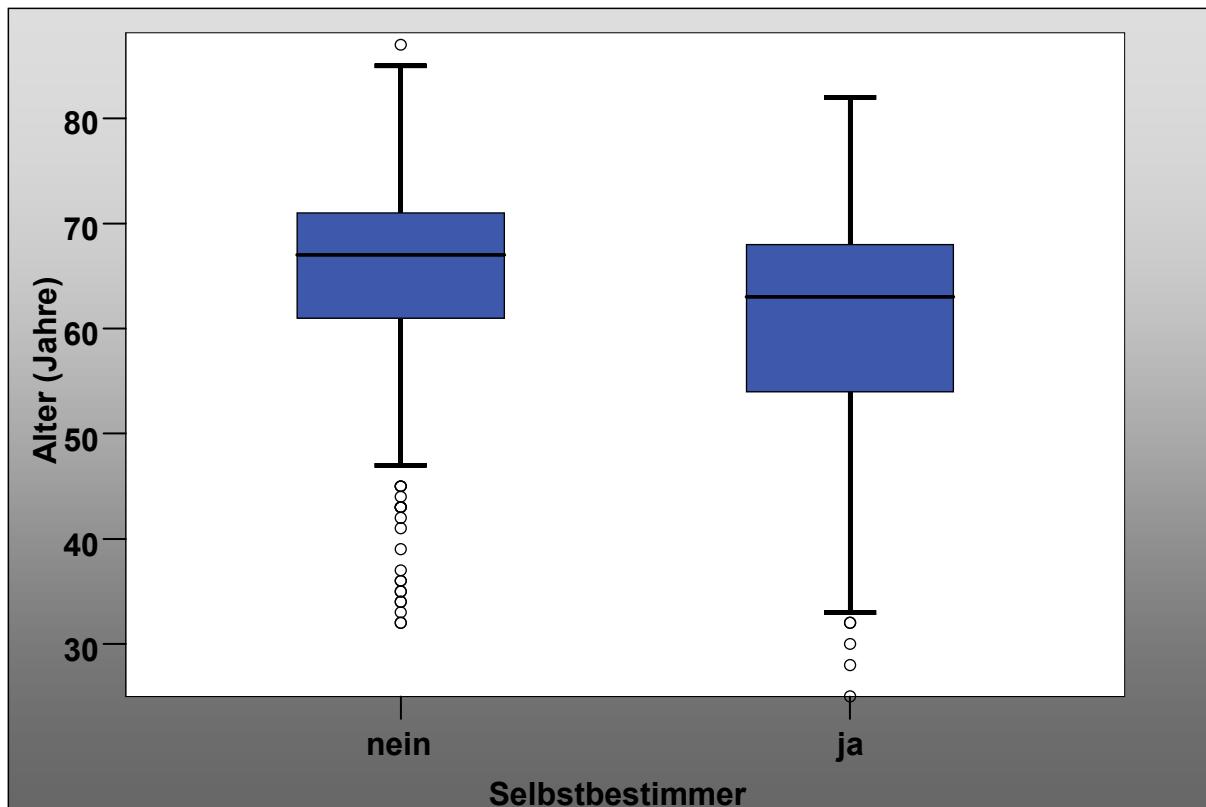


Abb.20: Alter bei Selbst- vs. Fremdbestimmung

Selbstbestimmer	Mittelwert	Median	N
Nein	65,28±9,38	67,00	547
Ja	60,07±11,12	63,00	338
Insgesamt	63,29±10,39	65,00	885

Abb.21: Übersicht Durchschnittsalter Selbst- vs. Fremdbestimmung

Die Patienten, die Selbstbestimmung durchführten, waren signifikant jünger als die Patienten, die sich einer Fremdbestimmung unterzogen haben. $60,07 \pm 11,15$ Jahre (Median 63) vs. $65,28 \pm 9,32$ Jahre (Median 67) (Mann-Whitney-U-Test; $p < 0,001$).

4.1.3 Geschlechterverteilung

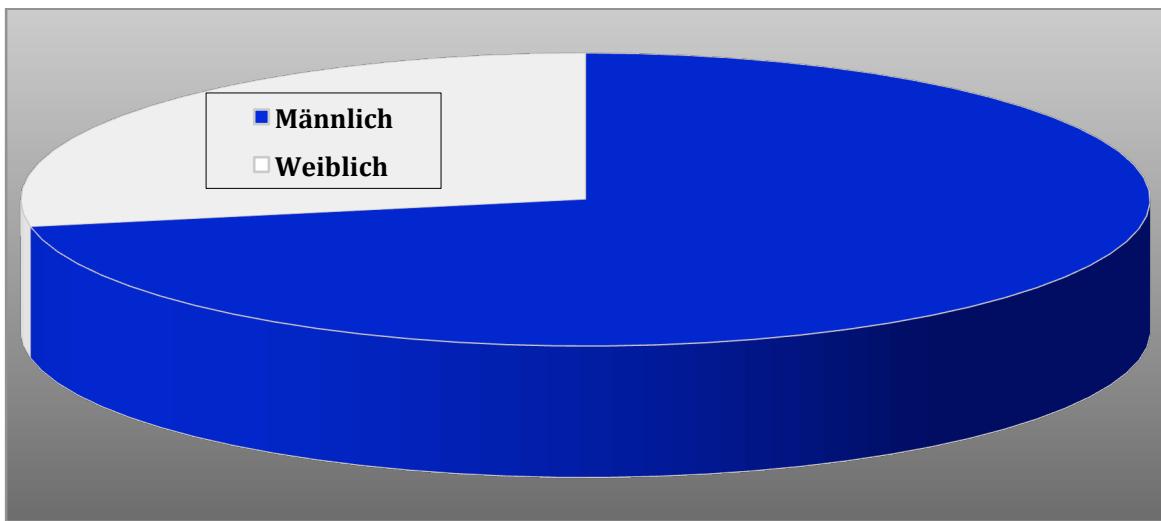


Abb.22: Geschlechterverteilung (%)

72% (n= 666) der Patienten des Gesamtkollektivs waren männlichen Geschlechts, und 28% (n=262) waren weiblich.

4.1.4 Geschlechtsverteilung bei Selbst- vs. Fremdbestimmung

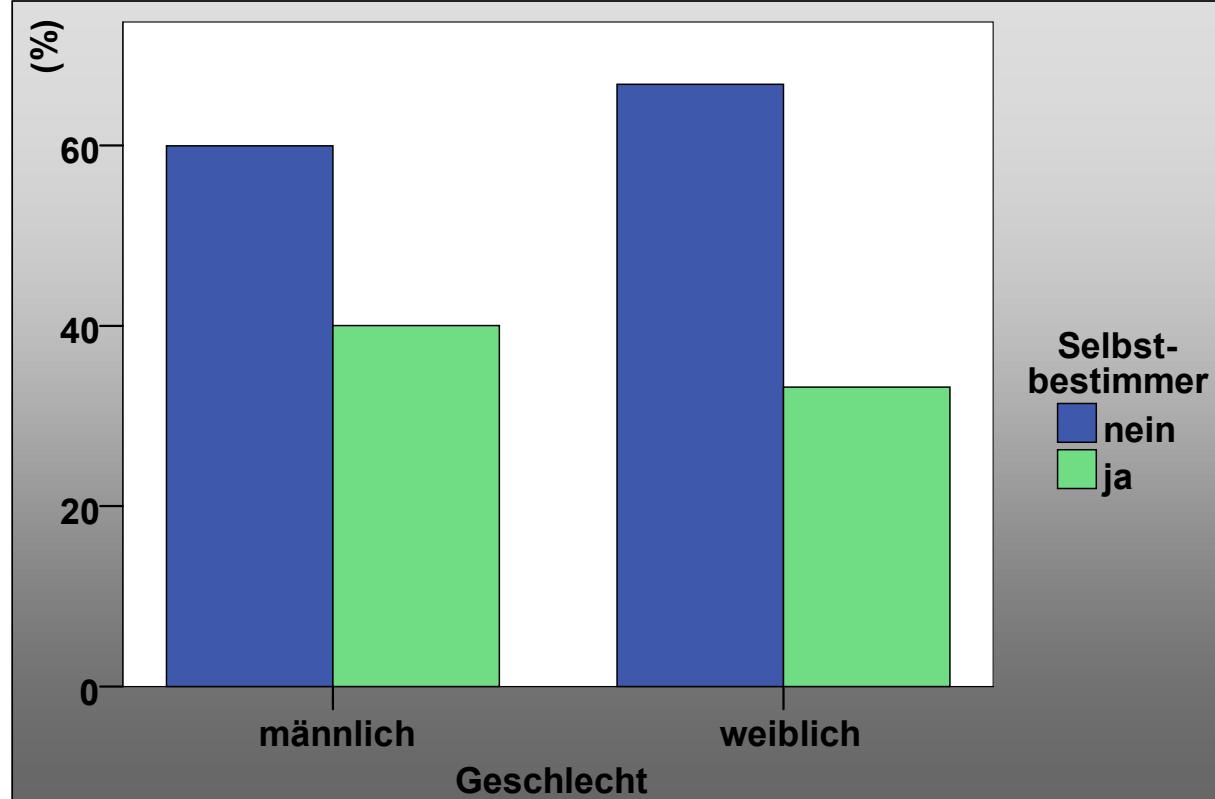


Abb.23: Geschlecht bei Selbst- vs. Fremdbestimmung

40,0% (n= 253) der männlichen Studienteilnehmer führten eine Selbstbestimmung ihrer oralem Antikoagulation durch. In der Gruppe der Frauen lag der Anteil bei 33% (n=84). Der männliche Anteil der Selbstbestimmer war somit tendenziell höher als der weibliche, wobei sich keine statistische Signifikanz berechnen ließ (40,0% vs. 33,2%; Fischer-Test; p=0,066).

4.1.5. Schulabschluss nach SB und FB

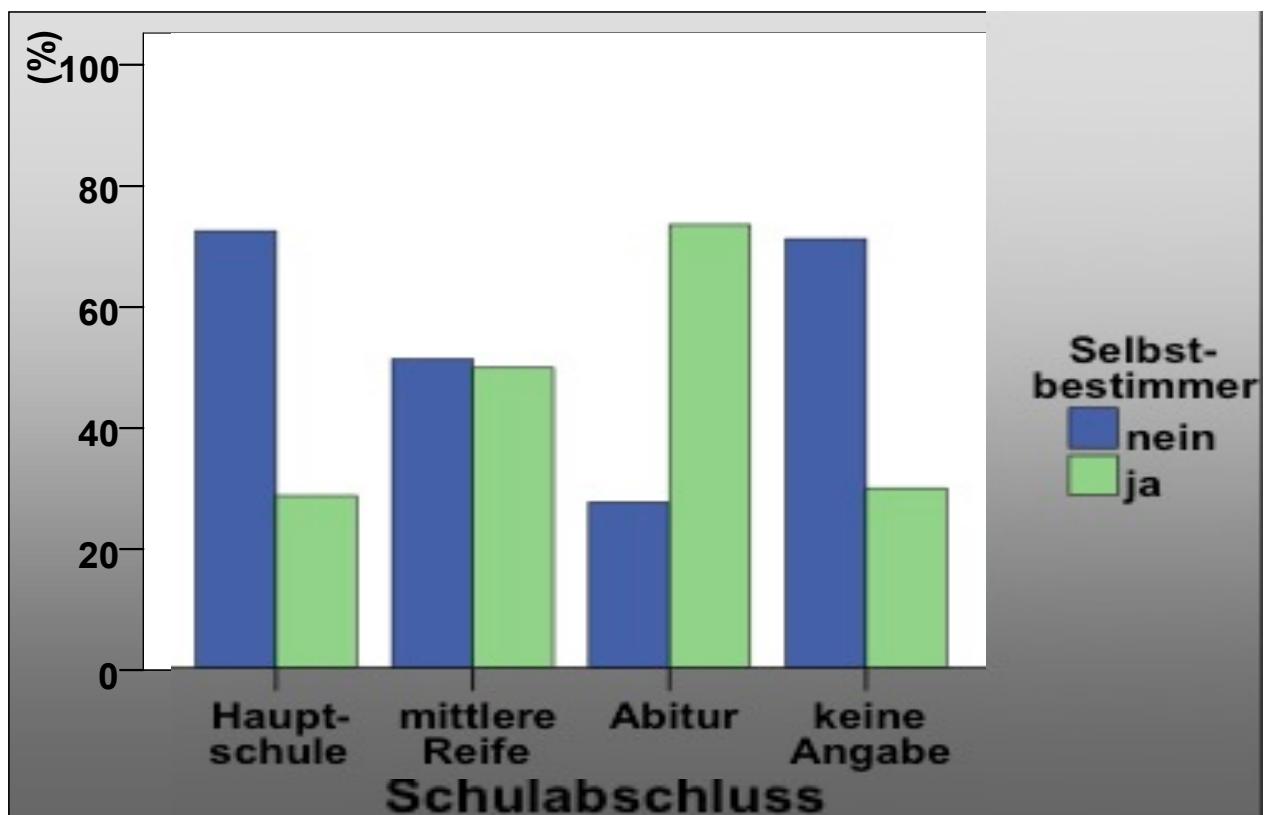


Abb.25: Schulabschluss bei Selbst- vs. Fremdbestimmung

Die Grafik vergleicht den prozentualen Anteil der Selbst- und Fremdbestimmer in Vergleich zum Schulabschluss. Es zeigt sich das Patienten mit höherem Schulabschluss (Abitur) signifikant häufiger Selbst-Bestimmungen durchführten (Chi-Quadrat-Test; $p<0,001$). 43% (n=383) der Gesamtpopulation hatten einen Hauptschulabschluss, 16% (n=142) einen Realschulabschluss und 14,1% (n= 125) einen Gymnasium und/oder Hochschulabschluss. 26,6% (n=236) der Patienten gaben keine Angabe zur Frage des Schulabschlusses.

4.2 Follow-Up

Die mittlere Follow-up-Zeit lag bei $66,69 \pm 37,74$ Monaten (Median 66,00). Die minimale Follow-Up-Zeit betrug mindestens 6 Monate, die maximale 150 Monate.

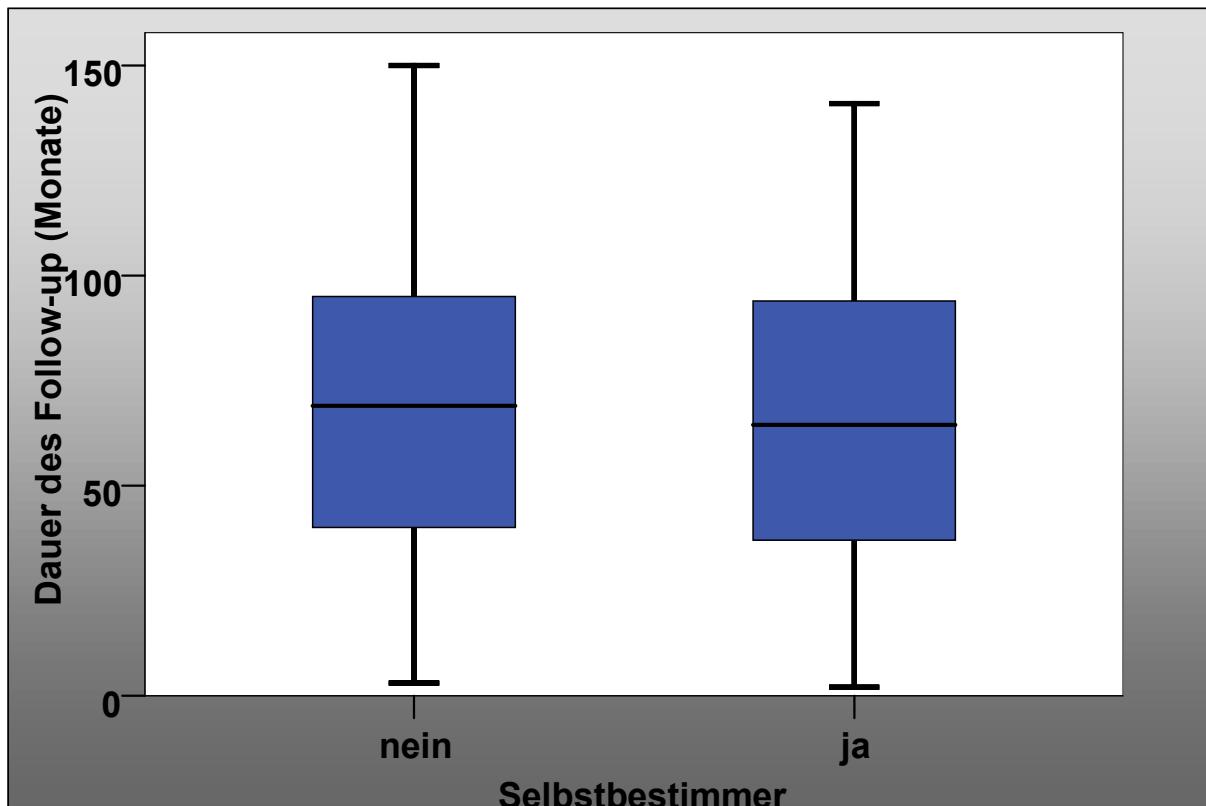


Abb.26: Dauer des Follow-up bei Selbst- vs. Fremdbestimmung

Selbstbestimmer	Mittelwert	Median	N
Nein	$69,82 \pm 37,769$	69,00	547
Ja	$65,22 \pm 35,399$	64,50	338
Insgesamt	$68,06 \pm 36,929$	68,00	885

Abb.27: Dauer des Follow-up bei Selbst- vs. Fremdbestimmung

In der Gruppe der Selbstbestimmer lag die durchschnittliche Follow-Up-Zeit bei $65,22 \pm 35,4$ Monaten (Median 64,5). In der Gruppe der Fremdbestimmer lag die durchschnittliche Follow-Up-Zeit im Median bei $69,82 \pm 37,76$ Monaten (Median 69).

Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Follow-Up-Dauer zwischen SB und FB festgestellt werden (Mann-Whitney-U-Test $p < 0,115$).

4.3 Schulungsdauer

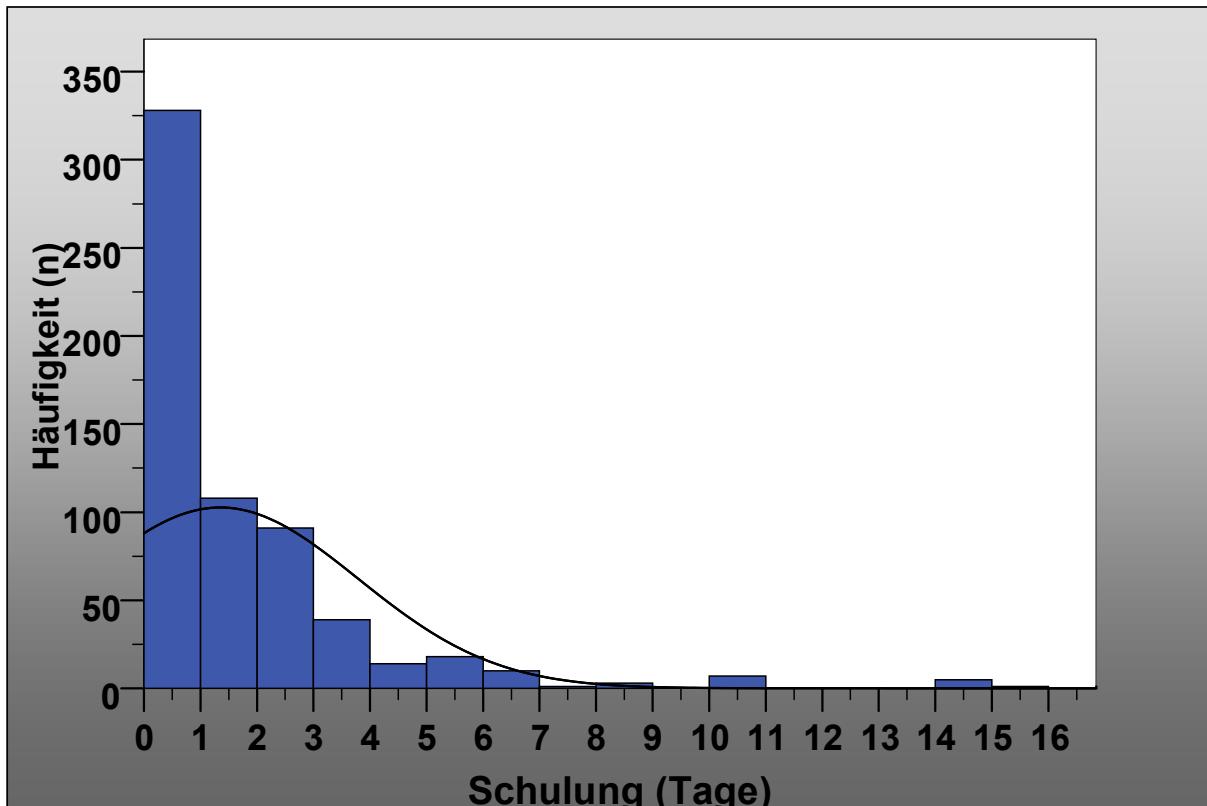


Abb.28: Schulungsdauer

Die Schulungsdauer unserer Studienteilnehmer betrug durchschnittlich $1,35 \pm 2,43$ Tage.

4.4 Vorhofflimmern

Neben der mechanischen Herzklappe gibt es weitere Faktoren, welche potentiell die Gefahr thrombembolischer Ereignisse erhöhen könnten. Als wichtigster Vertreter zählen hierzu kardiale Arrhythmien insbesondere das Vorhofflimmern.

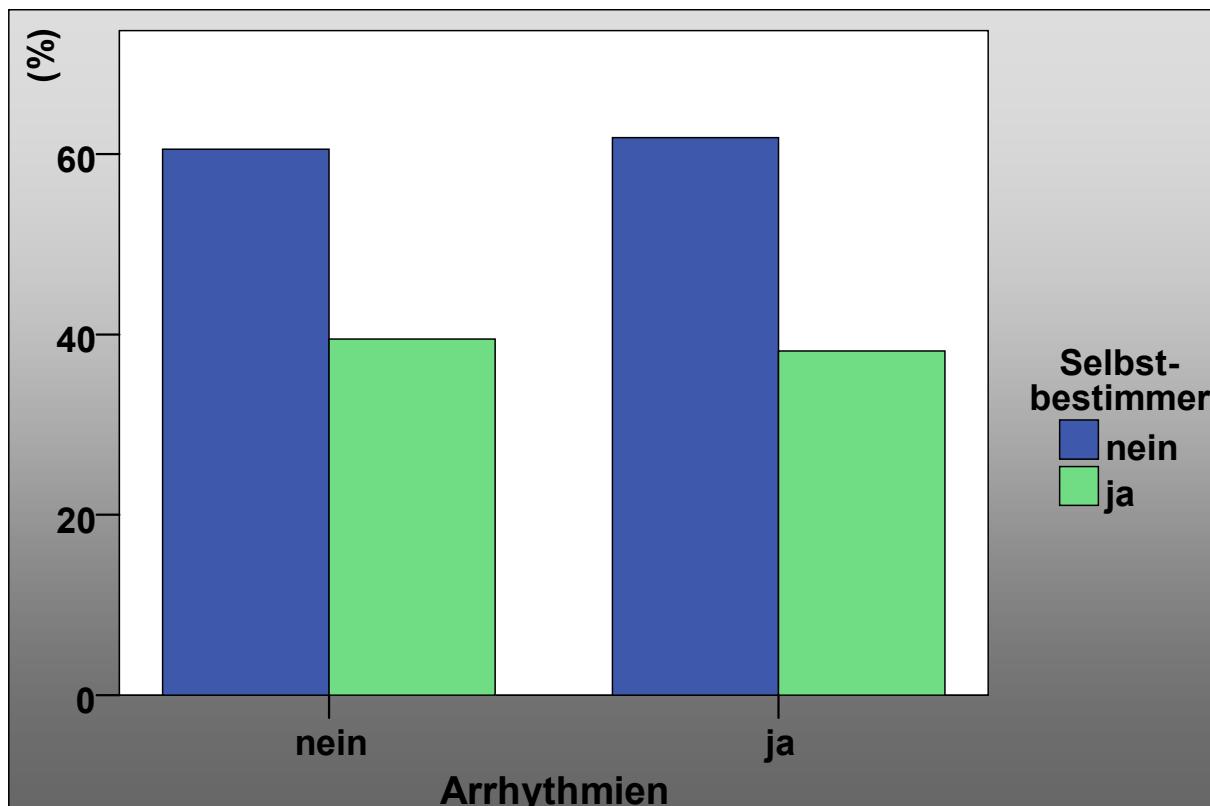


Abb.29: Arrhythmien bei Selbst- vs. Fremdbestimmung

In der Gruppe der Selbstbestimmer berichteten= 84 Patienten (36,84%) über kardiale Arrhythmien. In der Gruppe der Fremdbestimmer lag die Anzahl bei n=136 Patienten (38,74%). Betrachtet man insgesamt die Häufigkeit des Vorliegens kardialer Arrhythmien innerhalb der beiden Gruppen so ist kein signifikanter Unterschied erkennbar (Chi Quadrat Test $p<0,746$).

4.5 Klappenmodell (%)

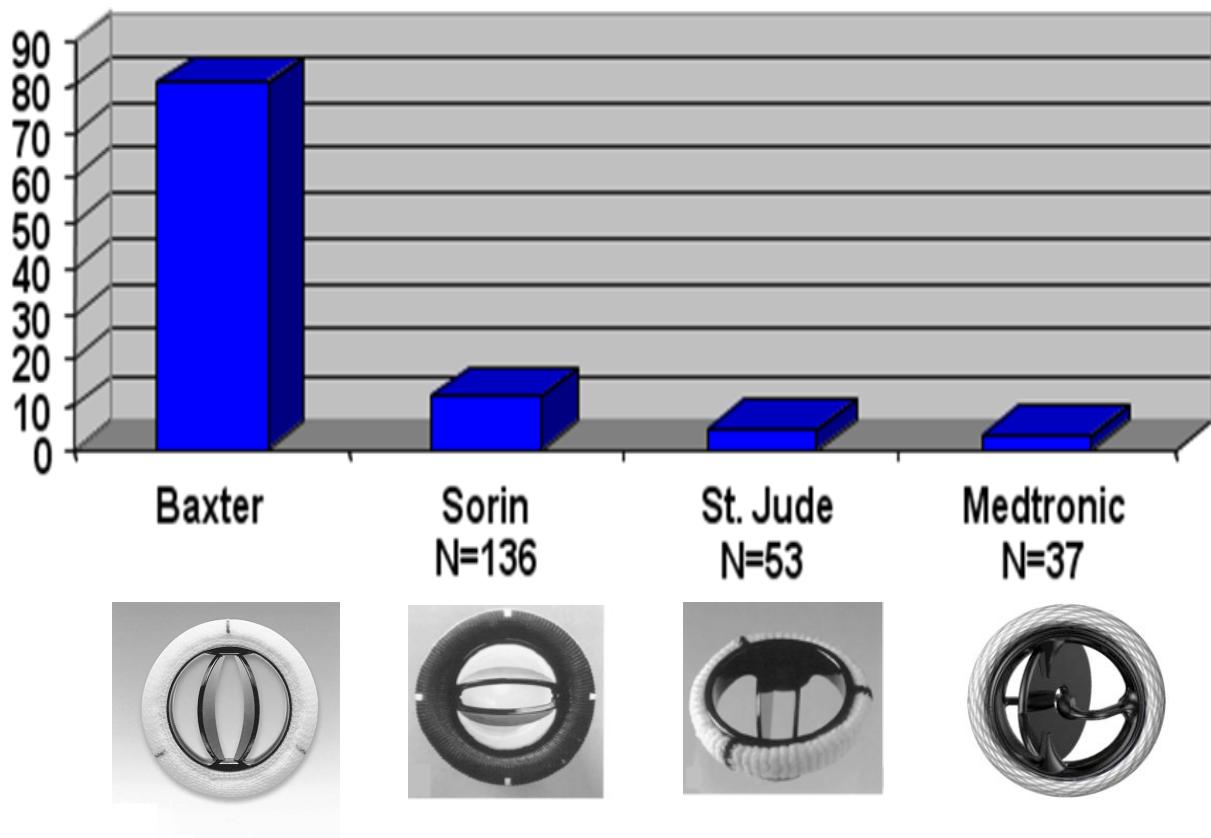


Abb.30: Klappenmodell (%)

Insgesamt wurden 1285 mechanische Herzklappen bei 928 Patienten innerhalb unseres Untersuchungszeitraumes implantiert, hierbei handelt es sich zum Teil um einen Doppelklappenersatz. Die mit Abstand am häufigsten implantierte Klappe war die Baxter Klappe mit 82,56% (n= 1061). Darauf folgten die Sorin Biomedica mit 10,58% (n= 136), die St Jude Klappen mit 4,12% (n= 53) und die Medtronic Hall mit 2,87% (n=37).

4.6 OP und verwendeter Klappentyp

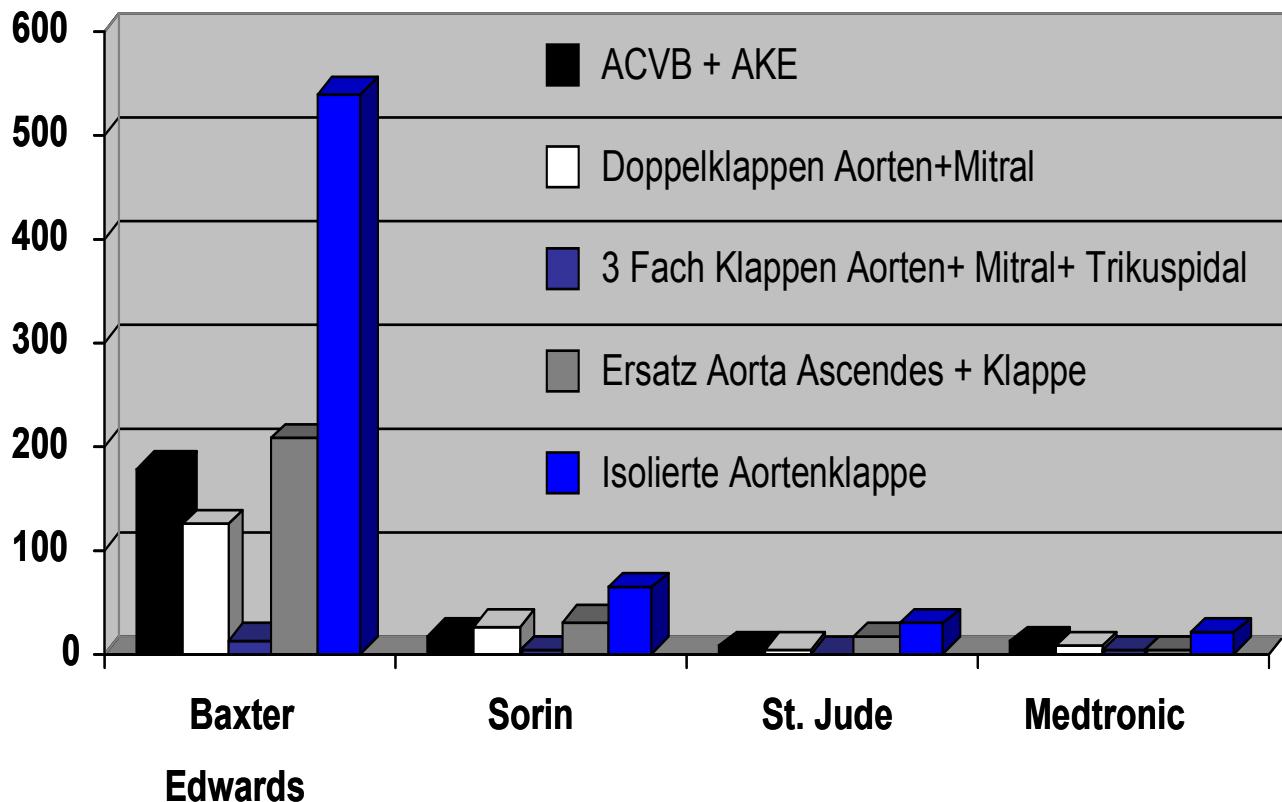


Abb.31: OP und verwendeter Klappentyp

	Baxter Edwards	Sorin	St. Jude	Medtronic	Gesamt
ACVB + AKE	178	17	6	9	210
Doppelklappen Aorten+Mitral	125	26	4	7	162
3 fach Klappen Aorten+ Mitral+ Trikuspidal	13	2	0	1	16
Ersatz Aorta Ascendens + Klappe	205	30	14	2	251
Isolierte Aortenklappe	540	61	29	18	646
Gesamt	1061	136	53	37	1285

Abb.32: Tabellarische Übersicht über OP und verwendeten Klappentyp

In Abbildung 27a und 27b sind die operativen Eingriffe mit dem jeweils verwendeten Klappenmodell abgebildet. Der am häufigsten durchgeführte Eingriff war der isolierte Aortenklappenersatz mit Baxter/ Edwards Klappen (n= 540; 42% der Eingriffe). Insgesamt waren Baxter/ Edwards Klappen mit einem Anteil von 82,4% die am häufigsten verbauten mechanischen Herzklappen. Sorin Klappen wurden bei 10,6% St Jude bei 4,2% und Medtronic Klappen bei 2,9% der Patienten verwendet.

4.7 Klappengröße (mm)

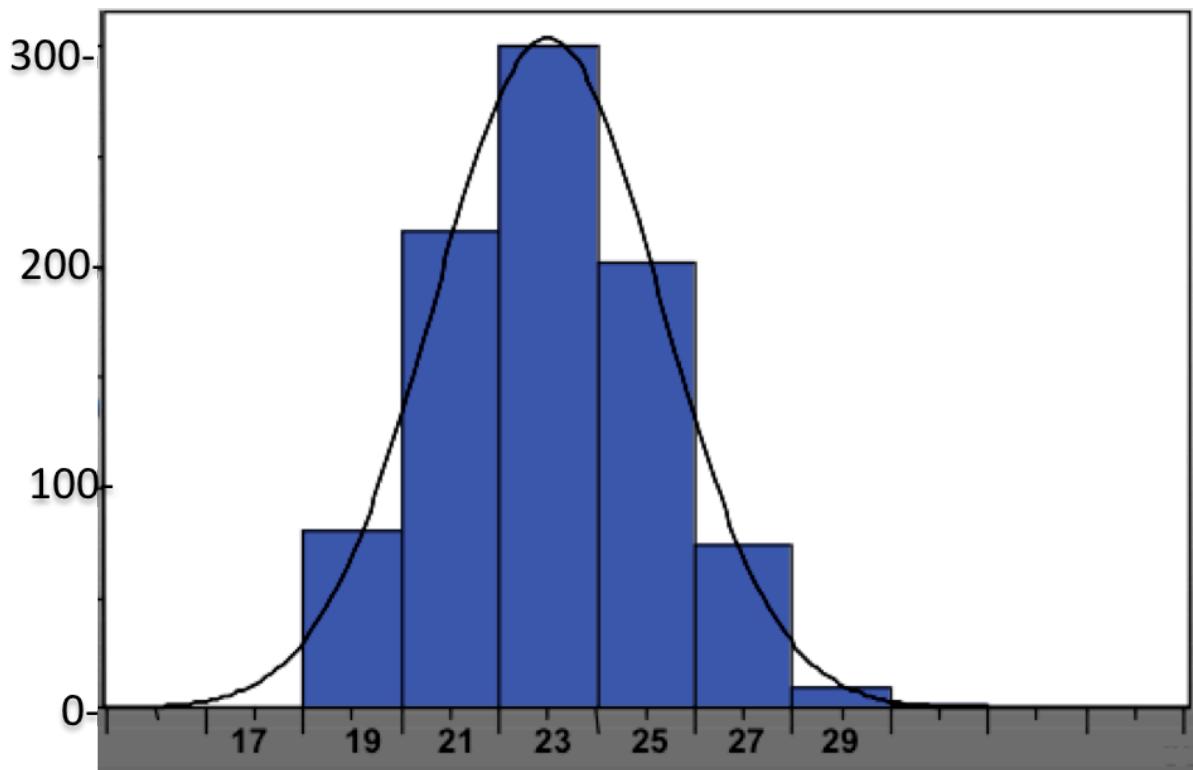


Abb.33: Durchmesser der Klappenprothese (mm)

Die Klappenprothesen hatten eine mittleren Durchmesser von $22,99 \pm 2,32$ mm Median 23,00. Der geringste Durchmesser einer implantierten Klappe lag bei 19mm, der Größte bei 33mm. 90,4% der implantierten Klappen hatten einen Durchmesser bis 25mm.

4.8 Gerinnungsmanagement

4.8.1 Medikament:

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Marcumar	804	86,6	98,8
Falithrom	3	0,3	0,4
Coumadin	6	0,6	0,7
Innohep	1	0,1	0,1
Gesamt	814	87,7	100,0
k.A	114	12,3	
Gesamt	928	100,0	

Abb.34: Prozentuale Übersicht über die verwendeten Antikoagulantien

Die Tabelle zeigt, dass 98,8 % der Patienten der Studie Marcumar® als Antikoagulans verwendeten.

4.8.2 Messparameter

Insgesamt wurden 24162 Gerinnungswerte ausgewertet davon 75,79% (n=18313) INR- und 24,21% (n=5849) Quick Werte. 74,6% der Patienten verwendeten den INR Wert als Messparameter der Gerinnungsbestimmung, 25,3 % benutzten den Quick Wert.

In der Gruppe der SB benutzten 94,2% der Patienten den INR als Meßparameter, in der Gruppe der FB lag der Anteil bei 61,8%. Hinsichtlich dieser Unterschiede besteht eine hohe statistische Signifikanz (Chi-Quadrat-Test $p<0,001$).

4.8.3 Zielbereiche

Die Auswertung der individuellen Quick,- und INR-Zielbereiche die unseren Patienten vorgegeben waren und entsprechend umgesetzt wurden, ergab folgendes Ergebnis:

INR

- Unterer Wert : Mittelwert 2,47+/- 0,769 (Median 2,5)
- Oberer Wert: Mittelwert 3,45+/- 1,14 (Median 3,5)

Quick

- Unterer Wert: Mittelwert 20,97+/-3,67 (Median 20,0)
- Oberer Wert: Mittelwert 30,81+/-5,03 (Median 30,0)

Die unteren INR-Zielbereiche waren bei 2,47+/-0,769 (Median 2,5), die oberen bei 3,45+/-1,14 (Median 3,5) definiert.

Die unteren Quick-Zielbereiche waren bei 20,97+/-3,67 (Median 20,0), die oberen bei 30,81+/-5,03 (Median 30,0) definiert.

4.8.4 Selbstbestimmer vs. Fremdbestimmer (%)

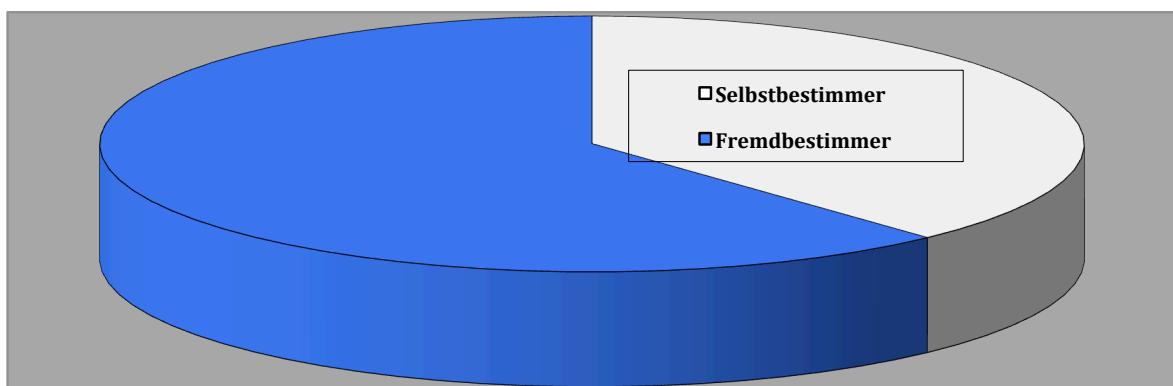


Abb.35: Anteil SB/FB (%)

38,1% (n=338) waren Selbstbestimmer, 61,9% (n= 548) der Patienten benutzten die konventionelle, hausärztliche Methode der Gerinnungsbestimmung.

4.8.5 Selbstbestimmung der Dosierung

Die Gruppe der Selbstbestimmer wurde innerhalb des Fragebogens gefragt, ob sie die Dosierung der oralen Antikoagulation eigenständig bestimmen. 95,9% (n= 324) der Befragten bestimmten die Dosierung selbstständig. 4,1% (n=13) der Patienten aus der Gruppe der Selbstbestimmer führten zwar eine selbstständige Gerinnungsbestimmung durch, die Dosisanpassung der Marcumartherapie erfolgte jedoch nicht selbstständig. So ließen sich von den 13 Selbst-Testern unseres Kollektivs 23,07% (n=3) bei der Dosierung des Antikoagulans durch Familienangehörige, der Großteil von 76,93% (n=10) durch den Hausarzt helfen.

4.8.6 Übersicht SB (%) /Jahr:

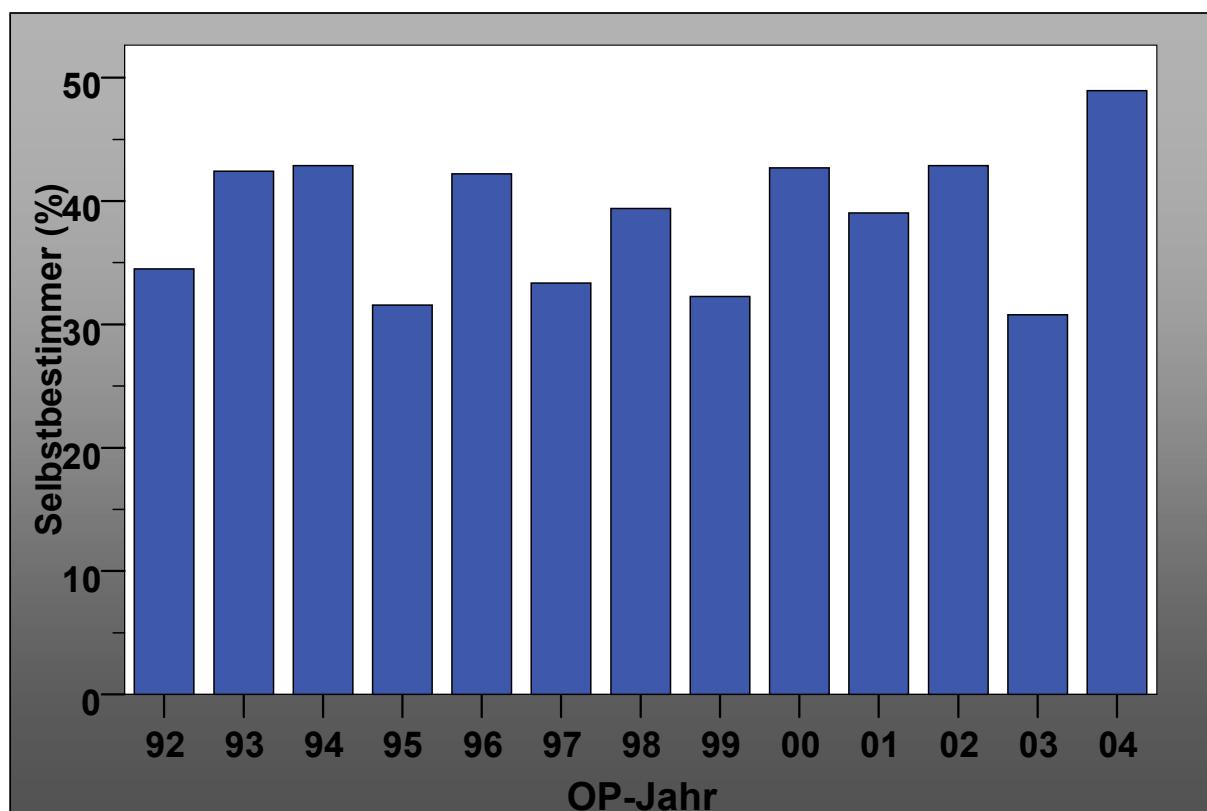


Abb.36: Anteil Selbstbestimmer in % pro Studienjahr

Die Grafik verdeutlicht, dass im Beobachtungszeitraum des Follow-Ups keine Veränderung im prozentualen Anteil der SB zum Gesamtkollektiv zu verzeichnen war.

4.8.7 Messungen pro Monat:

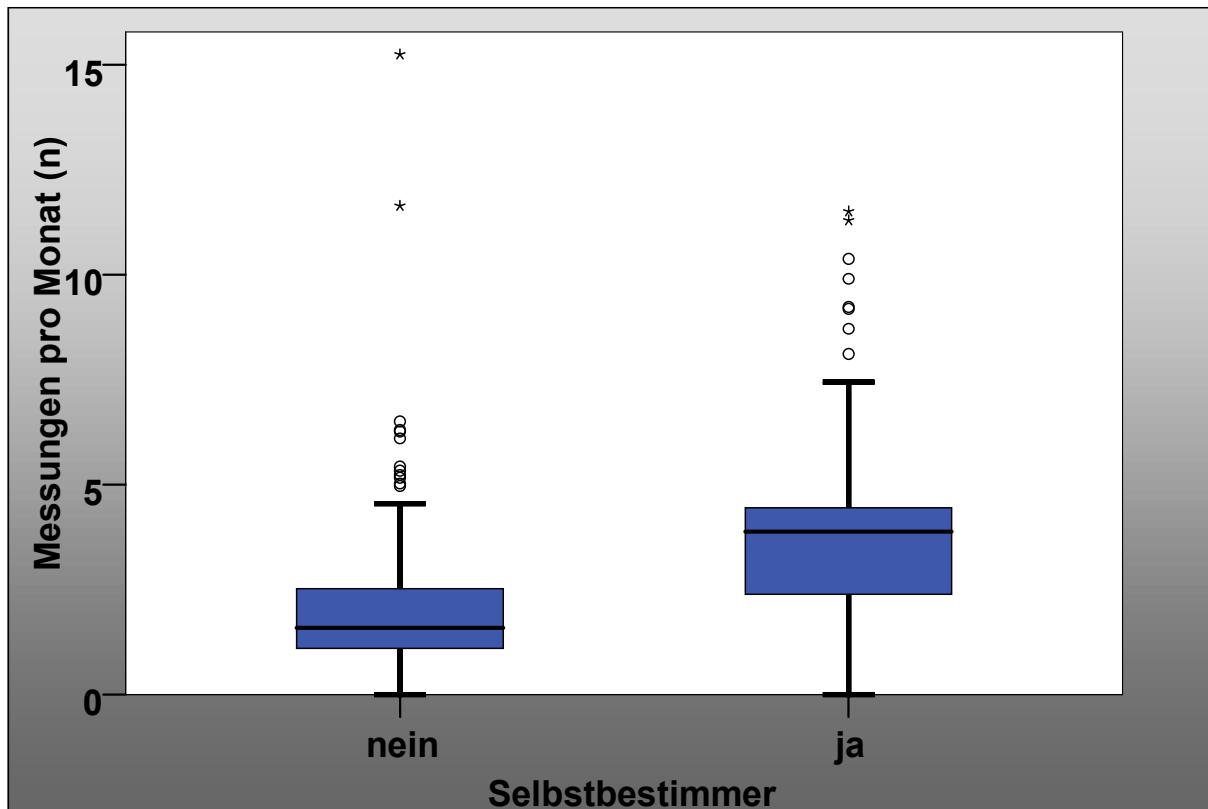


Abb.37: Messungen pro Monat bei Selbst- vs. Fremdbestimmung

Während die Gruppe der Selbstbestimmer durchschnittlich $3,98 \pm 3,33$ (Median 3,88) Messungen pro Monat durchführte, lag die Anzahl der Bestimmungen bei den Fremdbestimmern bei $2,03 \pm 1,54$ (Median 1,58). Es besteht somit ein hoch signifikanter Unterschied in der Anzahl der Gerinnungsbestimmungen zwischen den beiden Gruppen Mann-Whitney-U Test ($p < 0,001$).

4.8.8 Anzahl INR im therapeutischen Bereich/Anzahl INR-Werte (%):

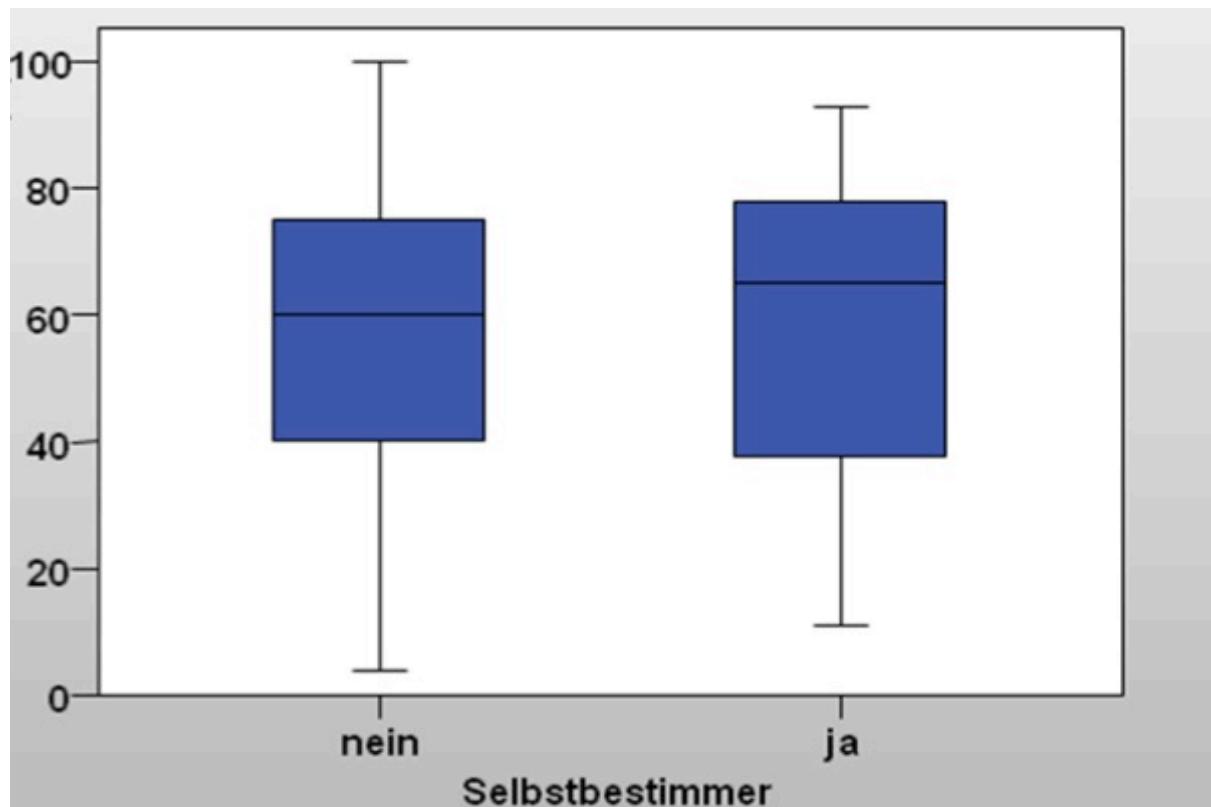


Abb.38: Anzahl INR (Quick) im therapeutischen Bereich/ Anzahl INR (Quick)-Werte (%)

Prozentual lagen 68,9+/-18,68% (Median 72%) der gemessenen Quick / INR Werte der Gruppe der SB gegenüber 54,78+/-21,87% der FB Werte (Median 55%) innerhalb des definierten Zielbereiches. Hinsichtlich dieses Unterschiedes besteht statistische Signifikanz ($p<0,001$).

4.9 Komplikationen

4.9.1 Blutungskomplikationen gesamt

30,9% (n=248) der Patienten hatten mindestens ein Blutungsereignis innerhalb des Untersuchungszeitraums. Die Blutungen wurden in drei Schweregrade aufgeteilt:

4.9.1.1 Schweregrad Blutung

- Schweregrad 1: leichte Blutungen die keine Gefahr für den Patienten darstellen. Bsp.: vermehrtes Nasenbluten, Zahnfleischbluten, harmlose Hämatome
- Schweregrad 2: Blutungen mit erheblichem Krankheitswert die jedoch zu keiner dauerhaften körperlichen Behinderung führen. Bsp.: reversible Netzhautblutungen, urogenitale Blutungen
- Schweregrad 3: Blutungen mit massiven, evtl. dauerhaften Funktionseinschränkungen der betroffenen Organsysteme. Bsp.: Spontane intrazerebrale oder intraabdominelle Blutung)

Insgesamt wurden 248 Blutungsereignissen im gesamten Kollektiv verzeichnet. Hiervon waren 77% (n=191) Schweregrad 1 zuzuordnen. 8% (n=20) Schweregrad 2 und 15% (n=37) Schweregrad 3. Betrachtet man die Aufteilung der Blutungsereignisse innerhalb der beiden Gruppen so zeigte sich, dass 82% (n=97) der verzeichneten Blutungen in der Gruppe der SB vs. 77% (n=94) in der Gruppe der FB dem Schweregrad 1 zuzuordnen waren. Blutungen vom Schweregrad 2 traten in der Gruppe der SB bei 7% (n=9) vs. 5% (n=11) in der Gruppe der FB auf. Hinsichtlich der Inzidenz schwerer Blutungen beobachteten wir eine etwas höhere Inzidenz in der Gruppe der FB. So lag der Anteil vom Blutungen des Schweregrades 3 in der SB Gruppe bei 11% (n=13) vs. 18% (n=24) in der Gruppe der FB.

4.9.1.2 Blutung bei SB vs. FB:

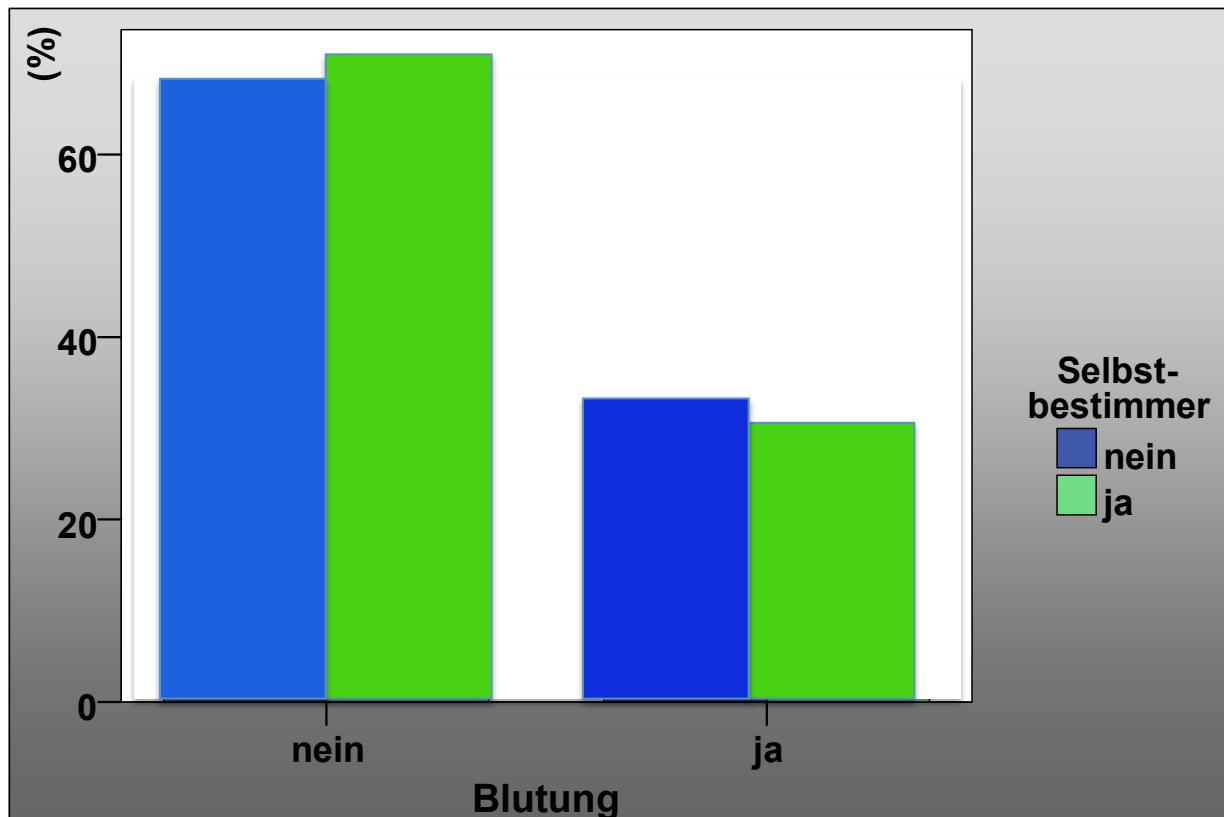


Abb.39: Blutung bei Selbst- vs. Fremdbestimmung

Blutungskomplikationen traten bei 29,4% der Selbstbestimmer vs. 32% der Fremdbestimmer auf. Es besteht kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Blutungsgefahr zwischen den beiden Gruppen (Chi-Quadrat-Test $p<0,48$).

Folgende Abbildung veranschaulicht die prozentuale Aufteilung der Blutungen auf die Organsysteme:

4.9.1.3 Blutungslokalisation

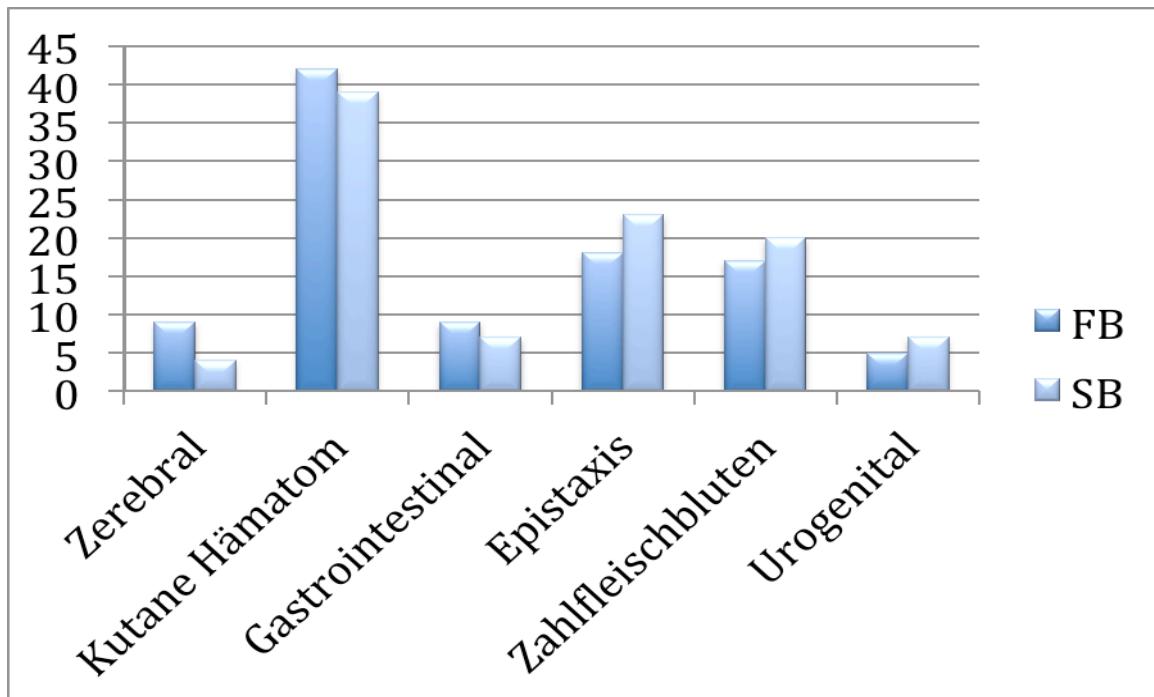


Abb.40: Übersicht über Blutungslokalisationen.

Lokalisation	FB% (n=129)	SB % (n=119)
Zerebral	9 (n=12)	4 (n=5)
Kutane Hämatom	42 (n=54)	39 (n=46)
Gastrointestinal	9 (n=12)	7 (n=8)
Epistaxis	18 (n=23)	23 (n=27)
Zahlfleischbluten	17 (n=22)	20 (n=24)
Urogenital	5 (n=6)	7 (n=8)

Abb.41: Tabellarische Übersicht über die Lokalisation der Blutungssereignisse nach FB/SB

Abb. 40 und 41 zeigen eine sehr homogene Verteilung in der Inzidenz der Blutungssereignisse innerhalb der beiden Gruppen, insbesondere hinsichtlich

leichterer Blutungen Schweregrad 1. So waren 77% der Blutungsergebnisse in der Gruppe der FB der Schweregrad 1 zuzuordnen. In der Gruppe der SB lag der Anteil bei 82%. Hinsichtlich zerebraler Blutungsergebnisse zeigte sich in der Gruppe der SB eine signifikant niedrigere Inzidenz ($p<0,05$).

4.9.2 Thrombembolische Komplikationen gesamt:

10,6% (n=85) der Patienten hatten mindestens eine thrombembolische Komplikation innerhalb des Untersuchungszeitraums. Sie wurden in drei Schweregrade aufgeteilt:

4.9.2.1 Schweregrad Thrombembolie:

- Schweregrad 1: vorübergehende neurologische Funktionsstörungen mit kompletter Restitutio ad integrum (Bsp: Amaurosis fugax, TIA)
- Schweregrad 2: vorübergehende Lähmungserscheinungen (PRIND)
- Schweregrad 3: Thrombembolie mit der Folge eines irreversiblen Funktionsdefizits. Bsp.: Sehstörungen, Lähmungserscheinungen, Schlaganfall und irreversible Funktionsdefizite etc.

Insgesamt wurden 77 thrombembolische Ereignisse im gesamten Kollektiv verzeichnet, davon n= 50 in der Gruppe der FB und n= 27 in der Gruppe der SB. Hier von waren 50,6% (n=39) dem Schweregrad 1 zuzuordnen, 23,4% (n=18) Schweregrad 2 und 28,6% (n=22) Schweregrad 3. Betrachtet man die Aufteilung der thrombembolischen Ereignisse innerhalb der beiden Gruppen so zeigte sich, dass 52% (n=26) aller thrombembolischen Ereignisse in der Gruppe der SB vs. 48% (n=13) in der Gruppe der FB dem Schweregrad 1 zuzuordnen waren. Thrombembolien vom Schweregrad 2 traten in der Gruppe der SB bei 26% (n=7) vs. 22% (n=11) in der Gruppe der FB auf. Hinsichtlich der Inzidenz schwerer Blutungen beobachteten wir eine etwas höhere Inzidenz in der Gruppe der FB. So lag der Anteil vom Blutungen des Schweregrades 3 in der SB Gruppe bei 26% (n=7) vs. 30% (n=15) in der Gruppe der FB.

4.9.2.2 Thrombembolie bei SB vs. FB:

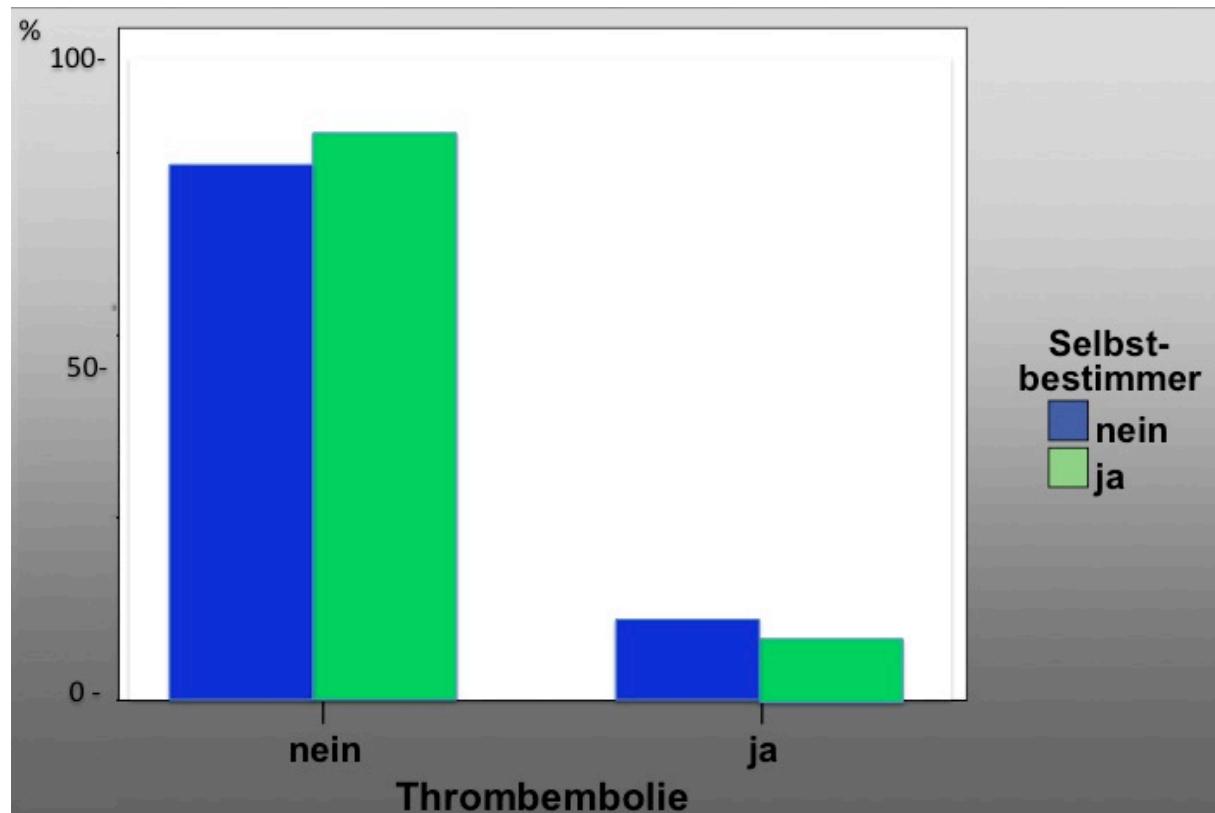


Abb. 42: Thrombembolie bei Selbst- vs. Fremdbestimmung

Thrombembolische Komplikationen traten im Beobachtungszeitraum bei 8,9% der Selbstbestimmer vs. 11,5% der Fremdbestimmer auf. Es besteht kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gefahr thrombembolischer Ereignisse zwischen den beiden Gruppen (Chi-Quadrat-Test $p<0,288$).

Bei 4% der Patienten ($n=19$) wurden Folgeschäden der thrombembolischen Komplikationen verzeichnet. Hierzu zählten 47,36% ($n=9$) Paresen, 31,57% ($n=6$) bleibende kognitiv-zerebrale Defizite, und jeweils 5,26% der Patienten berichteten über Herzinsuffizienz ($n=1$), Amputation einer Extremität nach Embolie ($n=1$), persistierende Schmerzen ($n=1$) nach Embolie oder bleibende Sehstörungen ($n=1$).

Folgende Abbildung veranschaulicht die prozentuale Aufteilung der Thrombembolien auf die Organsysteme.

4.9.2.3 Lokalisation Thrombembolie:

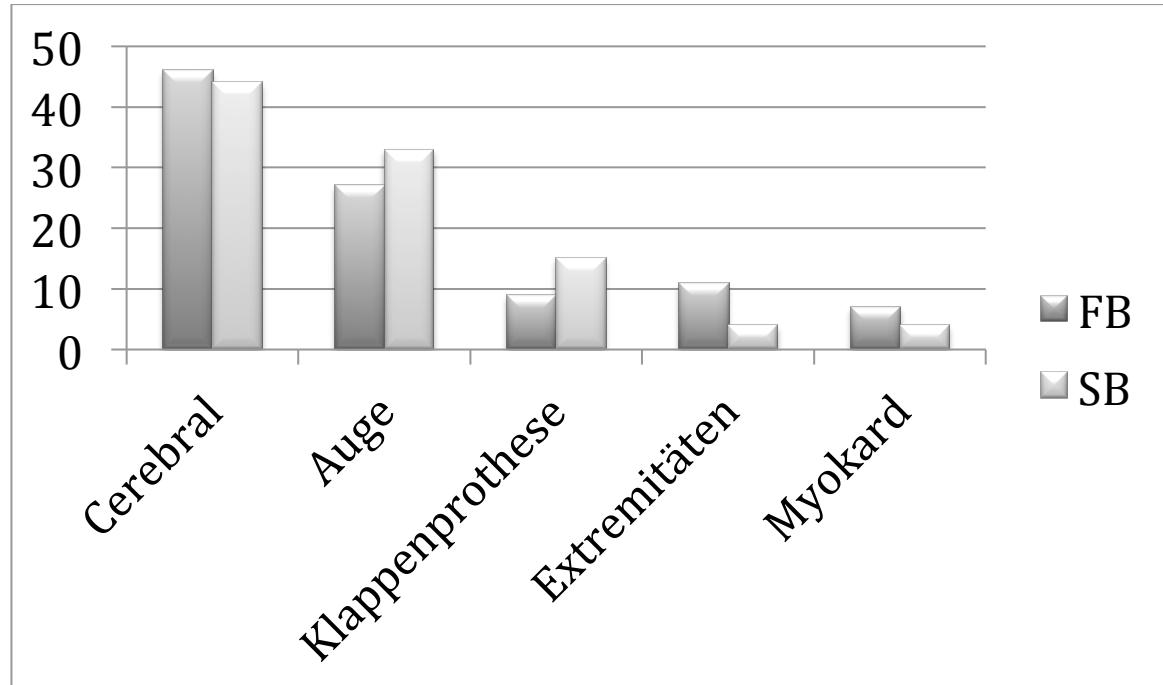


Abb.43: Lokalisation Thrombembolie

Lokalisation	FB% (n=50)	SB% (n=27)
Cerebral	46 (n=23)	44 (n=12)
Auge	26 (n=13)	33 (n=9)
Klappenprothese	10 (n=5)	15 (n=4)
Extremitäten	10 (n=5)	4 (n=1)
Myokard	8 (n=4)	4 (n=1)

Abb.44: Tabellarische Übersicht über die Lokalisation der thrombembolischen Ereignisse nach FB/SB

Hinsichtlich der Inzidenz thrombembolischer Ereignisse zeigt sich eine homogene Verteilung innerhalb der beiden Gruppen. Die Inzidenz von Thromben im Bereich der Klappen war in der Gruppe der SB signifikant höher als in der Gruppe der FB (15% vs. 10% $p<0,05$). Thromben im Bereich der Extremitäten traten mit 10% in der Gruppe der FB tendenziell häufiger auf als in der SB Gruppe. Hier lag der Anteil bei 4%. (Chi-Quadrat-Test $p<0,284$) Ebenso verhält es sich hinsichtlich der Inzidenz myokardialer Ischämien welche auf thrombembolische Ereignisse zurückzuführen waren. Hier lag der Anteil bei 8% in der FB Gruppe versus 4% in der Gruppe der SB. Hinsichtlich dieses Unterschiedes besteht ebenfalls keine statistische Signifikanz (Chi-Quadrat-Test $p<0,176$).

4.10 Entgleisungen:

Entgleisungen, also Werte außerhalb des therapeutischen Zielbereiches wurden in „moderate“ und „schwere“ Entgleisungen eingeteilt.

4.10.1 Moderate Entgleisungen:

Moderate Entgleisungen wurden als Abweichungen des INR von 1,6-1,9 bzw. 4,6-5,4 definiert.

4.10.1.1 Anteil INR 1,6-1,9 /Gesamtzahl INR (%):

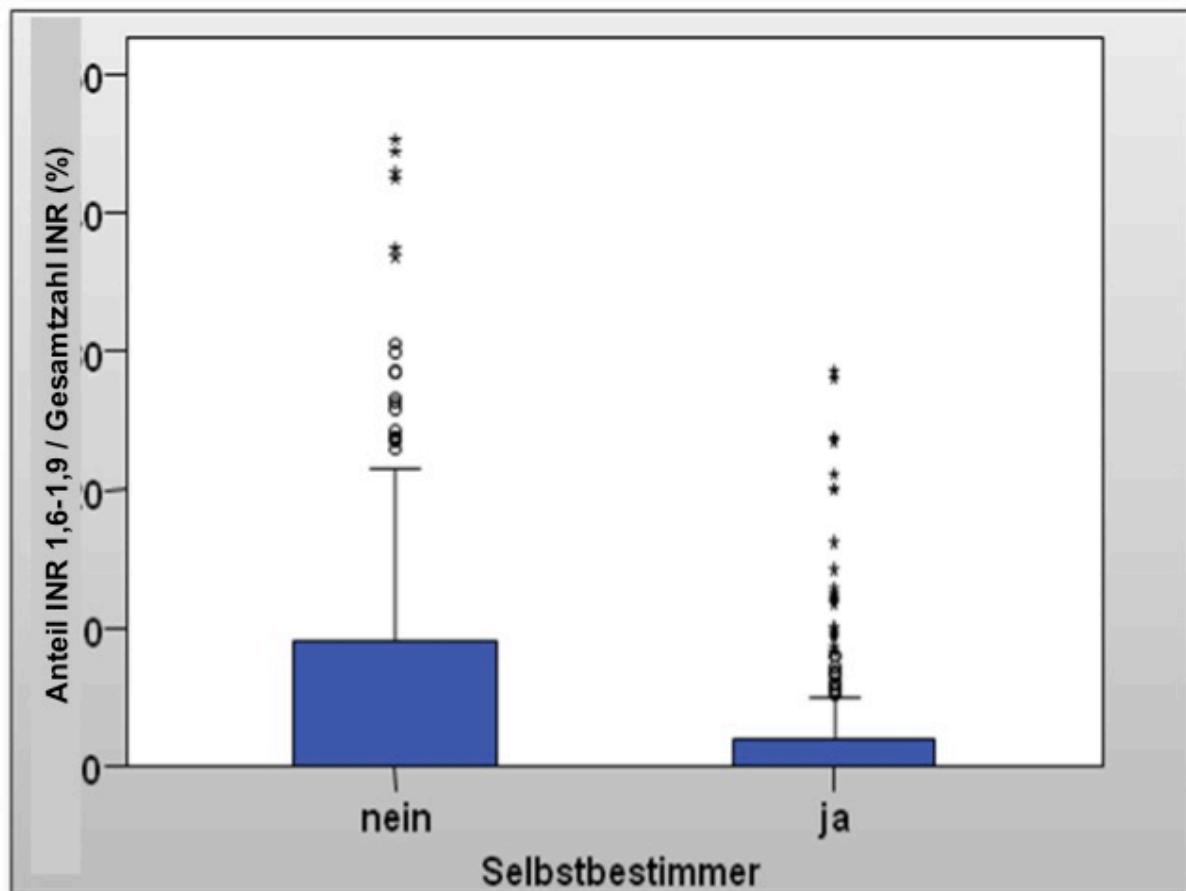


Abb.45: Anteil INR 1,6-1,9 /Gesamtzahl INR (%)

In der Gruppe der SB lag die Rate INR-Entgleisungen zwischen 1,6 und 1,9 bei 1,96+/-4,5% vs. 5,99+/-9,04% in der Gruppe der FB. Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsgruppen (Mann-Whitney-U-Test ($p<0,001$)).

4.10.1.2 Anteil INR 4,5-5,4 /Gesamtzahl INR (%):

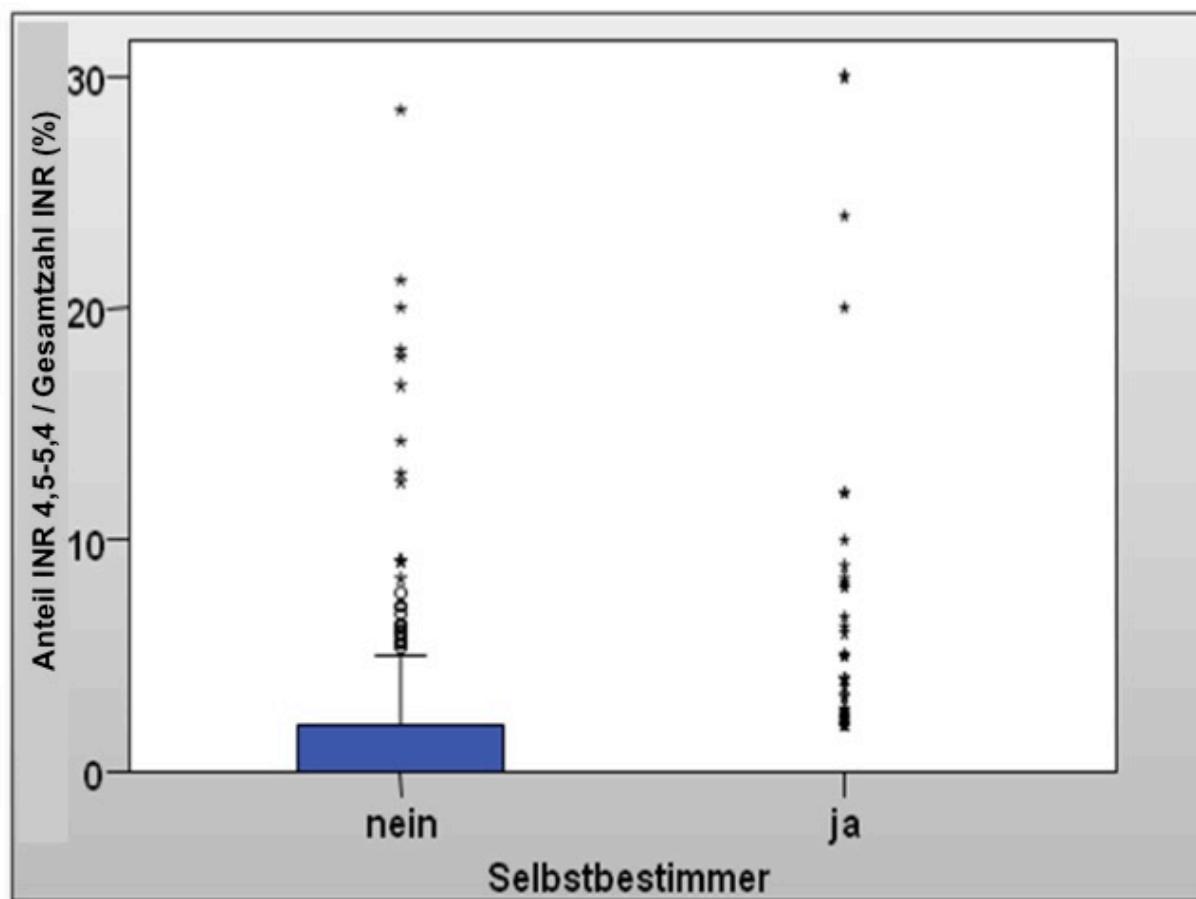


Abb.46: Anteil INR 4,5-5,4 / Gesamtzahl INR (%)

In der Gruppe der SB lag die Rate INR-Entgleisungen zwischen 4,5-5,4 bei 1,13+/-3,65% vs. 1,64+/-3,77% bei den FB. Hier besteht ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Mann-Whitney-U-Test, $p<0,023$).

4.10.2 Schwere Entgleisungen

Gefährliche Entgleisungen wurden als Abweichungen des INR $\leq 1,5$ bzw. $\geq 5,5$ definiert.

4.10.2.1 Anzahl INR 1,5 /Gesamtzahl INR (%):

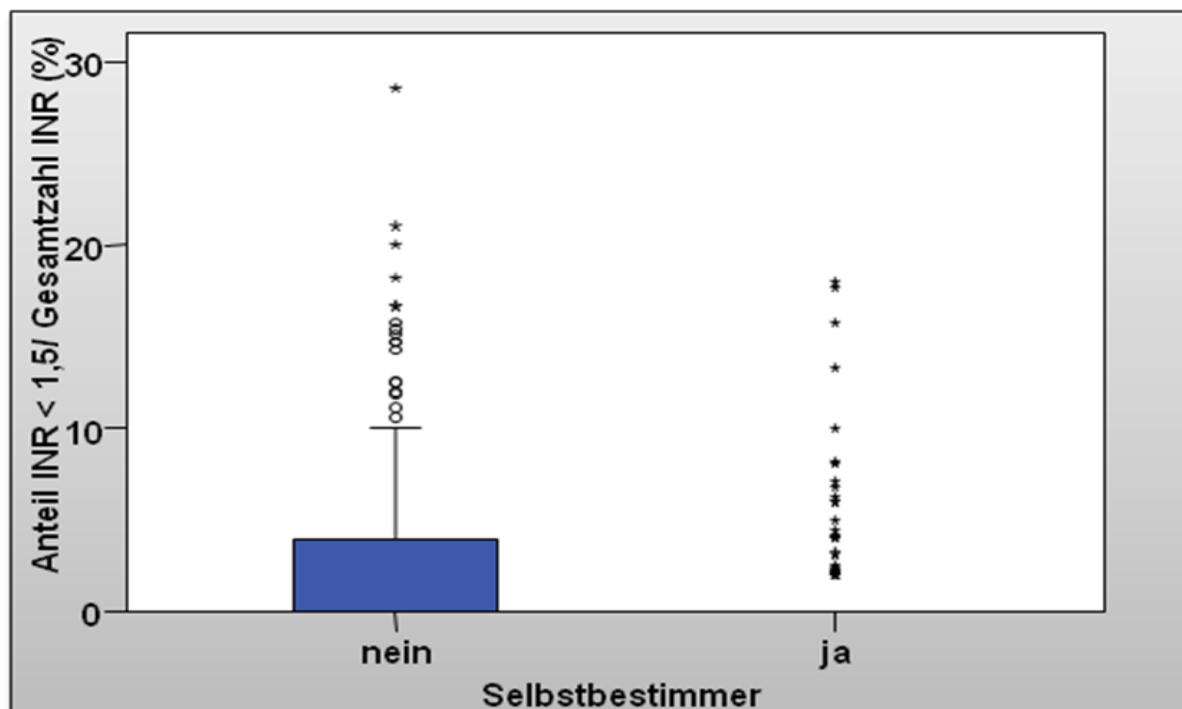


Abb.47: Anteil INR $\leq 1,5$ / Gesamtzahl INR (%)

In der Gruppe der SB lag die Rate INR $\leq 1,5$ bei $0,733+/-2,39\%$ vs. $2,56+/- 4,58\%$ bei den Fremdbestimmern. Es besteht ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsgruppen Mann-Whitney-U-Test ($p<0,001$).

4.10.2.2 Anzahl INR $\geq 5,5$ / Gesamtzahl INR (%):

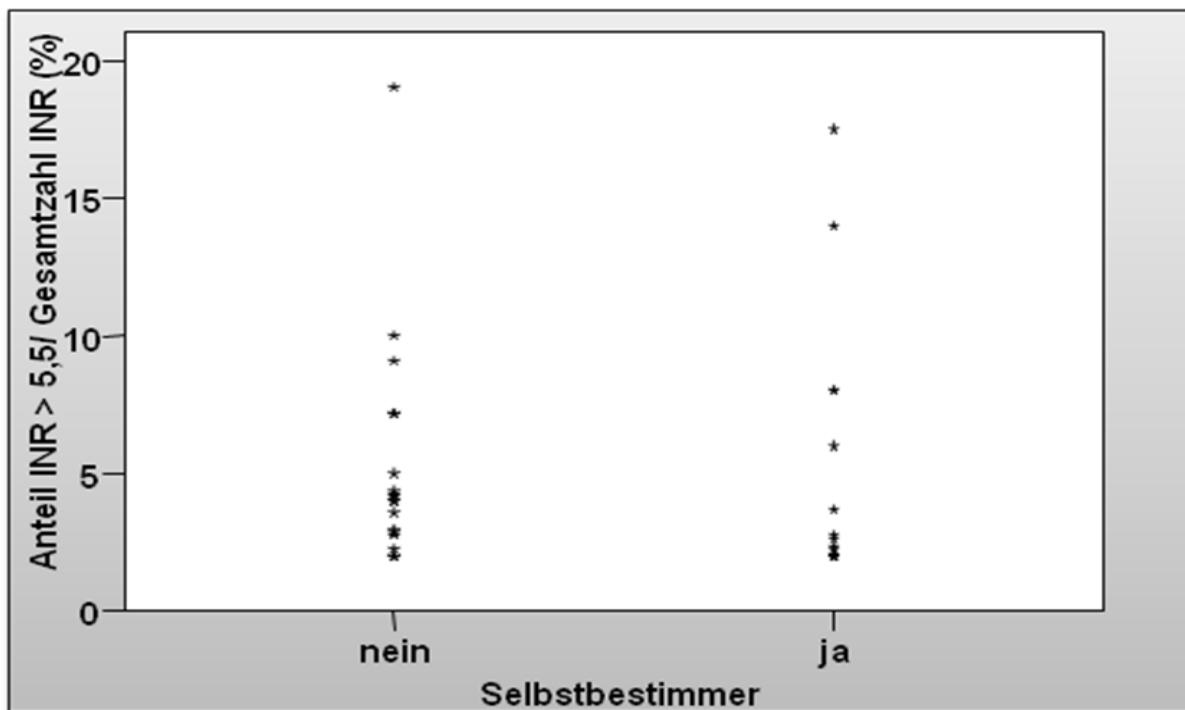


Abb.48: Anteil INR $\geq 5,5$ / Gesamtzahl INR (%)

In der Gruppe der SB lag die Rate INR $\geq 5,5$ bei $0,29+/-1,59\%$ vs. $0,40+/-1,75\%$ bei den Fremdbestimmern. Hinsichtlich dieser INR-Entgleisungen besteht keine statistische Signifikanz zwischen den beiden Untersuchungsgruppen Mann-Whitney-U-Test ($p<0,421$).

4.11 Mortalität

4.11.1 Mortalität bei Selbst- vs. Fremdbestimmung:

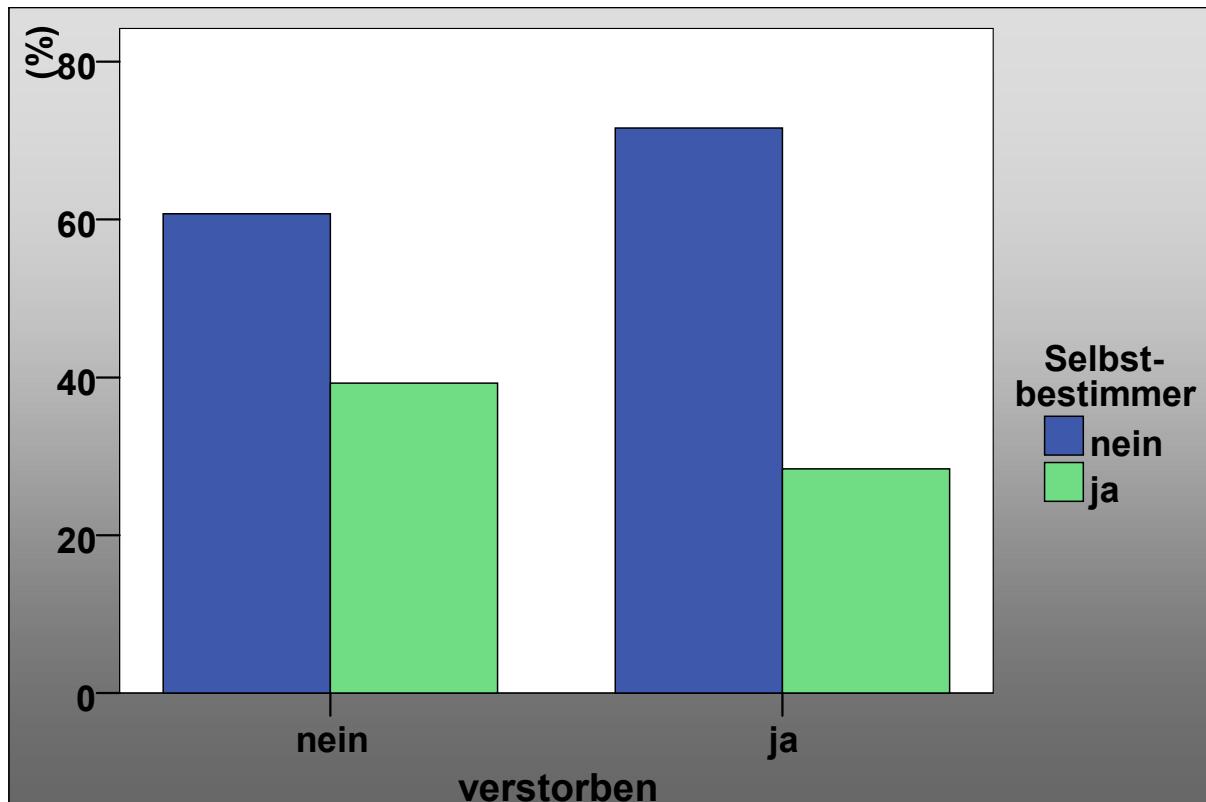


Abb. 49: Mortalität bei Selbst- vs. Fremdbestimmung

Von den 88 verstorbenen Patienten waren 28,4% (n=25) in der SB, 71,4 (n=63) in der FB Gruppe.

Hinsichtlich der Gesamt mortalität konnte mittels des Chi-Quadrat-Tests ein signifikanter Überlebensvorteil für die Gruppe der SB nachgewiesen werden: Mortalität SB 7,4%, Mortalität FB 11,5% (Chi- Quadrat $p<0,05$).

4.11.2 Mortalität bei Selbst- und Fremdbestimmen (Kaplan Meier):

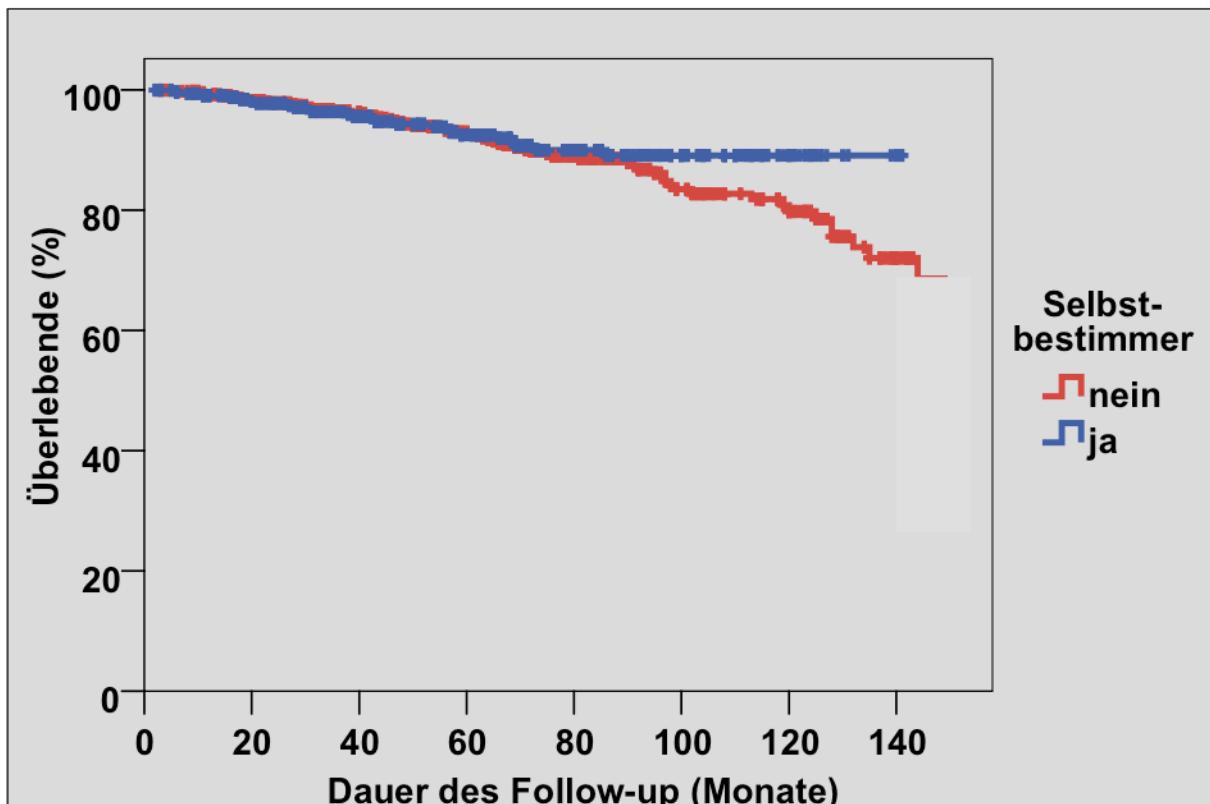


Abb.50: Mortalität bei Selbst- und Fremdbestimmen (Kaplan Meier)

In der Kaplan Meier Überlebenskurve zeigt sich ein nahezu identischer Verlauf des kumulativen Überlebens in den ersten 80-85 Monaten, danach scheint ein schlechterer Verlauf in der Gruppe der FB erkennbar zu sein. Es besteht jedoch kein signifikanter Unterschied in der effektiven Überlebenszeit der beiden Gruppen (Log Rank $p<0,218$).

4.11.3 Übersicht Todesursache nach SB und FB in %

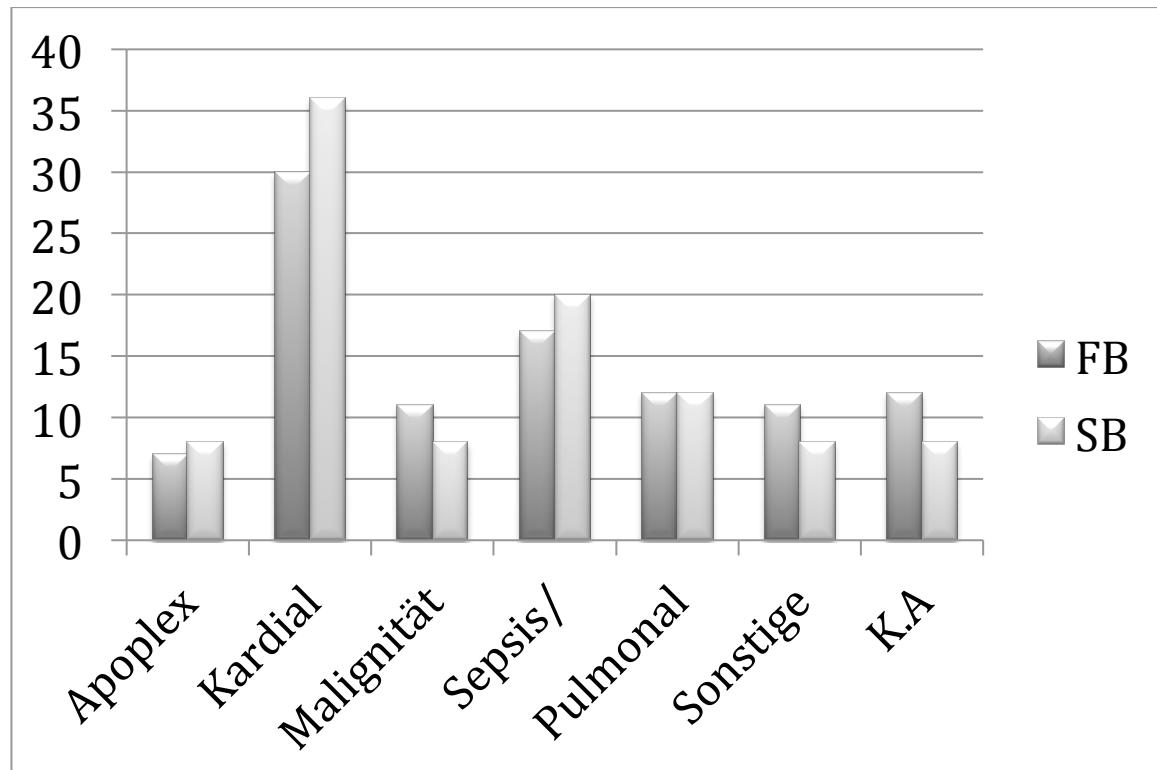


Abb.51: Übersicht Todesursache nach SB und FB in %

Todesursache	FB(n=63)	SB(n=25)
Apoplex	7(n=4)	8(n=2)
Kardial	30(n=18)	36(n=9)
Malignität	11(n=7)	8(n=2)
Sepsis/Multiorganversagen	17(n=11)	20(n=5)
Pulmonal	12(n=8)	12(n=3)
Sonstige	11(=7)	8(n=2)
K.A	12(n=8)	8(n=2)

Abb.52: Übersicht Todesursache nach SB und FB in %

Hinsichtlich der Todesursache zeigt sich ein homogenes Verteilungsmuster innerhalb der beiden Untersuchungsgruppen. Kardiale Komplikationen waren in beiden Gruppen Hauptursache für die Patientenmortalität, gefolgt von septisch bedingten Multiorganversagen, Malignitäten, pulmonalen Erkrankungen und Apoplex. Bei n=8

Patienten in der Gruppe der FB bzw. N=2 Patienten in der SB Gruppe war keine Todesursache auf den Fragebögen angegeben.

4.11.4 Mortalität bei Männern vs. Frauen:

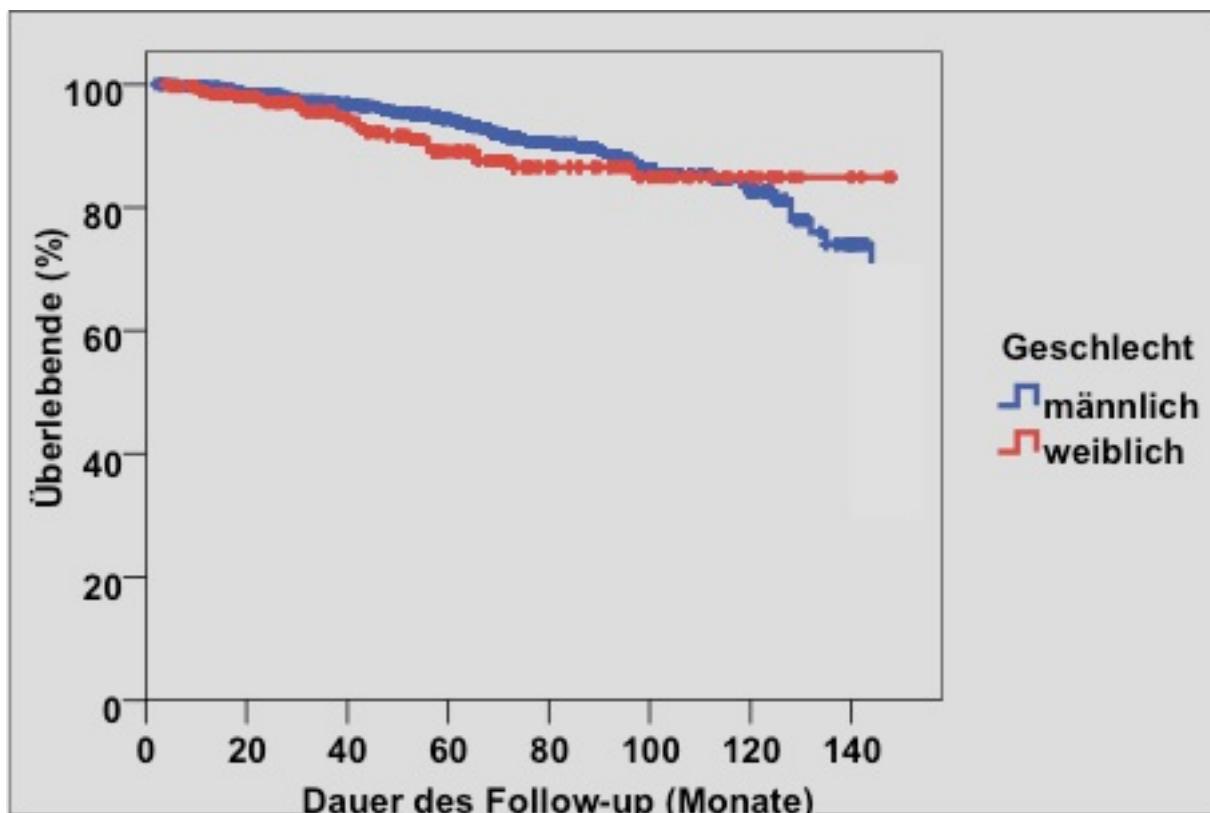


Abb.53: Mortalität bei Männern vs. Frauen

Betrachtet man das Gesamtüberleben im Bezug auf Geschlecht der Patienten, so besteht ebenfalls kein signifikanter Unterschied. Mittelwert Überleben männlich: 134,61+/-1,82; Mittelwert Überleben weiblich: 132,97+/-2,82 Monate (Log Rank $p<0,449$).

4.12 Lebensqualität:

Der Analysebogen enthielt eine separate Kategorie in der die Patienten anhand einer skalierten Antwortmöglichkeit Angaben zur individuellen Zufriedenheit der Gerinnungssituation und des Allgemeinbefindens machen konnten. Die Skala reichte hierbei von 1 = sehr unzufrieden bis 10 = sehr zufrieden.

4.12.1 Zufriedenheit mit Gerinnung:

Selbstbestimmer	Mittelwert	Standard-abweichung	Standard-fehler des Mittelwertes	Median	N
Nein	8,21	2,201	,100	9,00	485
Ja	9,45	7,405	,419	10,00	313
Insgesamt	8,70	4,977	,176	9,00	798

Generell erkennt man ein hohes Niveau der Zufriedenheit in der Gerinnungsbestimmung als auch des Allgemeinbefindens in beiden Gruppen.

Die Gruppe der Selbstbestimmer (n=313) war mit 9,45+/-7,40 von 10 Punkten statistisch signifikant zufriedener mit der Gerinnungsbestimmung als die Gruppe der FB (n= 485) mit 8,21+/- 2,20 (Mann-Whitney-U-Test p<0,001).

4.12.2 Aktuelles Befinden:

Selbstbestimmer	Mittelwert	Standard-abweichung	Standard-fehler des Mittelwertes	Median	N
Nein	7,72	2,317	,105	8,00	485
Ja	8,89	7,473	,422	9,00	313
Insgesamt	8,18	5,045	,179	8,00	798

In der Gruppe der Selbstbestimmer (n=313) lag Zufriedenheit des Allgemeinbefindens mit 8,89+/-7,47 von 10 Punkten signifikant höher als in der Gruppe der FB (n= 485) mit 7,72+/- 2,31 (Mann-Whitney-U-Test p<0,001).

4.12.3 Gesamtbeurteilung:

Selbstbestimmer	Mittelwert	Standard-abweichung	Standard-fehler des Mittel-wertes	Median	N
Nein	10,10	7,343	,327	10,00	503
Ja	11,27	16,111	,883	5,00	333
Insgesamt	10,57	11,660	,403	5,00	836

Das Gesamtergebnis besteht aus der Summe der Werte aus Zufriedenheit mit Gerinnung plus aktuelles Befinden. Der maximal erreichbare Wert war somit 20. In der Bestimmung des Gesamtergebnisses als Summe der beiden Parameter zeigt sich ebenfalls eine signifikant höhere Zufriedenheit in der Gruppe des SB vs. der FB. SB= 11,27+/-16,11/ 20 vs. FB10,10+/-7,34 (Mann-Whitney-U-Test p< 0,029).

5. Diskussion

Der Einsatz einer mechanischen Herzklappe ist aufgrund des erhöhten Thrombembolierisikos auch heute noch mit der Notwendigkeit einer oralen Antikoagulation verbunden. Hierfür werden nahezu ausschließlich Präparate aus der Gruppe der Coumarin-Derivate, in Deutschland insbesondere Marcumar®, eingesetzt.

Vitamin-K-Antagonisten konnten in zahlreichen klinischen Studien die Inzidenz thrombembolischer Ereignisse bei Patienten nach mechanischem Herzklappenersatz reduzieren. Insbesondere das Risiko thrombembolisch bedingter Schlaganfälle nach Implantation mechanischer Herzklappen wurde um über die Hälfte verringert {Buckingham, 2002; Heneghan, 2006}. Unter Marcumar-Therapie liegt das Risiko einer systemischen Embolie (insbesondere zerebraler Ischämien) zwischen 0,7 und 1 Prozent pro Patient pro Jahr. Ohne Antikoagulationsbehandlung erhöht sich die Rate auf 4 Prozent pro Patient und Jahr {Cannegieter, 1994}. Diese Studien verdeutlichen die Wichtigkeit eines effizienten Blutgerinnungsmanagements nach Herzklappenersatz.

In Deutschland stehen prinzipiell zwei verschiedene Möglichkeiten zur Überwachung der oralen Antikoagulation zur Verfügung. Die herkömmliche, hausärztliche Bestimmungsmethode (FB) und das Patienten Selbstmanagement mittels portablen Koagulometer (SB). Die Mehrzahl der Studien zu diesem Thema konnte einen positiven Einfluss der Gerinnungs-Selbstbestimmung auf Lebensqualität sowie Stabilität der Antikoagulation nachweisen. Im Hinblick auf Morbidität und Mortalität ergaben sich jedoch zum Teil widersprüchliche Ergebnisse. Koertke und seine Arbeitsgruppe konnten in der „Follow up study of ESCAT I“ eine signifikante Verringerung der Mortalität durch die Selbstbestimmung nachweisen {Koertke 2007}. Ein Literatur-Review aus dem gleichen Jahr 2010 zum Thema Antikoagulations-Selbstbestimmung, konnte ebenso eine signifikante Reduktion der Mortalität durch Selbstbestimmung der Antikoagulation nach Herzklappenersatz nachweisen (RR 0.49, 95% CI 0.28 - 0.85; p= 0.01) {Garcia-Alamino 2010}.

Dem gegenüber zeigte die jüngste Studie: „The Home INR Study (THINRS)“, von Matchar et al., welche im vorgenannten Review nicht berücksichtigt wurde, bezogen auf die primären Endpunkte (Zeit bis zum ersten Komplikation wie Schlaganfall,

schwere Blutung oder Tod) oder die Anzahl dieser Komplikationen keinen signifikanten Vorteil der wöchentlichen Selbstbestimmung gegenüber einer monatlichen Kontrolle. Diese wurden in speziell qualifizierten „Antikoagulationskliniken“ durchgeführt (hazard ratio 0.88; 95%, CI 0.75 - 1.04; p=0.14).

Die Vergleichbarkeit der verschiedenen Studien ist jedoch schwierig: Ein wesentlicher Unterschied zwischen der Studie von Matchar und unserer Untersuchung ergibt sich bereits in der Betrachtung des Studiendesigns. Bei der Arbeit von Matchar et al. handelt es sich um eine prospektiv randomisierte Multicenter-Studie die in amerikanischen Veterans Kliniken durchgeführt wurde und in der insgesamt 2922 Patienten, welche eine orale Antikoagulation wegen Vorhofflimmern oder einem mechanischen Klappenersatz einnehmen mussten. Zum einen werden bei Matchar „hoch-spezialisierte“ Antikoagulationskliniken als Kontrollgruppe gegenüber der Selbstbestimmungsgruppe genutzt, während unsere Kontrollgruppe aus niedergelassenen Hausärzten bestand. Diese betreuen im Gegensatz zu den oben erwähnten Spezialisten in der Regel nur wenige Patienten mit Langzeitantikoagulation. Zum anderen benutzten die Patienten in der THINRS Studie Warfarin mit wesentlich kürzerer Halbwertszeit als das Phenprocoumon (Marcumar®), welches von unseren Patienten eingenommen wurde. Weiterhin beschränkte sich der Beobachtungszeitraum von THINRS auf etwa 2-4,75 Jahre während der Beobachtungszeitraum unserer Patienten über 12 Jahre betrug. Die Kaplan-Meier Überlebenskurve unserer Patienten zeigt in den ersten 5 Jahren ebenfalls keinen Unterschied zwischen den Gruppen (p=0,218). Erst nach etwa 7 Jahren war ein deutlich besseres Überleben der Patienten mit Selbstbestimmung zu erkennen. Nicht auszuschließen ist ein Einfluss des tendenziell höheren Lebensalters in der Gruppe der Fremdbestimmen auf das Überleben. Dieser und weitere Einflusskriterien werden im Rahmen weiterführender Studien durch unsere Arbeitsgruppe untersucht.

Ein Vergleich zwischen unserer Studie und der „Follow up study of ESCAT I“ {Koertke 2007} scheint geeigneter. Beide Studien evaluierten nur Patienten nach Herzklappenersatz, verwendeten Marcumar® als Antikoagulans und die Kontrollgruppe wurde in beiden Studien durch Hausärzte behandelt. ESCAT I ist jedoch prospektiv randomisiert. Weiterhin werden die Patienten neben der

hausärztlichen Betreuung zusätzlich im Rahmen des speziellen "Studien-follow-ups" vom Studienzentrum nachuntersucht. Der Beobachtungszeitraum beträgt $9,3 \pm 2,8$ Jahre. In dieser Studie konnte ein signifikant besseres Langzeitergebnis mit Selbstbestimmung der Antikoagulation gefunden werden.

Die Diskrepanz dieser Ergebnisse zu zahlreichen vorangegangenen Studien verdeutlicht den Unterschied der einzelnen Studienmodelle. Während ein Großteil der in der Literatur erhobenen Daten anhand prospektiv randomisierter Studien erhoben wurden, erfolgte die Datenerhebung in unserer Studie retrospektiv. Es ist anzunehmen, dass die Teilnahme an einer klinischen Studie mit routinemäßiger Datenerfassung einen wesentlichen Einfluss auf die Motivation und Compliance der Patienten hat. Durch die studienbedingt vorgegebene Koordination der postoperativen Weiterbehandlung besteht die Möglichkeit, Patienten die Wichtigkeit und Notwendigkeit einer gewissenhaften Gerinnungsbestimmung nahezulegen. Bei Patienten ohne Studienanbindung kann somit die Qualität des Gerinnungsmanagements massgeblich von der individuellen Motivation und der Behandlungsqualität der betreuenden Ärzte abhängig sein.

Angesichts der Tatsache, dass die publizierten Studien bezüglich Gerinnungsselbstmanagement tendenziell über eine Verringerung von Komplikationen, eine bessere Gerinnungskontrolle, Steigerung der Lebensqualität und teilweise sogar über einen Überlebensvorteil berichteten, erwarteten wir im Verlauf unseres Studienzeitraums eine stetige Zunahme der Patienten, die ihre Antikoagulation selbst bestimmen. Zudem nahm gerade in den letzten Jahren der Anteil von implantierten biologischen Klappenprothesen vor allem bei älteren Patienten, die keine Langzeitantikoagulation benötigen, stark zu. Entsprechend wurde die Indikation zum mechanischen Klappenersatz zunehmend bei jüngeren und weniger multimorbid Patienten gestellt. Hieraus sollte sich eine Selektion von geeigneten Kandidaten für die Gerinnungsselbstbestimmung ergeben.

Im gesamten Studienkollektiv lag der Anteil der Selbstbestimmer bei durchschnittlich 38,1% (n=338). Bei 61,9% (n= 548) unserer Patienten wurde die Blutgerinnung konventionell vom Hausarzt bestimmt. Im letzten Jahr unseres Beobachtungszeitraumes entschieden sich zwar 51% unserer Patienten nach mechanischem Klappenersatz für die Selbstbestimmung ihrer oralen Antikoagulation. Der erwartete positive Trend in Richtung Selbstbestimmung beziehungsweise eine

signifikante Zunahme dieser Bestimmungsmethode trat damit nicht ein {Horstkotte, 1998}. Interessanterweise wählten ein Jahr zuvor nur 31% der Patienten diese Methode. Dies war der niedrigste Stand den wir innerhalb unserer gesamten Studie beobachten konnten. Eine mögliche Erklärung könnte im deutschen Abrechnungssystem (DRG-System) liegen. So wird die Selbstbestimmung der Antikoagulation von den Krankenkassen zwar bezahlt, niedergelassene Ärzte bekommen jedoch in der Regel keine adäquate Honorierung ihrer Aufwendung. Beispielsweise wünschen sich viele Patienten trotz SB begleitend eine Kontrolle ihrer „Marcumarausweise“ und Beratung durch den Hausarzt. Weitere Erklärungsansätze könnten sich aus den abschreckenden Primärinvestitionskosten des Gerätes (welches in den Anfangsjahren des PSM nur zögerlich und nur nach individueller Prüfung durch die Krankenkassen übernommen wurden) sowie mangelndem Interesse bzw. Compliance seitens des Patienten ergeben.

In der vorliegenden Studie verwendeten 74,6% der Patienten den INR vs. 25,3% den Quickwert zur Gerinnungsbestimmung. Teilt man diese Ergebnisse nach SB und FB auf, so erkennt man, dass 94,2% der SB Patienten den INR als Messparameter verwendeten, während der Anteil in der FB Gruppe lediglich bei 61,8% lag. Es besteht also ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Chi-Quadrat-Test; $p < 0,001$). Der Quickwert als Standardmessparameter der Gerinnung findet noch immer bei etwa 38% der Hausärzte Verwendung.

Patienten mit ausreichenden intellektuellen Fähigkeiten können, nach entsprechender Schulung und unter konsequenter Therapiekontrolle, ihre orale Antikoagulation selbstständig managen {Fitzmaurice, 2005; Siebenhofer, 2004} {Khan, 2004; Helft, 2008}. Koertke et al. konnten in der in der ESCAT I Studie (Early Self Controlled Anticoagulation Trial) aufzeigen, dass keine signifikante Korrelation zwischen dem Bildungsgrad der Patienten und der Effektivität der Gerinnungsbestimmung besteht. Es zeigte sich jedoch, dass mit steigender Bildung zwar keine Verbesserung der Morbidität und Mortalität jedoch eine höhere Patienten-Compliance vorliegt {Koertke, 2000}. So weist eine große britische Studie nach, wie Patienten unabhängig von ihrem Bildungsgrad (nach detaillierter Einweisung in die Theorie der Gerinnung) den prozentualen Anteil Ihrer INR-Werte innerhalb des definierten Zielbereiches von 56 % auf 71% steigern konnten {Khan, 2004}. In der vorliegenden Studie führten Patienten mit höheren Schulabschluss (Abitur)

signifikant häufiger Selbstbestimmungen durch, als Patienten mit niedrigerem Bildungsstand (Chi-Quadrat-Test; $p<0,001$).

Besteht seitens des Patienten der verstärkte Wunsch zur SB, sollte der Zugang hierzu nicht verweigert werden. In unserer Studie beschrieben 14 Patienten teils heftige Konflikte mit Krankenkassen und Hausärzten, die nicht bereit waren, trotz hoher Motivation seitens der Patienten, die Kosten der Selbstbestimmung zu übernehmen.

Zur Gewährleistung eines hohen Standards der Patientenausbildung ist neben der fundierten Einweisung der Patienten auch die Sicherung und regelmäßige Kontrolle der Ausbildungsqualität notwendig {Ansell, 2005}. Die aktuelle Empfehlung zur Patienteneinweisung in die Selbstbestimmung sieht eine Schulungsdauer von 3 Tagen zu je 90-120 min vor. In unserer Studie betrug die durchschnittliche Schulungsdauer $1,35+/-2,43$ Tage, wobei jedoch mindestens halbtägig geschult wurde. Wir sahen hier keinen Nachteil für die Patienten.

Die aktuelle Leitlinie der AHA/ACC definiert den optimalen Wirkungsbereich der Antikoagulation bei einem INR zwischen 2,5-3,5. Körtke et al. konnten in der ESCAT II Studie an über 3000 Patienten demonstrieren, dass durch die Einhaltung eines eng definierten Zielbereiches des INR von 1,8 bis 2,8 für Aortenklappen, sowie von 2,5 bis 3,5 für Mitral- oder Doppelklappenersatz eine signifikante Verbesserung der Gerinnungssituation mit beständigeren Werten und einer geringeren Rate von blutungs- und thrombembolischen Komplikationen erreicht werden kann {Koertke, 2003}. Acar et al. zeigten in der Areva Studie an 433 Patienten, dass durch Einstellung und Einhaltung eines niedrigen Ziel-INRs zwischen 2 und 3 - statt der früher vorgegebenen 3,5-4,5 eine effektive Verringerung des Thrombembolierisikos mit gleichzeitiger Reduktion der Gefahr von Blutungsereignissen erreichbar ist {Acar 1996}. In der vorliegenden Studie waren die Ziel-INR-Werte des Patientenkollektivs mit Werten zwischen 2,47-3,45 (Median 2,5-3,5) bzw. Quick 20,97%-30,81% (Median 20%-30%) definiert. Hinsichtlich der Zielwerte bestand zwischen den Untersuchungsgruppen kein Unterschied. Damit sind die Empfehlungen der Leitlinien innerhalb der Studienpopulation gut umgesetzt. In unserer Studiengruppe wurde ein INR von 1,6-1,9 als moderate Entgleisung eingestuft. Eine erhöhte Thrombembolie-Inzidenz konnte für unsere Patienten in diesem Bereich nicht gefunden werden.

Die Effektivität und Qualität der Gerinnungsbestimmung zeigt sich auch in der Häufigkeit der bestimmten Werte innerhalb des definierten Zielbereichs. Studien konnten zeigen, dass 50% der Patienten bei monatlicher Gerinnungsbestimmung die INR Werte innerhalb ihres Therapiekorridors halten können. Bei wöchentlicher Bestimmung erhöht sich die Rate auf 77%-85%, bei dreitägiger Messung auf bis zu 92% {Khan, 2004}. Samsa et al. definierten das optimale Intervall der Gerinnungsbestimmungen auf 2-4 Tage. Eine noch höhere Taktung der Gerinnungsbestimmungen birgt keinen weiteren Vorteil für die Patienten {Samsa, 2000}. Da unsere Patienten mit Marcumar eingestellt wurden, welches eine Halbwertszeit von 48 Stunden hat, sahen wir keinen Vorteil in einem sehr engen Intervall und empfahlen, wie auch die Arbeitsgruppe von Koertke, ein wöchentliches Bestimmungsintervall.

In der vorliegenden Studie konnte ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Gerinnungsbestimmungen zwischen den beiden Untersuchungsgruppen nachgewiesen werden. So lag die Anzahl der Gerinnungsbestimmungen pro Monat in der Gruppe der SB bei 3,98 gegenüber 2,03 Bestimmungen in der Gruppe der FB ($p<0,001$).

Unabhängig von der Methode der Gerinnungsbestimmung, befinden sich viele Patienten noch in erheblichen Maße außerhalb Ihres therapeutischen Zielbereichs. In einer großen Meta-Analyse von van Walraven et al. wurden die INR-Werte von über 50.000 Patienten untersucht. Die gemessenen INR-Werte befanden sich durchschnittlich zu 64% innerhalb der individuellen Zielbereichs. Teilt man diese Ergebnisse nach Gruppen auf, so erkennt man, dass in der Gruppe der Selbstbestimmer 79% der Werte innerhalb des definierten Zielbereiches lagen, während der Anteil in der Gruppe mit hausärztlicher Bestimmungsmethode bei 57% lag {van Walraven, 2006}. Koertke et al konnten in der ESCAT I Studie an 1155 Patienten (49,9% der Patienten waren FB vs. 50,1% SB) einen signifikanten Unterschied im prozentualen Anteil der Werte innerhalb des definierten Zielbereiches nachweisen. Während in der Gruppe der SB 79% der Werte innerhalb des Therapiekorridors waren, lag der Anteil in der Gruppe der bei FB bei 64,9%. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen diesen Trend. In der Gruppe der SB lagen mit 68,99% (Median 72%) signifikant mehr INR-Werte innerhalb des Zielbereiches gegenüber der FB Gruppe. Hier lag der Anteil bei 54,78% (Median

55%, $p<0,001$). Zusätzlich konnte eine signifikante Reduktion in der Rate der INR-Entgleisungen $\leq 1,8$ bzw. $\geq 4,5$ sowie in der Rate der gefährlichen INR-Werte $\leq 1,5$ durch SB verzeichnet werden. Lediglich in der Rate der INR $\geq 5,5$ bestand zwischen den Studiengruppen kein signifikanter Unterschied.

Wie zahlreiche Untersuchungen der Vergangenheit zeigen, wird durch SB eine Verringerung der Rate thrombembolischer und Blutungskomplikation sowie eine Verbesserung des Gesamtoutcomes der Patienten erreicht {Koertke 2007; Bernardo 1998; Eitz 2008}.

Koertke et al. verzeichneten in ESCAT I eine signifikant höhere Komplikationsrate in der Gruppe der konventionellen Gerinnungsbestimmer gegenüber der Gruppe der Selbstbestimmer {Koertke 2001}. In der von Horstkotte et al. initiierten Studie konnte durch die Selbstbestimmung der Antikoagulation die Rate thrombembolischer Komplikationen um 75% im Vergleich zur Gruppe der Fremdbestimmer reduziert werden (0,9% bei SB vs. 3,6% bei FB) {Horstkotte 2004}. Auch Bernardo et al. konnten durch Gerinnungs-Selbstbestimmung eine signifikante Reduktion sowohl schwerer Blutungs- als auch thrombembolischer Ereignisse nachweisen {Bernardo 1998}.

In unserer Studie bestand hinsichtlich der Blutungsinzidenz zwischen den beiden Untersuchungsgruppen kein signifikanter Unterschied: Blutungskomplikationen traten bei 29,4% der Selbstbestimmer vs. 32% der Fremdbestimmer auf ($p<0,48$). Schwere zerebralen Blutungen traten jedoch signifikant weniger bei Patienten mit SB auf ($p<0,05$). In der Gruppe der SB traten mit 8,9% (Selbstbestimmer) vs. 11,5% (Fremdbestimmer) ($p<0,288$) tendenziell weniger Thrombembolien auf. Bei den SB Patienten wurden jedoch signifikant weniger Klappenthromben beobachtet ($p<0,05$).

Kardiochirurgische Eingriffe stellen für Patienten eine physische und psychische Belastung dar. Die bewusste und auch unterbewusste Beschäftigung mit der individuellen Gesundheitssituation, sowie die Notwendigkeit regelmäßiger Arztbesuche ist teilweise mit einer massiven Einschränkung der Lebensqualität verbunden. Aufgrund der lebenslangen Notwendigkeit regelmäßiger Kontrollen, ist das Gerinnungsmanagement nach mechanischem Herzklappenersatz ein wesentlicher Faktor für die Güte der Lebensqualität. Die SB gewährt neben dem Vorteil eines akkurate Gerinnungsmanagements, auch ein höheres Maß an

Flexibilität und Mobilität und damit eine generell höhere Unabhängigkeit und Lebenszufriedenheit {Kulinna 1999}. So beschreibt Sawicki et al. eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität durch die SB {Sawicki 1999}. Sowohl Matchar als auch die Literatur-Review der Cochrane Database {Matchar 2010, Garcia-Alamino 2010} sehen eine Verbesserung der Lebensqualität durch die SB. Im letzten Abschnitt unseres Analysebogens konnten Patienten anhand skaliertter Fragen detailliert Angaben sowohl zur Zufriedenheit des Patientenmanagements als auch zum Gesamtbefinden machen. Durch die Gerinnungs-Selbstbestimmung konnte eine signifikante Verbesserung sowohl der Effizienz des Gerinnungsmanagements als auch des Allgemeinbefindens nachgewiesen werden. Die Gruppe der Selbstbestimmer war mit $9,45+/-7,40$ von 10 Punkten signifikant zufriedener mit der Gerinnungsbestimmung als die Gruppe der FB mit $8,21+/-2,20$ ($p<0,001$). Betrachtet man die Lebenszufriedenheit, so lag diese in der Gruppe der Selbstbestimmer mit $8,89+/-7,47$ von 10 Punkten signifikant höher als in der Gruppe der FB mit $7,72+/-2,31$ ($p<0,001$). In der Bestimmung des Gesamtergebnisses als Summe der beiden Parameter zeigte sich ebenfalls eine signifikant höhere Zufriedenheit in der Gruppe der SB ($p=0,029$).

6. Zusammenfassung

Nach mechanischem Herzklappenersatz wird nach wie vor eine orale Langzeitantikoagulation benötigt. Es stehen grundsätzlich zwei Möglichkeiten der Gerinnungsbestimmung zur Verfügung: die konventionelle Bestimmung und Einstellung durch niedergelassene Hausärzte/Kardiologen (FB) und die Selbstbestimmung durch den Patienten (SB).

Seit der Einführung im Jahre 1986 hat sich das SB als Alternative zum FB etabliert und ermöglicht bei korrekter Anwendung eine signifikante Erhöhung der Lebensqualität sowie der effektiven Zeit innerhalb des INR-Zielbereichs. Nahezu alle vorangegangenen Untersuchungen waren organisierte, zum Teil prospektiv randomisierte Studien mit enger Anbindung der Patienten an das Therapiezentrum. Dies spiegelt jedoch nicht die Realität wieder. Normalerweise übernimmt der niedergelassene Hausarzt die Einstellung und Bestimmung der Blutgerinnung.

In der vorliegenden Studie konnten die Patienten die individuelle Methode der Gerinnungsbestimmung (FB vs. SB) frei wählen. Anschließend wurden sie in die ambulante Betreuung entlassen ohne festgelegte Nachsorgetermine durch das Studienzentrum. Es wurde der postklinische Verlauf von insgesamt 1014 Patienten untersucht, die zwischen 1982 und 2004 in der herzchirurgischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München (Klinikum Großhadern) einen mechanischen Herzklappenersatz erhalten haben. 4,5% (n=46) der Patienten waren „lost to follow-up“. Alle Patienten (n=40) die bis sechs Monate postoperativ verstorben waren, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Die Daten von insgesamt 928 Patienten wurden ausgewertet. Das gesamte kumulative „follow-up“ lag bei 18522 Patientenmonaten. Die durchschnittliche „follow-up“ Zeit lag bei 66,69 (+/-37,74) Monaten. 38,1% (n=338) bestimmten ihre orale Antikoagulation selbstständig, 61,9% (n= 548) der Patienten benutzten die konventionelle, hausärztliche Methode der Gerinnungsbestimmung. Die Patienten mit SB bestimmten signifikant häufiger ihren INR-Wert (SB 3,98 vs. FB 2,03; p<0,001). In der Gruppe der SB lagen 68,99% (Median 72%) und damit signifikant mehr der INR-Werte innerhalb des Zielbereiches gegenüber der FB Gruppe 54,78% (Median 55%) (p<0,001). Es konnte eine signifikante Reduktion in der Rate der gefährlichen INR-Werte $\leq 1,5$ verzeichnet werden (p<0,001).

Patienten mit Selbstbestimmung hatten tendenziell weniger Blutungskomplikationen und thrombembolische Ereignisse, jedoch bestand zwischen den Untersuchungsgruppen kein signifikanter Unterschied: Die Gesamtinzidenz von Blutungskomplikationen lag bei 29,4% in der Gruppe der Selbstbestimmer vs. 32% in der Gruppe der Fremdbestimmer ($p=0,48$). Die Inzidenz schwerer zerebraler Blutungen war in der Gruppe der Selbstbestimmer signifikant geringer ($p<0,05$). Thrombembolische Komplikationen traten bei den Patienten mit SB tendenziell seltener auf (SB 8,9% vs. FB 11,5%; $p=0,288$) auf. Thrombosierungen der Klappenprothese trat jedoch bei den Patienten mit SB signifikant seltener auf ($p<0,05$).

Betrachtet man die Gesamt mortalität, so konnte mittels des Chi-Quadrat-Tests ein signifikanter Überlebensvorteil für die Gruppe der SB nachgewiesen werden: Mortalität SB 7,4% vs. FB 11,5% ($p<0,05$). Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve relativiert dieses Ergebnis (Log Rank; $p=0,218$). Hier zeigt sich ein nahezu identischer Verlauf des kumulativen Überlebens in den ersten 80-85 Monaten. Im weiteren zeitlichen Verlauf sinkt dann die Kurve der FB stark ab und zeigt damit ein schlechteres Langzeitüberleben der Patienten mit Fremdbestimmung der Antikoagulation.

Das Gerinnungsselbstmanagement hat sich als Alternative zur konventionellen Bestimmung etabliert. Es ermöglicht ein präzises Gerinnungsmanagement, eine Verringerung der Komplikationen vor allem schwerer zerebraler Blutungen und Klappenthrombosen sowie zu einer tendenziellen Verbesserung des Langzeitüberlebens und führt zu einer signifikanten Steigerung der Lebenszufriedenheit.

6. Limitationen der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurde der postklinische Verlauf von insgesamt 1014 Patienten untersucht, die zwischen 1982 und 2004 in der herzchirurgischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München (Klinikum Großhadern) einen mechanischen Herzklappenersatz erhalten haben. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv im Rahmen einer „Single Center Studie“. Eine direkter Vergleich der gewonnenen Erkenntnisse mit Ergebnissen aus prospektiv randomisierten Multicenter-Studien mit vorselektioniertem Patientengut ist somit nur eingeschränkt möglich. Aufgrund der großen Fallzahl ist jedoch von einer hohe Reliabilität und Reproduzierbarkeit der Daten auszugehen.

Es wurde der postklinische Verlauf von insgesamt 1014 Patienten untersucht. 4,5% (n=46) der Patienten waren „lost to follow-up“. Die Beteiligungsquote unserer Studie lag somit bei 95,5%. Trotz der hohen Rücklaufquote ist hierdurch eine Beeinträchtigung der Ergebnisse nicht auszuschließen.

Patienten, die bis sechs Monate postoperativ verstorben waren, wurden aufgrund der hohen Variabilität der unmittelbar perioperativen Letalität aus der Studie ausgeschlossen. Hier besteht ebenfalls die Möglichkeit einer eventuellen Beeinträchtigung der Ergebnisse.

Hinsichtlich der Letalität der verstorbenen Patienten konnte die genaue Todesursache trotz intensiver Recherche und Befragung der Hinterbliebenen, der Klinikärzte sowie der zuletzt behandelnden Hausärzte nicht in allen Fällen geklärt werden. Dies kann ebenfalls einen Einfluss auf unsere Ergebnisse nehmen.

Es ist davon auszugehen, dass sich innerhalb des langen Beobachtungszeitraumes unserer Studie Veränderungen in der operativen Herzklappenchirurgie hinsichtlich der Operationstechnik sowie der verwendeten Materialien etabliert haben, welche zu einer Beeinträchtigung der erhobenen Daten geführt haben kann.

Zusätzlich wurden die Geräte zur INR-Selbstbestimmung innerhalb des Untersuchungszeitraumes weiterentwickelt. Durch die präzisere und pragmatischere Messmethoden konnte die Qualität der Gerinnungsbestimmung optimiert werden, ob sich hierdurch eine Beeinträchtigung der erhobenen Daten ergibt kann nicht ausgeschlossen werden.

Die Schulungen der Patienten zur Gerinnungsbestimmung fanden teilweise in unserer Klinik, teilweise jedoch in auswärtigen Schulungseinrichtungen (Einrichtungen der Anschluss-Heilbehandlung) statt. Inwieweit die unterschiedlichen Schulungsmodelle Einfluss auf das spätere individuelle Gerinnungsmanagement nimmt und somit die erhobenen Daten beeinträchtigt, konnte im Rahmen dieser Studie nicht abschließend geklärt werden.

Die in unserer Studie erhobenen Daten wurden größtenteils anhand eines von uns erstellten, standardisierten Fragebogens erhoben. Eine Subjektivität bei der individuellen Interpretation der Fragen durch den Patienten kann somit nicht ausgeschlossen werden. Bei der Formulierung des Fragebogens wurde zur Minimierung einer subjektiven Interpretation auf einen hohen Anteil an geschlossenen Fragen geachtet. Bei etwaigen Unklarheiten erfolgte eine nachträgliche telefonische Kontaktierung der Patienten.

8. Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. Helmut Mair für die Bereitstellung des Themas, die hervorragende fachliche Betreuung sowie für die kontinuierliche Unterstützung bei meiner Arbeit.

Herzlich danke ich auch Herrn Prof. Dr. med. Ralf Sodian. und Herrn Prof. Dr. med. Christoph Schmitz.

Großer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Bruno Reichart, Direktor der herzchirurgischen Klinik und Poliklinik der LMU München. Herr Prof. Reichart konnte durch seinen unermüdlichen Einsatz junge Kolleginnen und Kollegen für die wissenschaftliche Arbeit begeistern und motivieren.

Sehr herzlichen Dank möchte ich ebenso an Frau Dr. med. Tanja Kottmann richten, die mir bei der statistischen Auswertung der Daten unterstützend zur Seite stand.

Zuletzt gilt mein besonderer Dank meiner Familie, ohne deren bedingungslose Unterstützung und Motivation diese Arbeit nicht entstanden wäre.

9.Anhang

9.1 Patientenfragebogen

Klinikum der Universität München
Herzchirurgische Klinik und Poliklinik – Großhadern
z.Hd. Dr. Helmut Mair
Marchioninistr. 15
81377 München

1.) Welchen Schulabschluss haben Sie?

.....

2.) Führen Sie die Gerinnungsbestimmung **selbst** durch („Selbstbestimmer“)?

Ja Nein

Sollten Sie mit „**Nein**“ geantwortet haben, dann fahren Sie bitte mit
Frage 8 fort.

3.) Seit wann führen Sie die Gerinnungsbestimmung selbst durch?

...../..... Monat/Jahr

4.) Bestimmen Sie auch die Dosierung Ihres Antikoagulationsmedikamentes **selbst**?

Ja Nein sondern durch wen:.....

5.) Wo und von wem wurden Sie geschult?

.....

6.) Wie lange dauerte die Schulung?Tage

Wurden Sie nachgeschult? Ja Nein

7.) Werden Ihre selbstbestimmten Werte durch eine Laborbestimmung kontrolliert?
Wenn ja, wie oft?

Ja, ca.mal pro Jahr Nein

8.) Welches Medikament verwenden Sie zur Antikoagulation?

.....

9.) Wie oft bestimmen Sie Ihren INR-Wert/ Quick-Wert etwa selbst („Selbstbestimmer“), bzw. wie oft lassen Sie ihn durch Ihren Arzt bestimmen („Fremdbestimmer“)?

Ca.mal pro Monat

10.) Wie ist Ihr therapeutischer Zielbereich festgelegt (je nach dem, ob Sie mit Quick oder INR arbeiten)?

INR bzw. Quick - unterer Wert..... INR bzw. Quick- - oberer Wert:.....

11.) Wie oft liegt Ihr Wert durchschnittlich außerhalb des therapeutischen Bereichs?

Darüber: ca.mal pro Monat

Darunter: ca.mal pro Monat

12.) Mussten bereits therapeutische Maßnahmen ergriffen werden, weil Ihr Wert außerhalb des Bereiches lag? (nicht gemeint ist die Dosisanpassung Ihres normalen Medikamentes)

Nein Ja wie oft?.....

Art der Maßnahmen (zB. Heparingabe, Konkiongabe, Krankenhouseinweisung etc.):

.....

13.) Hatten oder haben Sie Vorhofflimmern oder andere Herzrhythmusstörungen?

Ja Nein

14.) Hatten oder haben Sie Verengungen der Halsschlagader (Karotisstenosen)

Ja Nein

Falls „Ja“, wie hochgradig? < 50% zwischen 50-80% über 80%

Die folgenden Fragen beziehen sich auf **Komplikationen**, die sich durch einen zu **hohen oder zu niedrigen Gerinnungswert** ergeben können:

15.) Hatten Sie während der Gerinnungseinstellung Blutungskomplikationen?

Ja, leichte Blutungen (z.B vermehrtes Nasenbluten)
Ja, mittelschwere Blutungen (z.B. vermehrt Hämatome/blaue Flecken)
Ja, schwere Blutungen (z.B. spontane Einblutungen in Gehirn oder Bauchraum)

Falls ja, wie oft und welche Organe waren betroffen (schwere Blutungen)?

Ja, mal, und zwar in:

Datum	Organ	INR/Quick (zum Zeitpunkt der Blutung)	Mit welchem Verfahren diagnostiziert (CT, MRT, Ultraschall etc.)

War deswegen ambulante oder stationäre **Behandlung** nötig?

Ja Nein

Falls „Ja“, Art der Behandlung (z.B. OP etc.)?

Datum	Art der Behandlung

Haben Sie noch Folgeschäden von der Einblutung?

Nein Ja Falls „Ja“,

Art der Schäden:
(evtl. Rückseite beschreiben!)

16.) Hatten Sie während der Gerinnungseinstellung Komplikationen durch die Bildung von **Blutgerinnseln**?

Ja, leichte Komplikationen (z.B. vorübergehende Sehstörungen)
Ja, mittelschwere Komplikationen (z.B. vorübergehende Lähmungserscheinungen)
Ja, schwere Komplikationen (Sehstörungen, Lähmungserscheinungen, Schlaganfall etc.)

Falls Sie schwere Komplikationen durch die Bildung von Blutgerinnseln hatten, wie oft und welche Organe waren betroffen?

Ja, mal, und zwar in:

Datum	Organ	INR/Quick (zum Zeitpunkt des Thrombembolischen Ereignisses)	Mit welchem Verfahren diagnostiziert (CT, MRT, Ultraschall etc.)

War deswegen ambulante oder stationäre **Behandlung** nötig?

Nein Ja

Falls „Ja“, Art der Behandlung (zB. OP etc.)?

Datum	Art der Behandlung

Haben Sie noch Folgeschäden von dem Blutgerinnsel (Thrombus)?

Nein Ja Falls „Ja“,

Art der Schäden:
(evtl. Rückseite beschreiben!)

17.) Falls Sie Ihre Blutgerinnung von Ihrem Hausarzt bestimmen lassen („Fremdbestimmen“), hatten Sie zuvor einmal Ihren INR-/ Quick-Wert selbst bestimmt?

Nein Ja

Wenn „Ja“, wie lange hatten Sie selbstbestimmt?(Monate)

Wenn „Ja“, warum und wann haben Sie die Selbstbestimmung wieder beendet?

18.) Wie zufrieden sind Sie mit der **Bestimmung und Einstellung Ihrer Blutgerinnung**?
(1 = sehr unzufrieden, 10 = sehr zufrieden)

0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

19.) Wie würden Sie Ihr **aktuelles Befinden** bewerten? (1 = sehr unzufrieden, 10 = sehr zufrieden)

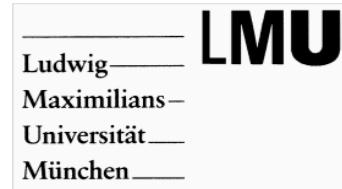
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Warum Ihre Bewertung (evl. Rückseite)?.....

Tragen Sie bitte in die Liste Ihre 50 letzten Werte ein oder legen Sie uns Ihren Gerinnungsausweis bzw. eine Kopie bei.

Nr	Datum	INR/Quick-Wert	Bemerkung	Nr	Datum	INR/Quick-Wert	Bemerkung
1				26			
2				27			
3				28			
4				29			
5				30			
6				31			
7				32			
8				33			
9				34			
10				35			
11				36			
12				37			
13				38			
14				39			
15				40			
16				41			
17				42			
18				43			
19				44			
20				45			
21				46			
22				47			
23				48			
24				49			
25				50			

9.2 Ärztfragebogen



Sehr geehrte Hausärztin, sehr geehrter Hausarzt,

Wir möchten Sie bitten, die folgenden Fragen zu beantworten und den Fragebogen an uns zurückzufaxen:

1. Anschrift des Patienten (+ Tel-Nr.); falls Ihnen bekannt:

2. Klinischer Zustand des Patienten:

3. Patient verstorben? Ja Nein

Falls „Ja“, Todesursache _____

(v.a. kardial, Blutung, Embolie oder Rhythmusstörungen)

Sterbedatum: _____. _____. _____

Wo verstorben? (Klinik, zu Hause)

4. Kontrolliert/e der Patient seine Blutgerinnung selbst? Ja Nein

5. Sonstige Anmerkungen:

Vielen herzlichen Dank!

10. Literaturverzeichnis

- (1) Acar J, Iung B, Boissel JP et al. AREVA: multicenter randomized comparison of low-dose versus standard-dose anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Circulation* 1996; 94(9):2107-2112.
- (2) Ansell J, Jacobson A, Levy J et al. Guidelines for implementation of patient self-testing and patient self-management of oral anticoagulation. International consensus guidelines prepared by International Self-Monitoring Association for Oral Anticoagulation. *Int J Cardiol* 2005; 99(1):37-45.
- (3) Ansell JE. Empowering patients to monitor and manage oral anticoagulation therapy. *JAMA* 1999; 281(2):182-183.
- (4) Ansell JE. Is self-management of oral anticoagulation a feasible and safe option? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2(5):240-241.
- (5) Ansell JE, Hughes R. Evolving models of warfarin management: anticoagulation clinics, patient self-monitoring, and patient self-management. *Am Heart J* 1996; 132(5):1095-1100.
- (6) Attermann J, Andersen NT, Korsgaard H et al. Precision of INR measured with a patient operated whole blood coagulometer. *Thromb Res* 2003; 110(1):65-68.
- (7) Attermann J, Kynde K, Hasenkam JM. Precision of patients' measurements of the international normalized ratio (INR) using a patient operated whole blood home coagulometer. *Thromb Res* 1998; 92(6):287-291.
- (8) Baudet E, Roques X, McBride J et al. A 8-year follow-up of the Edwards-Duromedics bileaflet prosthesis. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1995; 36(5):437-442.

(9) Beate Luxembourg MKEL-L. Basiswissen Gerinnungslabor. Dtsch Arztebl 2007; 2007; 104(21):1489-1498.

(10) Bernardo A HC. Leicht zu lernen - Die selbstständige Durchführung der Gerinnungskontrolle. Die Quickwert-Selbstbestimmung. Aktive Lebensgestaltung trotz Gerinnungshemmung. Stuttgart: Bernardo A, Hallhuber C, 1995: 30-38.

(11) Bernardo A. [Optimizing long-term anticoagulation by patient self-management?]. Z Kardiol 1998; 87 Suppl 4:75-81.

(12) Bernardo A, Voller H. [Guidelines for "coagulation self-management"]. Dtsch Med Wochenschr 2001; 126(12):346-351.

(13) Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Circulation 2008; 118(15):e523-e661.

(14) Buckingham TA, Hatala R. Anticoagulants for atrial fibrillation: why is the treatment rate so low? Clin Cardiol 2002; 25(10):447-454.

(15) Bundesministerium der Justiz. Hilfsmittelverzeichnis Produktgruppe 21. Bundesanzeiger 2008.

(16) Butany J, Ahluwalia MS, Munroe C et al. Mechanical heart valve prostheses: identification and evaluation (erratum). Cardiovasc Pathol 2003; 12(6):322-344.

(17) Butany J, Fayet C, Ahluwalia MS et al. Biological replacement heart valves. Identification and evaluation. Cardiovasc Pathol 2003; 12(3):119-139.

(18) Butchart EG, Lewis PA, Bethel JA et al. Adjusting anticoagulation to prosthesis thrombogenicity and patient risk factors. Recommendations for the Medtronic Hall valve. *Circulation* 1991; 84(5 Suppl):III61-III69.

(19) Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994; 89(2):635-641.

(20) Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995; 333(1):11-17.

(21) Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995; 333(1):11-17.

(22) Christensen TD, Andersen NT, Attermann J et al. Mechanical heart valve patients can manage oral anticoagulant therapy themselves. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23(3):292-298.

(23) Christensen TD, Attermann J, Pilegaard HK et al. Self-management of oral anticoagulant therapy for mechanical heart valve patients. *Scand Cardiovasc J* 2001; 35(2):107-113.

(24) Christensen TD, Johnsen SP, Hjortdal VE et al. Self-management of oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2007; 118(1):54-61.

(25) Christensen TD, Maegaard M, Sorensen HT et al. Self-management versus conventional management of oral anticoagulant therapy: A randomized, controlled trial. *Eur J Intern Med* 2006; 17(4):260-266.

(26) Cromheecke ME, Levi M, Colly LP et al. Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomised cross-over comparison. *Lancet* 2000; 356(9224):97-102.

(27) Coagulation Cascade. 2008. <http://www.britannica.com/EBchecked/topic>

- (28) E.Müller RBatGSG. Economic analysis of bleeding and thromboembolic sequelae after heart valve replacement (GELIA 7). European Heart Journal Supplements (2001) 2008;65-69.
- (29) Eitz T, Schenk S, Fritzsche D et al. International normalized ratio self-management lowers the risk of thromboembolic events after prosthetic heart valve replacement. Ann Thorac Surg 2008; 85(3):949-954.
- (30) Fitzmaurice DA, Gardiner C, Kitchen S et al. An evidence-based review and guidelines for patient self-testing and management of oral anticoagulation. Br J Haematol 2005; 131(2):156-165.
- (31) Fritzsche D, Eitz T, Grimmig O et al. [Home monitoring of patients after prosthetic valve replacement-a new method of early detection of valve dysfunction]. Z Kardiol 2004; 93(9):664-670.
- (32) Garcia-Alamino JM, Ward AM, Alonso-Coello P, Perera R, Bankhead C, Fitzmaurice D, Heneghan CJ. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Apr 14; (4).
- (33) Gohlke-Barwolf C. Aktuelle Empfehlungen zur Thrombembolieprophylaxe bei Herzklappenerkrankungen. Z Kardiol 2008; 90(6):112-117.
- (34) Gott VL, Alejo DE, Cameron DE. Mechanical heart valves: 50 years of evolution. Ann Thorac Surg 2003; 76(6):S2230-S2239.
- (35) Hasenkam JM, Kimose HH, Knudsen L et al. Self management of oral anticoagulant therapy after heart valve replacement. Eur J Cardiothorac Surg 1997; 11(5):935-942.
- (36) Havrda DE, Hawk TL, Marvin CM. Accuracy and precision of the CoaguChek S versus laboratory INRs in a clinic. Ann Pharmacother 2002; 36(5):769-775.
- (37) Helft G, Blacher J. [Self-monitoring of oral coagulation: for which patients?]. Presse Med 2008; 37(6 Pt 2):1069-1072.

(38) Hemmer WB, Doss M, Hannekum A et al. Leaflet escape in a TEKNA and an original duromedics bileaflet valve. *Ann Thorac Surg* 2000; 69(3):942-944.

(39) Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino JM et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006; 367(9508):404-411.

(40) Henrich DP, Fritschi J, Muller PR et al. INR comparison between the CoaguChek S and a standard laboratory method among patients with self-management of oral anticoagulation. *Thromb Res* 2007; 119(4):489-495.

(41) Hirsh J, Fuster V, Ansell J et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(9):1633-1652.

(42) Horstkotte D BROHSHLJZHR. Zunehmende Akzeptanz der Internationalen Normalisierten Ratio (INR) als Überwachungsparameter der oralen Antikoagulantientherapie in Deutschland. *ZKardiol* 1998; 87(10):837-843.

(43) Horstkotte D, Piper C. Improvement of oral anticoagulation therapy by INR self-management. *J Heart Valve Dis* 2004; 13(3):335-338.

(44) Jackson CM WG. Scientific and standardization committee communication: a reference system approach to future standardization of laboratory tests for hemostasis. *ISTH Website* 2001 . 1-1-2001.

(45) Kapiotis S, Quehenberger P, Speiser W. Evaluation of the new method Coaguchek for the determination of prothrombin time from capillary blood: comparison with Thrombotest on KC-1. *Thromb Res* 1995; 77(6):563-567.

(46) Khan TI, Kamali F, Kesteven P et al. The value of education and self-monitoring in the management of warfarin therapy in older patients with unstable control of anticoagulation. *Br J Haematol* 2004; 126(4):557-564.

(47) Rainer Klinke, Hans-Christian Pape, Stefan Silbernagl (Hrsg.): *Physiologie*. 5. Auflage. Georg Thieme Verlag, 2005 S.447

(48) Koertke H KR. International normalized ratio self-management after mechanical heart valve replacement: is an early start advantageous? *Ann Thorac Surg* 2001; 72 (1):44-8.

(49) Koertke H, Minami K, Bairaktaris A et al. INR self-management following mechanical heart valve replacement. *J Thromb Thrombolysis* 2000; 9 Suppl 1:S41-S45.

(50) Koertke H, Minami K, Boethig D et al. INR self-management permits lower anticoagulation levels after mechanical heart valve replacement. *Circulation* 2003; 108 Suppl 1:II75-II78.

(51) Koertke H, Zittermann A, Wagner O et al. Self-management of oral anticoagulation therapy improves long-term survival in patients with mechanical heart valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2007; 83(1):24-29.

(52) Kortke H, Korfer R. International normalized ratio self-management after mechanical heart valve replacement: is an early start advantageous? *Ann Thorac Surg* 2001; 72(1):44-48.

(53) Kulik A, Bedard P, Lam BK et al. Mechanical versus bioprosthetic valve replacement in middle-aged patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30(3):485-491.

(54) Kulinna W, Ney D, Wenzel T et al. The effect of self-monitoring the INR on quality of anticoagulation and quality of life. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25(1):123-126.

(55) Lefrak EA SA. Cardiac valve prostheses. New York: PrenticeHall, 1979

(56) Lund O, Nielsen SL, Arildsen H et al. [St Jude's bi-leaflet aortic valve prosthesis throughout two decades. Quality profile and risk factors]. *Ugeskr Laeger* 2001; 164(1):55-60.

(57) Mastroroberto P, Chello M, Bevacqua E et al. Duromedics original prosthesis: what do we really know about diagnosis and mechanism of leaflet escape? *Can J Cardiol* 2000; 16(10):1269-1272.

(58) Matchar DB, Jacobson A, Dolor R, Edson R, Uyeda L, Phibbs CS, Vertrees JE, Shih MC, Holodniy M, Lavori P; THINRS Executive Committee and Site Investigators. Effect of home testing of international normalized ratio on clinical events. *N Engl J Med.* 2010 Oct 21; 363(17):1608-20.

(59) Meijer P, Kluft C, Poller L et al. A national field study of quality assessment of CoaguChek point-of-care testing prothrombin time monitors. *Am J Clin Pathol* 2006; 126(5):756-761.

(60) Milano A, Bortolotti U, Mazzucco A et al. Extended survival after mitral valve replacement with a Gott-Daggett prosthesis. *Am J Cardiol* 1984; 54(8):1147.

(61) Moll S, Dietz RQ-Wul. Quick-Wert und INR. *Deutsches Ärzteblatt* 1999; 96(45):(A-2902 / B-2466 / C-2310).

(62) Morse D SRFJ. Cardiac valve identification atlas andguide. 1985.[Guide to prosthetic heart valves], 247-346. 2008.New York: Springer-Verlag. Ref

(63) Russmann S, Gohlke-Barwolf C, Jahnchen E et al. Age-dependent differences in the anticoagulant effect of phenprocoumon in patients after heart valve surgery. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52(1):31-35.

(64) Salem DN, Stein PD, Al Ahmad A et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease--native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl):457S-482S.

(65) Samsa GP, Matchar DB. Relationship between test frequency and outcomes of anticoagulation: a literature review and commentary with implications for the design of randomized trials of patient self-management. *J Thromb Thrombolysis* 2000; 9(3):283-292.

(66) Sawicki PT. A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation: a randomized controlled trial. Working Group for the Study of Patient Self-Management of Oral Anticoagulation. *JAMA* 1999; 281(2):145-150.

(67) Schoen FJ. Pathology of heart valve substitution with mechanical and tissue prostheses. In: Philadelphia (PA): Churchill Livingstone. Silver MD GASFe, editor. 2001 , 629-677. 2008. *Cardiovascular pathology*.

(68) Schwarz UI, Stein CM. Genetic determinants of dose and clinical outcomes in patients receiving oral anticoagulants. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80(1):7-12.

(69) Siebenhofer A, Berghold A, Sawicki PT. Systematic review of studies of self-management of oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 2004; 91(2):225-232.

(70) Smith RE. The INR: a perspective. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23(6):547-549.

(71) Taborski U, Wittstamm FJ, Bernardo A. Cost-effectiveness of self-managed anticoagulant therapy in Germany. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25(1):103-107.

(72) van Walraven C, Jennings A, Oake N et al. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. *Chest* 2006; 129(5):1155-1166.

(73) Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1996; 335(6):407-416.

(74) Yoganathan AP, Reamer HH, Corcoran WH et al. The Starr-Edwards aortic ball valve: flow characteristics, thrombus formation, and tissue overgrowth. *Artif Organs* 1981; 5(1):6-17.

