

**Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. B. Reichart**

Blutgerinnungsmanagement nach mechanischem Herzklappenersatz

**Vergleich des Patienten-Selbstmanagements mit der
konventionellen Gerinnungsbestimmung und
Gerinnungseinstellung durch den Hausarzt**

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

**vorgelegt von
Christian Maegerlein
aus München**

2009

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

Berichterstellerin:

Frau Prof. Dr. med. S. Däbritz

Mitberichtersteller:

Herr Prof. Dr. med. Armin J. Reininger

Herr Priv. Doz. Dr. med. Dominik Irnich

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:

Herr Dr. med. H. Mair

Dekan:

Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung:

19.02.2009

Meinen Eltern

Dr. Eckart und Antje Maegerlein

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
2	Aktueller Stand des Wissens	7
2.1	Überblick über die wichtigsten mechanischen Herzklappen	7
2.1.1	Kugelprothese nach Starr-Edwards	8
2.1.2	Kippscheibenprothese nach Björk-Shiley	9
2.1.3	Doppelflügelklappen	10
2.2	Hämostaseologie	12
2.2.1	Geschichte der Hämostaseologie	12
2.2.2	Das plasmatische Gerinnungssystem	13
2.2.3	Cumarinderivate zur oralen Antikoagulation	17
2.3	Fortschritte der Antikoagulantientherapie	18
2.3.1	Einführung der internationalen normalisierten Ratio (INR)	18
2.3.2	Konzept der risikoadjustierten, prothesenspezifischen Antikoagulation	20
2.3.2.1	Patientenbezogene Risikofaktoren	20
2.3.2.2	Prothesenbezogene Risikofaktoren	21
2.3.3	Therapeutische Empfehlungen und Richtlinien zur oralen Antikoagulation	21
2.3.3.1	Empfohlener therapeutischer Zielbereich	22
2.3.3.2	Ideales Messintervall des Gerinnungswertes	23
2.3.3.3	Interaktionen und Beeinflussung der Wirksamkeit der Vitamin-K-Antagonisten	24
2.3.4	Stellenwert des Selbstmanagements der oralen Antikoagulation	26
2.3.4.1	Indikationen für das PSM und Auswahl geeigneter Patienten	27
2.3.4.2	Patientenschulung	29
2.3.4.3	Kosteneffektivität und Kostenübernahme	31
2.3.5	Ausblick: Faktor-Xa und IIa Antagonisten	32
2.4	Komplikationen nach Herzklappenersatz	32
3	Fragestellung	37
4	Material und Methoden	38
4.1	Patienten	38
4.1.1	Einschlußkriterien	38
4.1.2	Studiengruppen	38
4.1.3	Beobachtungszeitraum	39
4.2	Datenerhebung	41
4.2.1	Datenerhebung mittels Fragebogen	41
4.2.2	Telefonische Befragung	44
4.2.3	Anfragen an die Hausärzte	44
4.2.4	Recherche über Krankenkassen und Einwohnermeldeämter	44
4.2.5	Recherche im Zentralarchiv des Klinikums Großhadern	45
4.3	Statistische Auswertung der erhobenen Daten	45
4.3.1	Demographische Daten	46
4.3.1.1	Geschlechtsverteilung	46
4.3.1.2	Altersverteilung	47
4.3.1.3	Schulabschluß	47
4.3.2	Art des Klappenersatzes	49
4.3.3	Zusätzliche thrombembolische Risikofaktoren	51

4.4	Die portablen Koagulometer zur Bestimmung des INR-Wertes	53
4.4.1	KC 1A-Monitor®	53
4.4.2	Biotrack 512® (CoaguChek Plus®).....	54
4.4.3	CoaguChek®, CoaguChek S® und CoaguChek XS®	54
5	Ergebnisse	57
5.1	Gerinnungsmanagement	57
5.1.1	Verwendete Antikoagulantien	57
5.1.2	INR- oder Quickwert als Bezugssystem	57
5.1.3	Häufigkeit der Gerinnungsbestimmung	59
5.1.4	Spezielles Management der Selbstbestimmer.....	59
5.1.4.1	Selbstbestimmung der Dosierung	59
5.1.4.2	Schulungseinrichtungen	60
5.1.4.3	Dauer der Schulung und Nachschulungen	61
5.1.4.4	Laborkontrollen.....	62
5.1.5	Gerinnungswerte	62
5.1.5.1	Beobachtungszeitraum Gerinnungswerte.....	62
5.1.5.2	Gerinnungswerte im individuellen therapeutischen Bereich	62
5.1.5.3	INR-Werte zwischen 2,0 und 4,5 bei Patienten mit reinem Aortenklappenersatz	64
5.1.5.4	INR-Werte zwischen 2,5 und 4,5 bei Patienten mit Mitralklappenersatz	65
5.1.5.5	Entgleiste Gerinnungswerte	66
5.2	Komplikationen	69
5.2.1	Überleben der Studienteilnehmer	69
5.2.1.1	Überlebenskurve nach Kaplan-Meier	69
5.2.1.2	Todesursachen.....	70
5.2.2	Blutungskomplikationen.....	71
5.2.2.1	Blutungskomplikationen insgesamt	71
5.2.2.2	Notwendigkeit für ambulante oder stationäre Behandlung aufgrund einer Blutung	73
5.2.2.3	Leichte Blutungskomplikationen (Grad-1 Blutungen).....	73
	Mittelschwere Blutungskomplikationen (Grad-2 Blutungen)	74
5.2.2.4	74
5.2.2.5	Schwere Blutungskomplikationen (Grad-3 Blutungen)	74
5.2.2.6	Inzidenz von Grad-2 und Grad-3 Blutungskomplikationen pro Patientenjahr	75
5.2.2.7	Folgeschäden von Blutungskomplikationen	75
5.2.3	Thrombembolische Komplikationen.....	76
5.2.3.1	Thrombembolische Komplikationen insgesamt	76
5.2.3.2	Notwendigkeit für ambulante oder stationäre Behandlung aufgrund eines thrombembolischen Ereignisses	76
5.2.3.3	Leichte thrombembolische Komplikationen (Grad-1 Ereignisse) ..	77
5.2.3.4	Mittelschwere thrombembolische Komplikationen (Grad-2 Ereignisse)	77
5.2.3.5	Schwere thrombembolische Komplikationen (Grad-3 Komplikationen).....	78
5.2.3.6	Inzidenz von Grad-2 und Grad-3 thrombembolischen Ereignissen	78
5.2.3.7	Betroffene Organe schwerer thrombembolischer Ereignisse	79
5.2.3.8	Folgeschäden	80
5.3	Lebensqualität	81

Inhaltsverzeichnis

5.3.1	Zufriedenheit mit dem Gerinnungsmanagement.....	81
5.3.2	Aktuelles Befinden.....	81
6	Diskussion.....	83
7	Zusammenfassung	90
8	Danksagung	93
9	Anhang	94
9.1	Patientenfragebogen	94
9.2	Ärztefragebogen	100
10	Literaturverzeichnis	101

Abkürzungsverzeichnis

1. AKE	Aortenklappenersatz
2. CPM	konventionelles Patienten-Management
3. ISI	International Sensivity Index
4. LTI	low temperature isotropic
5. MKE	Mitralklappenersatz
6. NS	nicht signifikant ($p \geq 0,05$)
7. OAT	orale Antikoagulationstherapie mit Vitamin-K-Antagonisten
8. PIVKA	Proteins Induced by Vitamin K Absence
9. PL	Phospholipid
10. ppy	pro Patientenjahr (engl. per patient year)
11. PSM	Patienten-Selbst-Management
12. PST	Patienten-Selbst-Testung
13. s	Standartabweichung
14. SJM	St. Jude Medical Standard
15. TPZ	Thromboplastinzeit, Quickwert
16. TTR	Time in Target Range
17. vWF	von-Willebrand-Faktor

1 Einleitung

Die steigende Lebenserwartung der Bevölkerung in den industrialisierten Ländern und die erweiterten Kapazitäten herzchirurgischer Einrichtungen haben in den vergangenen Jahren dazu geführt, dass immer mehr Patienten eine Herzklappenoperation bekommen haben. So wurden beispielsweise im Jahr 1997 (dieses Jahr liegt im Beobachtungszeitraum der vorliegenden Arbeit) in Deutschland über 14.000 Operationen durchgeführt, bei denen eine oder mehrere Herzklappen ersetzt wurden. In Europa fanden insgesamt über 64.000 Herzklappenoperationen statt. Von diesen Patienten erhielten zwei Drittel künstliche Herzklappenprothesen; die Anderen bekamen eine Bioprothese implantiert (148).

Während der Einsatz einer Bioklappe keine lebenslange Antikoagulation erfordert, ist mit der Entscheidung für eine mechanische Herzklappe unweigerlich die Notwendigkeit zur lebenslangen Antikoagulation verbunden (163). Trotz der Fortschritte in der Entwicklung der mechanischen Herzklappenprothesen ist es bislang nicht gelungen, eine mechanische Prothese zu entwickeln, die eine so geringe Thrombogenität aufweist, dass sich eine Thrombembolieprophylaxe mit Marcumar® erübrigen würde. Das Risiko eines technischen Defektes der Klappe ist dagegen heute zu vernachlässigen. Relevante Komplikationen ergeben sich im Langzeitverlauf vielmehr aus der exakten Einstellung der Gerinnungshemmung (39). Eine zu starke Hemmung des Gerinnungssystems durch Antikoagulantien vom Typ der Vitamin-K-Antagonisten beinhaltet die Gefahr von Blutungskomplikationen, eine unzureichende Antikoagulation kann zu einem thrombembolischen Ereignis führen. Es gilt also, die Blutgerinnung im für den Patienten individuell ermittelten Zielbereich möglichst konstant zu halten. Diese Gratwanderung stellt im postoperativen Langzeitverlauf eine Herausforderung für den Patienten und die behandelnden Ärzte dar. Als Maß für den Grad der Antikoagulation dient entweder der seit 1935 verwendete Quick-Wert oder die sogenannte INR, die internationale, normalisierte Ratio.

Um sicherzustellen, dass sich die Antikoagulation des Patienten im therapeutischen Bereich befindet, sind regelmäßige Kontrollmessungen nötig. Seit dem Beginn der 1990er Jahre hat sich mehr und mehr ein Verfahren etabliert, das die Patienten von regelmäßigen Arztbesuchen und venösen Blutabnahmen unabhängig macht. Die

Patienten bestimmen ihren INR-Wert selbständig mit einem tragbaren Messgerät. Hierzu genügt ein kleiner, kapillär gewonnener Blutstropfen, den man mit Hilfe einer dünnen Stechhilfe gewinnt. Das Vorgehen ist vergleichbar mit der Blutzuckermessung bei Diabetikern und liefert zuverlässig richtige Werte (115).

In der hier vorliegenden Dissertation wurde untersucht, welches Verfahren im Langzeitverlauf zu besseren Ergebnissen führt. Als Kriterien zählten vor allem die Güte der Gerinnungseinstellung, das Auftreten von Komplikationen sowie die Zufriedenheit der Patienten. Insbesondere Letzteres wurde in früheren Studien häufig vernachlässigt. Die Abbildung 1 unten zeigt einen der Studienteilnehmer, der seinen Gerinnungswert gerade in der Wüste Nevadas misst. Die größere Unabhängigkeit von medizinischen Einrichtungen kann bei Patienten nach mechanischem Herzklappenersatz auch zu einer verbesserten Lebensqualität führen.



Abbildung 1: Studienteilnehmer bei der INR-Messung mit dem CoaguChek®-Gerät der Firma Roche in der Wüste Nevadas

In letzter Konsequenz ging es darum, zu prüfen, welches Verfahren Patienten nach mechanischem Herzklappenersatz empfohlen werden kann. Angesichts der großen Anzahl von Patienten mit mechanischem Herzklappenersatz hat diese Fragestellung große klinische Bedeutung.

2 Aktueller Stand des Wissens

Die Bildung von Blutgerinnseln auf der Herzklappe oder in unmittelbarer Nähe derselben beeinträchtigt die Funktion der Klappe und ihre Lebensdauer stark. Neben der Klappenoberfläche aus „blutkompatiblen“ Materialien wie pyrolytischem LTI-Kohlenstoff (low temperature isotropic = LTI) (118) ist die Optimierung der Hämodynamik, also der Flusseigenschaften von entscheidender Bedeutung, um die Bildung von Thromben und die sich daraus ergebenden nachteiligen Effekte zu reduzieren (156, 158).

Anhand der folgenden Ausführungen wird ein Überblick gegeben, wie sich die Klappenprothesen im Laufe der Zeit verändert und verbessert haben.

2.1 Überblick über die wichtigsten mechanischen Herzklappen

Im Jahre 1952 implantierte Dr. Charles Hufnagel, Professor für experimentelle Chirurgie am Georgetown Medical Center in Washington DC die erste Herzklappe bei einem Menschen (71). Es handelte sich um eine Kugelprothese, die er in die Aorta descendens implantierte. Die folgende Abbildung 2 zeigt ein Bild dieser Klappe.



Abbildung 2: Hufnagels erste Kugelprothese

Über 200 dieser Klappen wurden bei Patienten mit Aorteninsuffizienz in die Aorta descendens implantiert (51).

2.1.1 Kugelprothese nach Starr-Edwards

Den Weg in die eigentliche Klappenchirurgie ebnete die Einführung der Herz-Lungen-Maschine. Ein völliges Stilllegen des Herzens wurde routinemäßig möglich. Der große Durchbruch in der Klappenchirurgie erfolgte knapp 10 Jahre nach Einführung der Hufnagel-Klappe: Der Ingenieur M. Lowell Edwards präsentierte dem jungen Herzchirurgen Albert Starr seine Vision einer neuen Herzklappe. Das Konzept war denkbar einfach. Es basierte auf einem Flaschenstöpsel-Design aus dem Jahre 1858. Ein Silikonball bewegt sich in einem Metallkäfig. In der Auswurfphase des Herzens kann das Blut die Klappe passieren während der Ball den Ausflusstrakt in der Füllungsphase verschließt (siehe Abbildung 3). Das Konzept der Starr-Edward-Klappe war geboren. Im Jahr 1960 wurde einem 52-jährigen Mann mit kalzifizierter Mitralstenose eine Kugelprothese dieses Typs implantiert. Der Patient lebte mit dieser Klappe gut bis er 10 Jahre nach der Operation bei einem Unfall ums Leben kam (138).

1961 wurde die erste Starr-Edwards-Klappe in Aortenposition implantiert. Sie läutete die 1000er-Serie ein, bei der in den folgenden Jahren einige Verbesserungen nötig wurden. Der Silikonball der frühen Modelle neigte dazu, Lipide zu absorbieren. Dies wirkte sich negativ auf die Materialeigenschaften aus und führte zu Verformungen der Kugel. Daraufhin verwendete man bei der 1250er Klappe erstmals eine hohle Metallkugel, bei der dieses Problem nicht auftrat. Dies hatte nun aber zur Folge, dass die Klappe wesentlich lauter war. Um dieses Problem zu beseitigen überzog man die Streben der Klappe 1967 mit einem Stoff, der jedoch von der Metallkugel beschädigt wurde. 1972 ließ man dann bei der 2400er Klappe die Stoffbeschichtung wieder weg. 1980 wurde dieser Klappentyp von der 1260er Klappe abgelöst. Hierbei handelte es sich um das Design einer sehr frühen Starr-Edwards-Klappe aus dem Jahre 1968, bei der ein Silikonball Verwendung fand, der durch Hitze gehärtet wurde. Somit tauchten die Materialprobleme der ersten Silikonkugeln nicht auf. Diese Klappe findet noch heute in Aortenposition Verwendung (51, 142).

Die Starr-Edwards-Klappen in Mitralposition entwickelten sich ähnlich. Die Klappe mit der Bezeichnung SE6120, die 1966 auf den Markt kam, wird auch heute noch produziert. Seit der Einführung des speziellen Härtingsverfahrens des Silikonballs in den späten 1960er Jahren wurden über 250.000 Starr-Edwards-Klappen, praktisch ohne Prothesendysfunktion, implantiert. Dies zeigt die enorme Zuverlässigkeit der

Starr-Edwards-Klappe. Auf Grund der geringeren Kosten wird sie heute vor allem noch in der dritten Welt eingesetzt (113).



Abbildung 3: Kugelprothese nach Starr-Edwards

2.1.2 Kippscheibenprothese nach Björk-Shiley

In den späten 1960er Jahren begannen Viking Björk und Donald Shiley ihre gemeinsame Arbeit an einer Kippscheibenprothese. Das Funktionsprinzip bestand nun in einer beweglich gelagerten Scheibe. Von der sogenannten flat-disc Björk-Shiley-Klappe wurden weltweit knapp 300.000 Stück zwischen 1969 und 1986 implantiert (22). Ab 1975 wurde dann ein modifizierter hämodynamisch besserer convex-konkaver Typ implantiert, bei dem jedoch Materialbrüche auftraten. Betroffen waren die Ausflusstreben der Klappen (150). Während beim Bruch einer Björk-Shiley-Klappe in Mitralposition noch eine Überlebenschance des Patienten bei sofortiger Notoperation von etwa 50% besteht, ist ein Klappenbruch in Aortenposition fast immer letal aufgrund der folgenden massiven Aorteninsuffizienz (109). Wegen dieses Problems wurde die Produktion der Björk-Shiley-Klappen 1986 eingestellt und schon produzierte aber noch nicht implantierte Klappen wurden zurückgerufen (51). Zum Teil wurde Patienten mit einem solchen Klappenmodell (konvex-konkav) prophylaktisch eine andere Herzklappe implantiert (132, 141).



Abbildung 4: Björk-Shiley flat-disc Kipp Scheibenprothese

2.1.3 Doppelflügelklappen

Von 1963 bis 1966 war die erste Doppelflügelklappe (Gott-Daggett-Doppelflügelklappe) auf dem Markt. Sie wurde bei etwa 500 Patienten in Mitral- und Aortenposition implantiert. Das Ziel war, eine flachere Klappe als die damals erhältlichen Kugelprothesen zu entwickeln. Diese Klappe erwies sich als sehr haltbar (52, 100). Aufgrund schlechter hämodynamischer Eigenschaften (Stase) (126) im Bereich der mittigen Strebe, an der die beiden Klappenflügel befestigt sind (siehe Abbildung 5), wurde diese Klappe jedoch 1966 vom Markt genommen (51). 1968 kam die Kalke-Lillehei auf den Markt. Als Vorbild dienten indische Flutschleusen, die der Entwickler Bhagabant Kalke aus seiner Heimat kannte. Diese Schleusen schützten die Küsten bei Flut während bei sinkenden Pegelständen das Wasser ungehindert abfließen konnte (51). Doch auch von diesem Klappentyp wurden aufgrund erheblicher Probleme nur wenige Exemplare produziert. (51). 1977 kam dann die St. Jude Medical (SJM) Herzklappe auf den Markt. Die Oberfläche ist aus pyrolytischem Kohlenstoff. Diese Klappe hat eine enorme Erfolgsgeschichte als weltweit am häufigsten eingesetzte mechanische Herzklappe aufzuweisen. Sie wurde seit ihrer Entwicklung nur geringfügig modifiziert und erwies sich über die Jahre als sehr zuverlässig und hämodynamisch günstig. Sie ist der Gold-Standard der Doppelflügelklappe (51).

1986 wurde die Carbomedicsprothese von Jack Bokros entwickelt. Sie wird ebenfalls aus pyrolytischem Kohlenstoff hergestellt. Ihr Design ähnelt der St. Jude Medical. Auch sie arbeitet äußerst zuverlässig und wird häufig implantiert. (1, 2, 51).

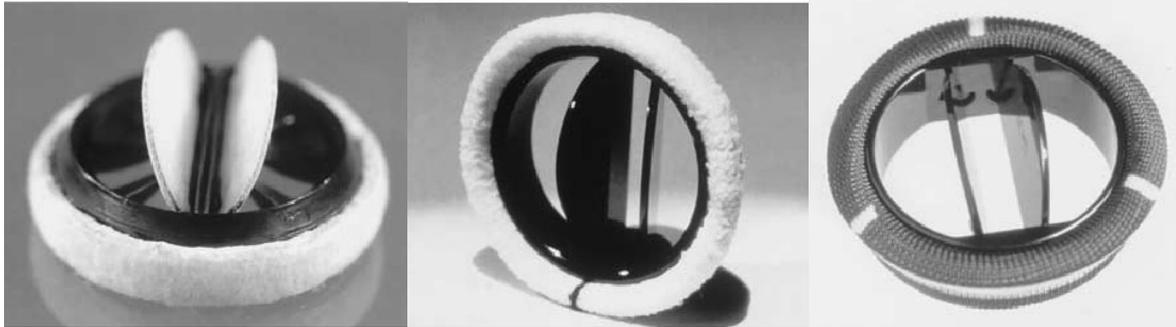


Abbildung 5: links: Gott-Daggett, mitte: St. Jude Medical, rechts: Carbomedics

2.2 Hämostaseologie

2.2.1 Geschichte der Hämostaseologie

Bereits Mitte des 19. Jahrhunderts erkannte Virchow wesentliche Aspekte der Blutgerinnung (152). Er publizierte, dass sowohl die Blutströmung als auch das Gefäßsystem an der Regulation und Dysregulation des Hämostasesystems beteiligt sind. Die heute noch bekannte und gültige Virchow' Trias besagt, dass für die Entstehung eines Blutgerinnsels drei Faktoren von wesentlicher Bedeutung sind: Die Veränderung des Gefäßendothels, die Veränderung des Blutstromes (lokale Stase, Wirbelbildung) und die Veränderung in der Zusammensetzung des Blutes selbst (152).

Der Begriff Hämostaseologie ist auf Rudolf Marx zurückzuführen. 1953 verstand Marx darunter die „Lehre vom Stehen und Steckenbleiben des Blutes“ (97). Seine Erkenntnisse bauten auf den wissenschaftlichen Veröffentlichungen von Alexander Schmidt aus dem Jahr 1892 und Paul Morawitz aus dem Jahr 1905 auf.

Schmidt hatte erkannt, dass Thrombin in einer Vorstufe im zirkulierenden Blut vorliegt und die Verwandlung von Fibrinogen in Fibrin bewirkt (129). Morawitz stellte die Theorie auf, dass Gewebethromboplastin für die Überführung von Prothrombin in Thrombin verantwortlich ist und in der Folge die Gerinnung des Fibrinogens bewirkt (102).

Die Tatsache, dass Gewebsthromboplastin eine sehr reaktive Substanz ist, die Blut in Sekunden zum Gerinnen bringt, wurde 1935 von Armand Quick praktisch nutzbar gemacht. Er entwickelte einen Test, mit dem die Prothrombinzeit bestimmt werden kann (117).

Der sogenannte „Quick-Wert“ wird folgendermaßen bestimmt: Es wird hierbei die Zeit ab Zugabe von Gewebsthromboplastin und Kalzium zum Zitratplasma bis zum Auftreten einer Fibrinbildung gemessen. Hierbei werden vor allem die Faktoren II, VII und X erfasst (12). Als Wert erhält man anschließend entweder die Zeit in Sekunden oder einen Prozentwert, der den Anteil vom Normwert angibt (155).

In den 1960er Jahren wurde eine große Anzahl unterschiedlicher Gerinnungsfaktoren entdeckt (133). Diese Gerinnungsfaktoren werden heute mit

römischen Ziffern beschrieben. Des Weiteren erkannte man eine Art Zweiteilung des Gerinnungssystems. MacFarlane sowie Davie und Ratnoff konzipierten die noch heute geltende extrinsische und intrinsische Gerinnungskaskade (37, 96).

2.2.2 Das plasmatische Gerinnungssystem

Die im Blutplasma befindlichen Gerinnungsfaktoren sind Glykoproteine, die als Enzyme oder Kofaktoren wirken. Mit Ausnahme der als Kofaktoren wirkenden Faktoren V und VIII sowie des Fibrinogens (Faktor I) handelt es sich bei den Gerinnungsfaktoren um sogenannte Serinproteasen. Das sind Proteasen, bei denen sich Serin im aktiven Zentrum befindet. Wie die folgende Tabelle 1 verdeutlicht, sind die Plasmakonzentrationen der meisten Gerinnungsfaktoren gering. Fibrinogen hingegen liegt mit 200 bis 450 mg/dl in einem höheren Konzentrationsbereich und trägt zur Viskosität des Blutplasmas bei. Fibrinogen zählt zu den sogenannten Akut-Phase-Proteinen, da seine Konzentration bei akuten Erkrankungen stark ansteigen kann (79).

	Faktor	Molekular- gewicht	Plasma- konzentration (mg/dl)	Biol. Halbwertszeit (h)	Synthese Vitamin-K- abhängig
I	Fibrinogen	341 000	200-450	110-112	-
II	Prothrombin	72 000	5-10	41-72	+
III	Gewebs-thromboplastin				
V	Proaccelerin	300 000		12-15	-
VII	Proconvertin	45 000	0,1	2-5	+
VIII	Antihämophiles Globulin A	2-10 ⁶	0,5-1	10-18	-
IX	Antihämophiles Globulin B, Christmas-Faktor	57 000	0,5-0,7	18-30	+
X	Stuart-Prower-Faktor	54 000		20-42	+
XI	Plasma-Thromboplastin- Antecedent	124 000	0,6	10-20	-
XII	Hagemann-Faktor	80 000	1,5-4,7	50-70	-
XIII	Fibrinstabilisieren-der Faktor	340 000	1,0-4,0	100-120	-

Tabelle 1: Übersicht über die Gerinnungsfaktoren (79)

Die Synthese der Gerinnungsfaktoren erfolgt vorwiegend in der Leber. Eine Ausnahme stellt der großmolekulare Anteil des Faktors VIII (von-Willebrand-Faktor [vWF]) dar. Dieser wird ubiquitär in den Gefäßendothelien gebildet. Der vWF unterliegt der Regulation durch ein autosomales Gen. Er ist für die Adhäsion der Blutplättchen an defektem Endothel verantwortlich. Außerdem bewirkt der vWF die ristocetininduzierte Plättchenaggregation (166).

Der kleinemolekulare Anteil des Faktors VIII (Faktor VIIIc) enthält die Gerinnungsaktivität. Seine Synthese wird durch ein X-chromosomales Gen reguliert. Bei der Hämophilie A ist die Synthese des Faktors VIIIc vermindert (32).

Einige Gerinnungsfaktoren, nämlich die Faktoren des Prothrombinkomplexes (II, VII, IX und X) benötigen für ihre Synthese in der Leberzelle Vitamin-K (79).

Man unterscheidet einen endogenen Gerinnungsablauf (intrinsisches System) und einen exogenen Weg (extrinsisches System). In vivo bestehen zahlreiche Querverbindungen, die eine scharfe Trennung der beiden Systeme unmöglich machen (101).

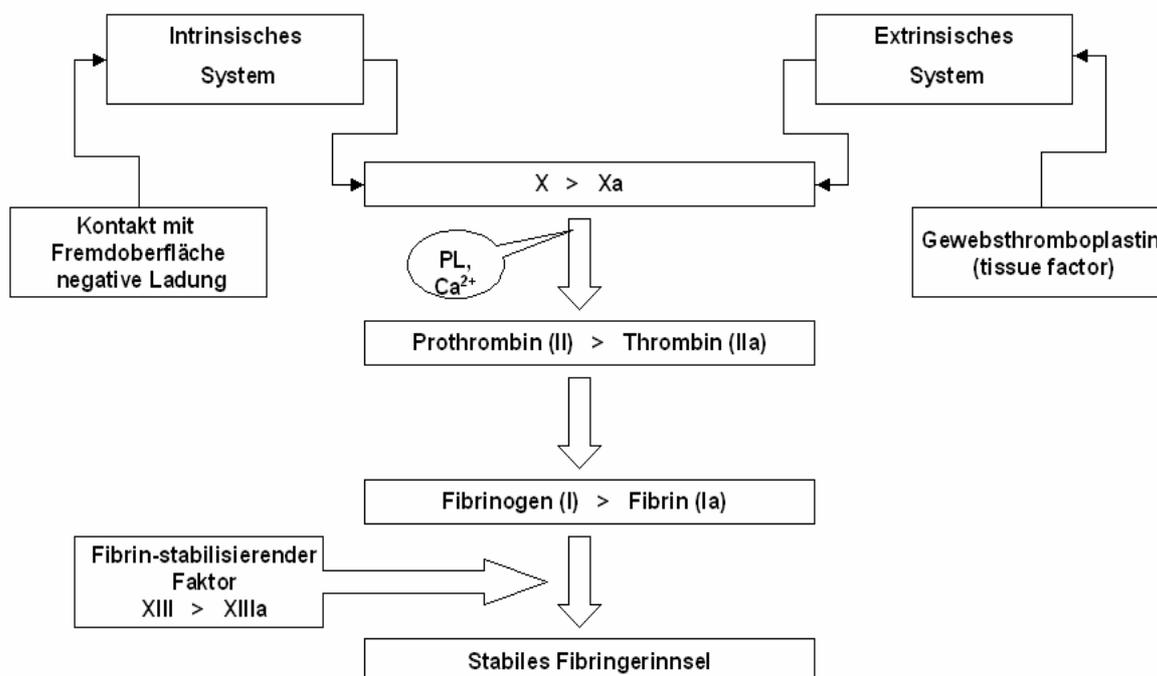


Abbildung 6: Das plasmatische Gerinnungssystem (101)

Im extrinsischen System wird der Faktor VII durch das Einwirken von Gewebsthromboplastin aktiviert. Der aktivierte Faktor VII (VIIa) bewirkt gemeinsam mit Phospholipid (PL) und Kalzium die Aktivierung von Faktor X in Xa. Der Faktor Xa wiederum überführt in Gegenwart von Faktor V und Kalzium und PL Prothrombin (Faktor II) in Thrombin (Faktor IIa). Durch das Thrombin werden aus dem Fibrinogen Fibrinopeptide abgespalten. Es entsteht Fibrin, das zunächst noch im Plasma gelöst ist. Der Fibrin-stabilisierende Faktor (XIIIa) bewirkt dann die Umwandlung in ein stabiles unlösliches Fibringerinnsel.

Das intrinsische System wird an Fremdoberflächen, z.B. an defekten Gefäßstrukturen gestartet. Es kommt hierbei zur Aktivierung des Faktors XII. Dieser nimmt eine Schlüsselrolle ein, weil er durch die Aktivierung von Präkallikrein und Plasminogen die Interaktion mit dem Kininsystem und dem Fibrinolyse-System ermöglicht. Es folgt die Aktivierung der Faktoren XI und IX. Der Faktor IXa aktiviert in Gegenwart von Faktor VIII, Kalzium und PL den Faktor X. Es folgt die gemeinsame Endstrecke des extrinsischen und intrinsischen Systems, die zum Entstehen eines stabilen Fibringerinnsels führt (79).

2.2.3 Cumarinderivate zur oralen Antikoagulation

1924 beschrieb Schofield eine hämorrhagische Diathese bei kanadischen Rindern, die nach dem Verzehr von verdorbenem Süßklee auftrat (131). Als Ursache für diese Süßklee-Erkrankung („sweet clover disease“) wurde 1939 ein Abbauprodukt von 4-Hydroxycumarin identifiziert, das Dicumarol (93).

Diese Substanz und ihre Derivate werden heute als orale Antikoagulantien in der Langzeitbehandlung von Patienten, die ein erhöhtes thrombembolisches Risiko tragen, eingesetzt.

Die Cumarinderivate wirken als indirekte Antikoagulantien. Ihr Wirkmechanismus besteht in einem Vitamin-K-Antagonismus. Sie hemmen die Epoxydreduktase im sogenannten Vitamin-K-Zyklus und damit die Synthese der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X. Dabei entstehen fehlgebildete Faktoren (PIVKA's = Proteins Induced by Vitamin K Absence). Diesen PIVKA's fehlt die Kalziumbindungsfähigkeit der normal synthetisierten Faktoren und damit die Funktionstüchtigkeit in der Gerinnungskaskade.

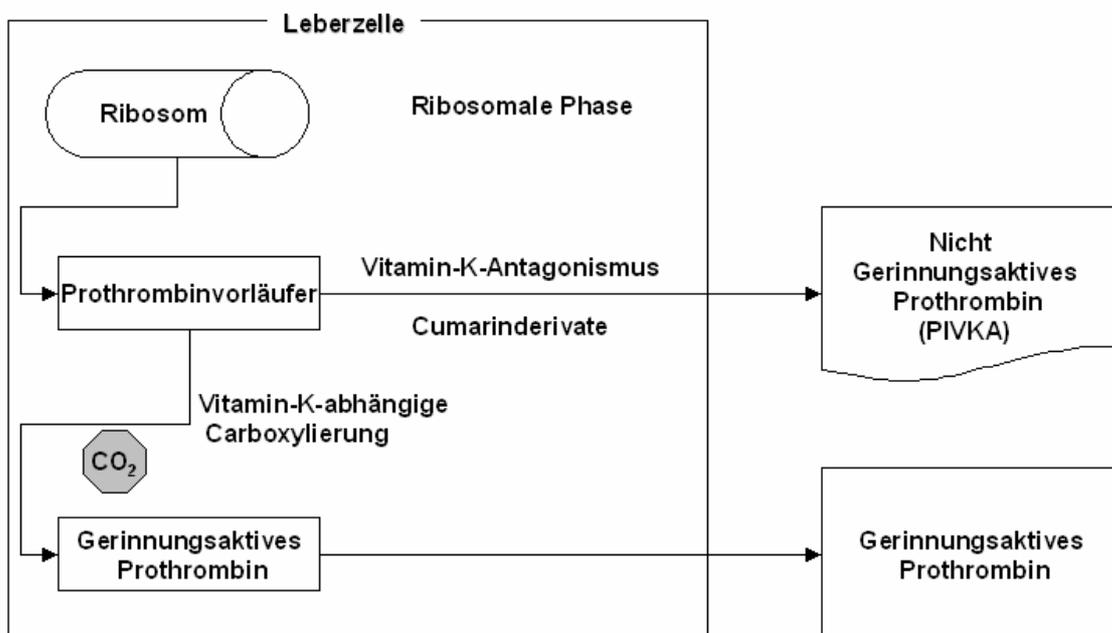


Abbildung 7: Effekt der Cumarinderivate auf die Synthese des Prothrombins (79)

In Nordamerika, Skandinavien und Großbritannien wird vorwiegend Warfarin (Coumadin®) als Vitamin-K-Antagonist verwendet, während Phenprocoumon (Marcumar®) in Kontinentaleuropa üblich ist (65).

Während der prinzipielle Wirkmechanismus beider Präparate identisch ist, unterscheiden sie sich in der Pharmakokinetik deutlich. Siehe hierzu Tabelle 2:

Parameter	Warfarin	Phenprocoumon
Erhaltungsdosis (mg/Tag)	1,5-12(4, 33)	0,75-9(60)
Verteilungsvolumen (L/kg)	0,08-0,12(64)	0,11-0,14(60)
Proteinbindung	>99%(33, 38)	>99%(38, 60)
Plasmakonzentration (µmol/L)	1,5-8(33)	1,5-15(114, 144)
Halbwertszeit (h)	S-Enantiomer: 24-33(78) R-Enantiomer: 35-58(78)	S-Enantiomer: 110-130(74) R-Enantiomer: 110-125(74)
Plasma-clearance (L/h)	S-Enantiomer: 0,10-1,0(33) R-Enantiomer: 0,07-0,5(33)	S-Enantiomer: 0,045-0,055(74) R-Enantiomer: 0,055-0,08(74)

Tabelle 2: Pharmakokinetische Parameter der Vitamin-K-Antagonisten

2.3 Fortschritte der Antikoagulantientherapie

In den letzten zehn bis fünfzehn Jahren, dem Beobachtungszeitraum dieser Studie, sind große Fortschritte auf dem Gebiet der Antikoagulantientherapie gemacht worden. Dazu gehören folgende Entwicklungen:

2.3.1 Einführung der internationalen normalisierten Ratio (INR)

Die Einführung der internationalen normalisierten Ratio (INR) für die Messung der Antikoagulation ermöglicht heute eine standardisierte Festlegung des

therapeutischen Zielbereichs. Die INR ist im Gegensatz zum Quick-Wert unabhängig vom jeweiligen Labor (110, 137, 160).

Die Schwierigkeit der Vergleichbarkeit von Quick-Werten unterschiedlicher Labore ergibt sich aus folgendem Sachverhalt: Dem Zitratplasma wird ein Gewebsthromboplastin zugegeben. Diese Thromboplastine sind Gewebeextrakte, die aus einem Protein- und einem Lipidanteil bestehen. Ihre Gewinnung erfolgt aus unterschiedlichen Organen (z.B. Gehirn, Plazenta, Lunge) verschiedener Spezies (z.B. Kaninchen, Mensch, Rind). Aus diesem Grund sind die Thromboplastine auch von unterschiedlicher Empfindlichkeit bezüglich der Aktivität der Faktoren II, VII und X. Die Konsequenz ist, dass Quick-Werte, die mit unterschiedlichen Thromboplastinreagenzien bestimmt wurden, untereinander nicht, beziehungsweise nur eingeschränkt vergleichbar sind (11, 110, 137).

Um die ermittelten Gerinnungswerte also untereinander vergleichen zu können und Therapieempfehlungen herausgeben zu können, wurde die Standardisierung der Thromboplastine erforderlich. 1976 wurde von der WHO ein Referenzthromboplastin eingeführt, das dann 1983 von einem neuen primären und drei sekundären Referenzthromboplastinen ersetzt wurde (160).

An diesen Referenzthromboplastinen mit einem ISI-Wert (=International Sensivity Index) von 1 wird das jeweilig verwendete Thromboplastin kalibriert (160). Der ISI-Wert eines Thromboplastins ist reagenzien- und geräteabhängig. Er wird vom Hersteller angegeben und muss gegebenenfalls noch für das eigene Bestimmungsgerät im Labor erarbeitet werden. Dieser Index wird in die Errechnung der Gerinnungszeit mit eingerechnet. Hierzu wurde von der WHO 1983 die sog. INR=International Normalized Ratio einbezogen (160). Sie errechnet sich wie folgt:

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{TPZ des Patienten - Plasmas in Sekunden}}{\text{TPZ des Normal - Plasmapools in Sekunden}} \right)^{\text{ISI}}$$

Die INR ist also ein verlässlicher Parameter für die Antikoagulation, der unabhängig von der Empfindlichkeit des verwendeten Thromboplastins ist. Durch die Einführung der INR wurde es erstmals möglich, Vergleichsstudien über die Qualität der Antikoagulation durchzuführen (50).

2.3.2 Konzept der risikoadjustierten, prothesenspezifischen Antikoagulation

Es wurde ein Konzept der risikoadjustierten, prothesenspezifischen Antikoagulation entwickelt. Dieses Konzept berücksichtigt, dass die Höhe des individuellen Thrombembolierisikos von unterschiedlichen Faktoren abhängt. Daraus leitet sich sowohl die Indikationsstellung zur Antikoagulation als auch der Zielwert der individuellen Gerinnungshemmung ab (28, 50).

Man unterscheidet auf der einen Seite patientenbezogene Risikofaktoren und auf der anderen Seite prothesenbezogene Risikofaktoren.

2.3.2.1 Patientenbezogene Risikofaktoren

Das Thrombembolierisiko wird besonders erhöht durch Risikofaktoren wie Rauchen, Bluthochdruck, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie. Bei höherem Alter, Vorhofflimmern, niedrigem Herzminutenvolumen und bei Herzinsuffizienz steigt die Häufigkeit systemischer Embolien. Ältere Patienten mit Mitralklappenstenose haben selbst bei Sinusrhythmus eine erhöhte Inzidenz systemischer Embolien.

Auch die Einnahme anderer Medikamente hat Einfluss auf die Antikoagulation. Gerade bei Verordnung neuer Medikamente ist immer auch eine engere Gerinnungskontrolle zu empfehlen (73)

In einer Studie von Russmann et. al. wurden Untersuchungen angestellt zur Risikoreduktion bei Antikoagulation im Alter (119). Zusammenfassend kam man in der Arbeit zu dem Schluss, dass ältere Patienten im Vergleich mit jüngeren eine um etwa 30% erniedrigte Dosis des verwendeten Vitamin-K-Antagonisten Warfarin benötigen um den gleichen INR-Zielwert zu erreichen. Als Ursache hierfür werden vor allem pharmakokinetische Gründe genannt. Diese Erkenntnis ist natürlich besonders im Hinblick auf das oftmals fortgeschrittene Alter der Klappenpatienten von enormer klinischer Relevanz. (119). Auch Störungen wie Faktor-II- und Faktor-V-Mutationen sowie maligne Erkrankungen erhöhen das Thrombembolierisiko. Auch Art und Schweregrad einer Klappenläsion sowie der Grad der linksventrikulären Funktionsstörung beeinflussen das Thrombembolierisiko (10, 50).

2.3.2.2 Prothesenbezogene Risikofaktoren

Unter den prothesenbezogenen Risikofaktoren hat der Prothesentyp eine große Bedeutung. Die Kugelprothesen der älteren Generation haben ein höheres Thrombembolierisiko als die Doppelflügel- und Kippscheibenprothesen (139). Des Weiteren ist die Position der Klappe von Bedeutung: Von mechanischen Klappen in Mitralposition geht generell ein höheres Risiko aus als von Klappen in Aortenposition (28, 139).

Wichtig in diesem Zusammenhang ist der Begriff der Kavitation (lat. *cavitare* „aushöhlen“). Hierunter wird die Bildung und Auflösung von Hohlräumen in Flüssigkeiten durch Druckschwankungen verstanden (55). Man unterscheidet zwei Grenzfälle, zwischen denen es viele Übergangsformen gibt. Bei der Dampfkavitation oder harten Kavitation enthalten die Hohlräume hauptsächlich Dampf der umgebenden Flüssigkeit. Solche Hohlräume fallen unter Einwirkung des äußeren Drucks per Blasenimplosion zusammen. Bei der weichen bzw. Gaskavitation treten in der Flüssigkeit gelöste Gase in die Kavitation ein und dämpfen oder verhindern deren Kollaps (108). Das Prinzip der Kavitation wirkt sich besonders bei Klappen in Mitralposition aus weil mechanische Klappen ursprünglich für die Aortenposition konstruiert wurden. Aufgrund des größeren Klappendurchmessers in Mitralposition besteht ein höheres Kavitationspotential. Kavitation bedingt Veränderungen an der Oberfläche der mechanischen Klappe (92, 135) Die Folge sind größere thrombembolische Risiken (53-55).

Zudem sind die häufigere Koinzidenz mit Vorhofflimmern, linksatrialer Vergrößerung und möglicherweise auch durch rheumatisches Fieber entstandene Endokardschäden von Bedeutung (68, 69). Mit zunehmender Zahl von ersetzten Klappen steigt das Thrombembolierisiko ebenfalls an (139).

2.3.3 Therapeutische Empfehlungen und Richtlinien zur oralen Antikoagulation

Prospektive, randomisierte Studien geben heute Leitlinien, welche INR-Zielwerte anzustreben sind (3, 85). Es besteht Konsens darüber, dass Patienten mit unterschiedlichem Risiko für thrombembolische Ereignisse auch verschieden antikoaguliert werden müssen. Dennoch bestehen Unterschiede in den

Empfehlungen der unterschiedlichen Fachgesellschaften. Die American Heart Association (AHA) hat abweichende Empfehlungen (24) von beispielsweise der British Society of Haematology (50).

2.3.3.1 Empfohlener therapeutischer Zielbereich

Die derzeit gültigen Empfehlungen des *American College of Chest Physicians (ACCP)* für die orale Antikoagulationstherapie nach Herzklappenersatz wurden in der 7. Konsensuskonferenz für antithrombotische Therapie festgelegt (122). Es wurde besonderer Wert auf evidenz-basierte Erkenntnisse gelegt. Bei Betrachtung der Tabelle 3 wird deutlich, dass individuelle Risikofaktoren eine große Rolle spielen.

Mechanische Klappe	+ Risikofaktoren	Empfohlene Antikoagulation
Nur Aortenklappenersatz (Klappe der 2. Generation), normaler linker Vorhof und Sinusrhythmus	-	INR 2,5 [2,0-3,0]
Nur Mitralklappenersatz: (Klappe der 2. Generation)	-	INR 3,0 [2,5-3,5]
Nur Aortenklappenersatz (Klappe der 2. Generation)	+ Vorhofflimmern + akutes Koronarsyndrom	INR 3,0 [2,5-3,5]
Aortenklappenersatz (Kippscheibenprothese) oder Mitralklappenersatz (Doppelflügel oder Kippscheibe)	+ Vorhofflimmern + akutes Koronarsyndrom	INR 2,5 [2,0-3,0] + 80-100mg ASS
Aortenklappenersatz oder Mitralklappenersatz (alle Kugelklappen und Kippscheibenklappen)	+ Vorhofflimmern + thrombembolisches Risiko + rezidiv. Thrombembolien	INR 3,0 [2,5-3,5] + 80-100mg ASS oder INR 3,5 [3,0-4,0]

Tabelle 3: Intensität der Antikoagulation in Abhängigkeit vom Klappentyp und den Risikofaktoren (122)

Verschiedene Faktoren ziehen ein höheres thrombembolisches Risiko nach sich. Diese Faktoren sind Herzklappen der 1. Generation, Vorhofflimmern, rezidivierende Thrombembolien und ein akutes Koronarsyndrom in der Anamnese (122).

Die 2003 veröffentlichte ESCAT-II-Studie kommt zu dem Ergebnis, dass ein breiter therapeutischer Bereich und hohe INR-Werte als Risikofaktoren für Blutungsereignisse angesehen werden müssen (85). In der Studie bestimmten alle Patienten ihre Gerinnungswerte selbst mit dem CoaguChek-Gerät (85), einem Gerät zur Selbstbestimmung der Antikoagulation. Patienten der low-dose Gruppe mit Klappenersatz in Aortenposition wurden auf INR 1,8 bis 2,8 eingestellt, Patienten mit Mitralklappenersatz in der low-dose Gruppe auf INR 2,5 bis 3,5. Die Vergleichsgruppe sollte sich an einen INR-Bereich von 2,5 bis 4,5 halten, unabhängig von der Position der mechanischen Klappe. Während früher ein therapeutischer Bereich von INR 2,5 bis 4,5 als risikoarm für sowohl hämorrhagische als auch thrombembolische Komplikationen galt, wurde in ESCAT-II gezeigt, dass die Blutungskomplikationen bei Einhaltung eines engeren und niedrigeren therapeutischen Bereiches signifikant gesenkt werden können und zwar ohne eine Erhöhung der thrombembolischen Komplikationen (85).

2.3.3.2 Ideales Messintervall des Gerinnungswertes

Es konnte gezeigt werden, dass die Zeit, in der sich der Patient im therapeutischen Zielbereich befindet (auch TTR = time in target range genannt) wichtig ist, um die Komplikationsrate niedrig zu halten (123). Des Weiteren scheint mit steigender Anzahl von Testungen pro Zeitintervall die TTR zu steigen (123). Bei Patienten, die ihren Gerinnungswert häufiger bestimmen, liegen signifikant mehr Werte im therapeutischen Bereich (157). Das lässt darauf schließen, dass häufigere INR - Bestimmungen zu empfehlen sind. Nach Gohlke-Baerwolf sollten Testintervalle von zwei Wochen nicht unterschritten werden (50). Dieses Intervall wird bei Patienten, die am Patienten-Selbst-Management (PSM) teilnehmen meist unterschritten. Üblicherweise messen diese Patienten den INR-Wert einmal pro Woche (Patienten dieser Studie). In ESCAT-I bestimmen nach einem Jahr die Selbstbestimmer ihre INR-Werte 4-mal häufiger und nach zwei Jahren sogar 6-mal häufiger als konventionell kontrollierte Patienten (86).

Eine Qualitätsüberwachung durch einen entsprechend ausgebildeten Arzt ist jedoch zusätzlich wichtig (106).

2.3.3.3 Interaktionen und Beeinflussung der Wirksamkeit der Vitamin-K-Antagonisten

Aufgrund der Vitamin-K-antagonistischen Wirkweise der Cumarinderivate kann die orale Zufuhr von Vitamin-K die Antikoagulation beeinflussen (42). Die Wirkung des Marcumar kann so verringert werden (42). Früher wurde den Patienten daher empfohlen, die Zufuhr gewisser Vitamin-K-haltiger Nahrungsmittel wie Kohl und Salat zu beschränken, um keine ungewollte Reduktion der Wirkung der Antikoagulantien hervorzurufen. Diese Diätrestriktionen gelten heute nicht mehr. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) empfiehlt auch antikoagulierten Patienten eine ausgewogene Ernährung, die täglich etwa gleiche Anteile unterschiedlicher Nahrungsmittel enthalten soll. Dies trägt zu einer besseren Lebensqualität bei und fördert den allgemeinen Gesundheitszustand. Das wirkt sich wiederum positiv auf die Qualität der Antikoagulation aus. Neuere Untersuchungen weisen zudem darauf hin, dass selbst größere Mengen an Vitamin-K-reichen Lebensmitteln den INR-Wert nur unwesentlich beeinflussen (50, 140).

Cumarine sind prinzipiell anfällig gegenüber Interferenzen mit anderen Arzneimitteln (14).

Bei Patienten mit intaktem Gastrointestinaltrakt ist die Absorption nahezu vollständig (48). Beeinflusst wird die Absorption z.B. durch Medikamente wie Colestyramin und Antazida sowie durch hepato-biliäre Erkrankungen (48).

Die Plasmaeiweißbindung der Vitamin-K-Antagonisten ist sehr hoch (ca. 99%, vorwiegend an Albumin gebunden) (47). Daher kann bereits eine geringe Verdrängung aus der Proteinbindung durch andere Medikamente zu einem erheblichen Anstieg der gerinnungshemmenden, freien Konzentration führen (59). Hierfür können v.a. Medikamente wie Phenylbutazon, Phenytoin, Sulfonamide und Sulfonylharnstoffe ursächlich sein (59).

Der hepatische Metabolismus der oralen Antikoagulantien wird durch Enzyminduktion, z.B. durch Barbiturate oder Rifampicin (35), beschleunigt oder durch Hemmung der Biotransformation, z.B. durch Phenytoin, Metronidazol oder

Cotrimoxazol, gehemmt (59). Verantwortlich für den Metabolismus sind Subtypen des Cytochrom P450 (v.a. CYP 2C9, CYP 3A4) (59, 147).

2.3.4 Stellenwert des Selbstmanagements der oralen Antikoagulation

Es konnte nachgewiesen werden, dass Patienten, deren INR-Werte konstant im individuellen Zielbereich gehalten werden können, weniger blutungs- und thrombembolie-assoziierte Komplikationen erleiden (86). Um auftretende Schwankungen der INR- bzw. Quick-Werte möglichst gering zu halten und rasch auf entgleiste Werte reagieren zu können, ist eine engmaschige Überwachung erforderlich. Im Rahmen dieser Studie zeigte sich, dass besonders für aktive Menschen, die nach der Klappenoperation oft einen Zuwachs an körperlicher Leistungsfähigkeit verspüren, die regelmäßigen Arztbesuche zur Blutentnahme zur lästigen Pflicht werden können. Urlaube stellen ebenfalls häufig ein Problem dar, da es im Ausland schwieriger ist, Gerinnungswerte zu bestimmen.

Die Gefahr besteht dann bei sinkender Compliance des Patienten darin, dass die Messintervalle zunehmend länger werden und es zu stärkeren Entgleisungen, die erst spät bemerkt werden, kommen kann. Dem Patienten muss daher die Notwendigkeit einer engen Überwachung eindringlich vermittelt werden.

Eine Alternative zur Bestimmung des Gerinnungswertes durch das Labor des Hausarztes stellt die Selbstmessung durch den Patienten dar. Vergleichbar mit der Blutzuckermessung des Diabetikers kann der Patient bei den Geräten der neueren Generationen (CoaguChek® Roche Diagnostics AG, Rotkreuz, Schweiz) auf einfachste Weise mit kapillär entnommenem Blut seinen INR-Wert bestimmen. Doch kann nicht nur der Gerinnungswert gemessen werden, sondern der Patient kann gegebenenfalls auch selbst die Dosis seines Gerinnungshemmers an veränderte INR-Werte anpassen. Deshalb spricht man auch häufig vom Gerinnungsselbstmanagement bzw. Patienten-Selbstmanagement (PSM).

Eine andere Möglichkeit stellt die Patienten-Selbsttestung (PST) dar. Dabei bestimmt der Patient zwar seinen INR-Wert, die Dosis des Antikoagulans wird jedoch vom Arzt festgelegt. In Deutschland (20) und auch in vorliegender Arbeit wird bevorzugt das PSM angewandt.

Zusätzlich besteht noch die Möglichkeit, dass Dritte, wie z.B. Familienangehörige für den Patienten Messung oder Dosisanpassung übernehmen können weil der Patient aus gesundheitlichen oder sonstigen Gründen dazu nicht in der Lage ist. Bei Kindern ist es üblich, dass die Eltern das PSM übernehmen (98).

Mitte der 80er Jahre wurden die ersten Geräte zur selbständigen Quickwertbestimmung auf den Markt gebracht (95). Seit dieser Zeit wurde viel Entwicklungsarbeit geleistet, um Bedienung und Genauigkeit der Geräte zu verbessern (9, 62, 75).

Es konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden, dass das Selbstmanagement der oralen Antikoagulation sicher und dem konventionellen Verfahren teilweise sogar überlegen ist. Für den Patienten kann sich eine verbesserte Prognose und ein Gewinn an Lebensqualität ergeben (8, 19, 40, 46, 67, 85, 99, 125, 130).

Wichtig für den Erfolg ist aber die gute Compliance des Patienten. Dem Patienten muss klar sein, dass ihm eine große Verantwortung übertragen wird.

Ähnlich wie die CoaguChek®-Geräte für die Selbstbestimmung des INR-Wertes dienen, gibt es Geräte, die das Klappengeräusch der mechanischen Klappe auswerten können und somit der Früherkennung einer Prothesenmalfunktion dienen sollen (ThromboCheck®, Ogham Diagnostics GmbH, Münster, Deutschland). Diese Geräte werden ebenfalls durch den Patienten selbst bedient. Für den Fall einer abnormen Geräuschmessung ist eine sofortige Vorstellung beim Spezialisten anzuraten (18, 43-45).

2.3.4.1 Indikationen für das PSM und Auswahl geeigneter Patienten

Das PSM kommt vor allem für dauerhaft antikoagulierte Patienten in Frage. Nur bei langzeitantikoagulierten Patienten übernehmen die Krankenkassen derzeit die Kosten (17, 20). Zu den möglichen Anwendungsgebieten des Selbstmanagements zählen daher neben dem mechanischen Herzklappenersatz auch chronisches Vorhofflimmern, Thrombophilie, rezidivierende Bein- und Beckenvenenthrombosen, Lungenembolien sowie die stark eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion. Auch bei schlechten Venenverhältnissen und stark schwankenden Gerinnungswerten ist das PSM zu empfehlen (20), ebenso bei Kindern (121).

Über die Effektivität des Selbstmanagements bei Patienten, die nur vorübergehend einer Antikoagulationstherapie bedürfen, liegen noch keine Daten vor.

Für das PSM kommen im Prinzip alle Patienten in Frage, die motiviert sind, Eigenverantwortung bezüglich ihrer Gerinnungseinstellung zu übernehmen. Sie

sollten über ausreichende manuelle Geschicklichkeit und Sehkraft verfügen oder eine betreuende Person zur Hilfe haben. In letzterem Fall wird die helfende Person geschult. Eine Altersbeschränkung besteht bei ausreichenden Fähigkeiten nicht (21, 80), allerdings konnte gezeigt werden, dass ältere Patienten (über 59 Jahre) signifikant mehr Zeit benötigen, um die theoretischen Grundlagen des Selbstmanagements zu erfassen (103).

Natürlich müssen die Patienten über eine ausreichende intellektuelle und sprachliche Auffassungsgabe zum Verständnis der Grundlagen der Antikoagulantien verfügen. Wichtig ist der weitere Kontakt mit dem betreuenden Arzt. Meist ist dies der Hausarzt oder der niedergelassene Kardiologe. Es sollten in regelmäßigen Abständen Kontrollmessungen durch den Arzt vorgenommen werden. Das Intervall dieser Messungen hängt von unterschiedlichen Faktoren wie der Compliance des Patienten, der Stabilität der Antikoagulation und der Sicherheit im Umgang mit der Selbstbestimmung ab. Das PSM kann nur funktionieren, wenn der betreuende Arzt dieses auch unterstützt. Der Arzt muss auch die ärztliche Verordnung für das Gerinnungsmessgerät ausstellen (17).

2.3.4.2 Patientenschulung

Jeder Patient, der das PSM durchführen möchte, muss gemäß der Heil- und Hilfsmittelrichtlinien an einer Schulung teilnehmen (17). Hierbei lernen die Patienten wichtige theoretische und praktische Grundlagen zur oralen Antikoagulation.

Eine Vielzahl von Schulungszentren kommt für die Patienten in Frage. Eine gute Schulung ist die Voraussetzung für die erfolgreiche und risikoarme Durchführung des Selbstmanagements durch den Patienten (145).

Bereits 1992 wurden an der Ludwig-Maximilians-Universität München (Dr. H. Mair, Herzchirurgie) Patienten in der Handhabung des Biotrack® (Fa. Boehringer-Mannheim) und später des CoaguChek® (Fa. Roche Diagnostics) geschult. Die Patienten wurden in klinische Studien aufgenommen, um Aussagen über Komplikationen und Zufriedenheit im Langzeitverlauf machen zu können. Auf Grund der langen Beobachtungszeit hebt sich diese Studie von den bisher veröffentlichten Arbeiten ab.

Der Schulungskurs besteht aus drei Unterrichtseinheiten von jeweils 90 bis 120 Minuten Dauer. Idealerweise liegt die Gruppengröße bei 3 bis 6 Patienten (20, 124). Die folgende Tabelle 4 zeigt, welche Inhalte in der Schulung zu behandeln sind.

I. Unterrichtseinheit	II. Unterrichtseinheit	III. Unterrichtseinheit
Allgemeines über die Gerinnung	Wiederholung der I. Unterrichtseinheit	Wiederholung der II. Unterrichtseinheit
Wie gerinnt das Blut?	Besprechen der protokollierten Messwerte	Besprechen der protokollierten Messwerte
Wie kann die Gerinnbarkeit gemessen werden?	Überprüfung der Selbstmessung, Parallelbestimmung	Überprüfung der Selbstmessung, Parallelbestimmung
Was ist der INR-Wert?	Wirkung und Nebenwirkungen der Antikoagulantien	Wiederholung, Übung der Fallbeispiele
Warum ist eine Herabsetzung der Blutgerinnung nötig?	Der INR-Wert außerhalb des therapeutischen Bereichs	Gewolltes, selbständige Erhöhen und Senken des INR-Wertes
Es gibt unterschiedliche therapeutische Zielbereiche	<u>Zu hohe INR-Werte:</u> Warnzeichen einer Blutung	Krankheiten und Krankenhausaufenthalte
Gefahren bei entgleisten Gerinnungsersten	Was tun bei einer Blutung?	Alkohol, Sport und Arbeit
Gute Einstellung kann Komplikationen vermeiden	Medikamente mit Einfluss auf den INR-Wert	Urlaub und Reisen
INR-Selbstmessung	Dosisreduktion, Fallbeispiele	
Prinzip der INR-Messung	<u>Zu niedrige INR-Werte:</u> Klinik bei Thrombose, Embolie	
Das Gerät	Was tun bei einer Thrombose?	
Selbstmessung des INR-Wertes	Wirkweise und Anwendung von Heparin	
Der INR- und der Quick-Wert	Nahrungsmittel mit Einfluss auf den INR-Wert	
Protokollieren der Messwerte	Durchfall, Erbrechen	
	Dosiserhöhung, Fallbeispiele	

Tabelle 4: Inhalte des Schulungs- und Behandlungsprogramms für Patienten mit oraler Gerinnungshemmung (20, 124)

2.3.4.3 Kosteneffektivität und Kostenübernahme

Mit dem PSM können auf Dauer Kosten eingespart werden. Zwar liegen die Kosten zu Beginn höher als beim konventionellen Vorgehen, da die Anschaffung des Gerätes und die Schulung nötig sind, jedoch spart das Gerinnungsselbstmanagement auf längere Sicht durchaus Geld. Dies ergibt sich zum einen aus den geringeren Laborkosten, zum anderen aus der nachgewiesenen Reduktion von Komplikationen (89, 90, 143).

Die gesetzlichen Krankenkassen übernehmen gemäß der Heil- und Hilfsmittelrichtlinien die Kosten für das Gerät und für das nötige Verbrauchsmaterial (17). Es müssen allerdings folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

- Es muss die Indikation zur oralen Dauerantikoagulation gegeben sein.
- Es muss eine Bescheinigung über die erfolgreiche Teilnahme an einer Schulung vorliegen.
- Es muss eine ärztliche Verordnung für das Gerinnungsmessgerät vorliegen.

2.3.5 Ausblick: Faktor-Xa und IIa Antagonisten

In den letzten Jahren wurden selektive Inhibitoren der Gerinnungsfaktoren Xa und IIa entwickelt (57, 58, 70) . Eine wichtige Substanz ist der Faktor-Xa-Inhibitor Fondaparinux (15). Dieses Pentasaccharid wurde bereits vor einigen Jahren zur Prävention und Therapie venöser Thromboembolien zugelassen (25, 26, 49, 134, 154) und steht mittlerweile auch für den Einsatz beim akuten Koronarsyndrom zur Verfügung (13, 161). Trotz einiger Fortschritte hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit bleibt jedoch bei diesem Antikoagulans der Nachteil der parenteralen Anwendung bestehen (25, 49, 154). Erste Studien am Tiermodell wurden bereits zur Anwendung bei mechanischem Herzklappenersatz veröffentlicht (127, 128).

Von besonderem Interesse ist der oral verfügbare Faktor-X-Inhibitor Rivaroxaban (104, 112) und der Thrombininhibitor Dabigatran (162) - zwei nach den bisherigen klinischen Studienergebnissen außerordentlich vielversprechende Optionen zur Gerinnungshemmung (162).

Studien zur Anwendung bei Patientin mit mechanischem Herzklappenersatz stehen hier noch aus.

2.4 Komplikationen nach Herzklappenersatz

Patienten haben ein erhöhtes Risiko, an bestimmten Erkrankungen bzw. Komplikationen zu leiden, wenn sie eine mechanische Herzklappe haben. Vesey et. al. gehen von Komplikationsraten bedingt durch den mechanischen Herzklappenersatz selbst von 2 bis 3% pro Patientenjahr aus (151). Die wichtigsten prothesenbezogenen Risiken stellen thromboembolische Ereignisse, passungenaue Prothesen, Klappendysfunktionen, Endokarditis und klappenbedingte Hämolyse dar (151).

Eine besonders gefährliche Komplikation ist die Endokarditis (146, 153). Selbst bei adäquater Therapie liegt die Letalität bei diesen Patienten zwischen 50 und 80% (151). Besonders bei Auftreten von paravalvulären Abszessen und Zerstörungen des Klappenringes ist die Prognose schlecht (56). Aus diesem Grund ist es wichtig, dass

die Patienten bei anderen operativen Eingriffen eine Endokarditisprophylaxe erhalten. Regelmäßige echokardiographische Kontrolluntersuchungen sind ebenfalls eine wichtige Maßnahme, um Komplikationen bereits frühzeitig erkennen zu können und so die Prognose für den Patienten zu verbessern (151).

Da mechanische Herzklappen prinzipiell thrombogen sind (164), besteht Konsens darüber, dass eine lebenslange orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten nötig ist (122).

Forschungsergebnisse von Daebritz et. al. beschreiben allerdings die Möglichkeit, unter Verwendung eines neuen flexiblen, synthetischen Materials (Polycarbonat Urethan) auf die orale Antikoagulation nach mechanischem Herzklappenersatz eventuell ganz verzichten zu können (36, 120).

Es wurde gezeigt, dass Patienten ohne Einnahme entsprechender Antikoagulantien erhöhte thrombembolische Komplikationsraten und höhere Mortalitätsraten aufweisen (5). Die bloße Einnahme von Thrombozytenfunktionsinhibitoren wie ASS oder Clopidogrel ist unzureichend (31). Von oralen Antikoagulantien geht jedoch eine erhöhte Blutungsgefahr aus (63).

Zu berücksichtigen ist bei der Antikoagulation, dass das thromboembolische Risiko nach MKE höher ist als nach AKE (2, 63). (Siehe hierzu Kapitel 2.3.2.2).

Die folgende Abbildung 8 veranschaulicht das rapide Ansteigen des Komplikationsrisikos wenn die Werte außerhalb des therapeutischen Bereiches liegen.

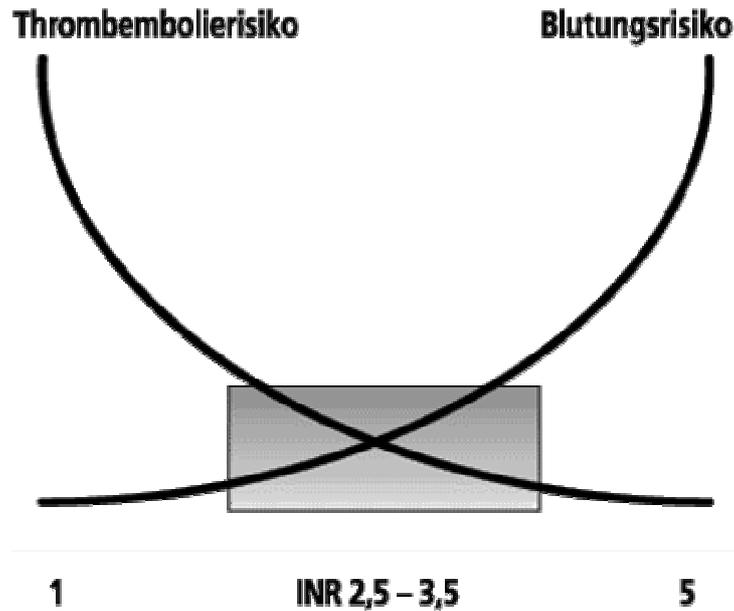


Abbildung 8: Beziehung zwischen Thromboembolie- und Blutungsrisiko in Abhängigkeit vom INR-Wert (28)

Thromboembolien und antikoagulantienassoziierte Blutungen sind für etwa 75% aller Komplikationen nach Herzklappenersatz verantwortlich (39). Die gute Gerinnungseinstellung ist also von größter Bedeutung für eine gute Langzeitprognose der Patienten.

Die Schwierigkeit der Vergleichbarkeit von Komplikationsraten, die in unterschiedlichen Studien beschrieben werden, gründen sich auf folgende Ursachen (72):

- Unterschiedliche Definitionen, was man unter schwerer, mittel-schwerer und leichter Komplikation (Blutung oder Thromboembolie) versteht
- Ungleiche Altersverteilung
- Komorbiditäten
- Verschiedene Indikationen für die OAT

Eine große Metaanalyse mit über 3000 Teilnehmern, die 25 Studien zusammenfasste, hatte ergeben, dass tödliche, schwere bzw. leichte Blutungen mit einer Häufigkeit von 0,6%, 3,0% bzw. 9,6% pro Patientenjahr unter Warfarintherapie

auftraten. Die hierbei ausgewerteten Studien stammen aus dem Zeitraum von 1960 bis 1991 und beinhalten Patienten, die dem konventionellen Management unterzogen wurden. Die Indikation für die orale Antikoagulation beinhaltete u.a. Vorhofflimmern, tiefe Beinvenenthrombose und mechanischen Herzklappenersatz (91). Eine Multicenterstudie von Fihn et. al. an 928 Patienten unter Cumarintherapie lieferte ähnliche Ergebnisse. In dieser Studie waren ebenfalls Patienten mit den unterschiedlichsten Indikationen für eine Warfarintherapie eingeschlossen. Lebensbedrohliche Blutungen traten bei 1% und schwere Blutungen bei 12% pro Patientenjahr auf. Lebensbedrohliche Thrombembolien traten in 1% pro Patientenjahr und schwere thrombembolische Ereignisse in 5,9% pro Patientenjahr auf (41).

Bei beiden Studien kam man zu dem Ergebnis, dass die Blutungsgefahr zu Beginn der Therapie am größten ist.

Laut Hylek (72) treten intrakranielle Blutungen in 0,1 bis 0,9 % der Fälle pro Patientenjahr ein. Er benennt als Risikofaktoren für intrakranielle Blutungen zu hohe INR-Werte, fortgeschrittenes Alter, zerebrovaskuläre Erkrankungen und Bluthochdruck (72).

Körtke et. al. veröffentlichten in ESCAT-I Komplikationsraten nach mechanischem Herzklappenersatz unter oraler Antikoagulationstherapie (84).

Die Studienpopulation setzte sich zu 74,5% aus Patienten mit Aortenklappenersatz, 18,5% Mitralklappenersatz und 7% Mehrfachklappenersatz zusammen. Die Gesamtpopulation wurde in die Gruppen *Patientenselbstmanagement* und *konventionelles Management* unterteilt (84).

Sowohl Blutungsereignisse (1,7% vs. 2,6% pro Patientenjahr) als auch thromboembolische Ereignisse (1,2% vs. 2,1% pro Patientenjahr) traten in der Gruppe der Selbstbestimmer seltener auf als in der konventionellen Gruppe. Diese Unterschiede fielen für sich genommen jedoch nicht statistisch signifikant aus (84).

Einen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,04$) konnte die Studie hingegen bezüglich schwerer Blutungs- und thromboembolischer Komplikationen zu Gunsten des PSM nachweisen (84).

ESCAT-II schloß nur PSM-Patienten ein. Klappentyp waren SJM oder Medtronic Hall. Verglichen wurde eine Low-Dose-Gruppe (INR 1,8-2,8 für Aortenklappenersatz; INR 2,5-3,5 für Mitralklappenersatz) mit einer konventionellen Gruppe (INR 2,5-4,5 für alle Klappen). Während die Thromboembolierate in beiden Gruppen bei 0,21% ppy lag, unterschied sich die Blutungsrate mit 0,56% ppy in der Low-Dose-Gruppe von der konventionellen Gruppe mit 0,91% ppy ($p=0,27$).

3 Fragestellung

Vorliegende Studie greift auf einen Beobachtungszeitraum bis 15 Jahre zurück. Dadurch unterscheidet sie sich von den meisten vorangegangenen Studien. Eine Klärung folgender Fragen wurde angestrebt:

Haben Patienten, die ihre Antikoagulation nach mechanischem Herzklappenersatz selbst bestimmen Jahre nach der Operation weniger Komplikationen als Patienten mit konventioneller Betreuung?

In welcher Gruppe treten mehr Komplikationen auf?

In welcher Gruppe sind die Patienten mit dem jeweiligen Verfahren zufriedener?

Wie verhält es sich mit der Lebensqualität in beiden Gruppen?

Weitere Fragen waren:

Wie häufig werden die Gerinnungswerte bestimmt?

Liegen beim PSM mehr Werte im therapeutischen Bereich als bei Fremdbestimmung?

Ist die Letalität bei den Patienten mit PSM geringer?

Spielt der Bildungsgrad der Patienten eine Rolle?

Welche Gruppe arbeitet zum größeren Teil mit dem INR-Wert, welche mit dem Quick-Wert?

4 Material und Methoden

4.1 Patienten

4.1.1 Einschlußkriterien

Es wurden alle Patienten in die Studie eingeschlossen, denen im Zeitraum vom 01.01.1992 bis zum 31.12.1998 eine mechanische Herzklappe an der herzchirurgischen Klinik der LMU München implantiert wurde und die mindestens 6 Monate postoperativ überlebt haben. Zugrunde liegt die Tatsache, dass Patienten im engeren zeitlichen Zusammenhang mit der Klappenoperation eine Vielzahl von Komplikationen erleiden können, die mit der Güte der Gerinnungseinstellung und damit mit den von uns zu prüfenden Komplikationen nicht unbedingt zusammen hängen. Allen Patienten wurde nach ihrer Operation das Patienten-Selbstmanagement angeboten.

Zusätzlich wurden 11 Patienten eingeschlossen, denen im Zeitraum von 1982 bis 1991 eine mechanische Herzklappe implantiert wurde und die Anfang der 90er Jahre von Dr. med. Helmut Mair in der Selbstbestimmung geschult worden waren.

Bei Patienten, bei denen sich herausstellte, dass sie zum Zeitpunkt der Datenerhebung verstorben waren, wurde recherchiert, ob sie das Patientenselbstmanagement durchgeführt hatten und woran sie verstorben sind.

Insgesamt betrug die Anzahl der Studienteilnehmer $n=444$.

4.1.2 Studiengruppen

Es wurden die beiden Studiengruppen „Patienten-Selbstmanagement“ (PSM) und „konventionelles Gerinnungsmanagement“ (CPM) unterschieden.

Von 444 in die Studie eingeschlossenen Patienten waren zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung 374 Patienten (84,2%) am Leben. 52 Patienten (11,7%) waren verstorben. Von diesen 52 Patienten konnte bei 5 Patienten nicht geklärt werden, welches Gerinnungsmanagement sie durchgeführt hatten. Von 19 weiteren Patienten (4,3%) konnte trotz intensiver Nachforschung kein follow-up erhoben werden (siehe Abbildung 9). 24 Patienten (5,4%) gingen daher nicht in die Statistik ein.

Die Nachuntersuchung erfolgte somit für 96% der Patienten.

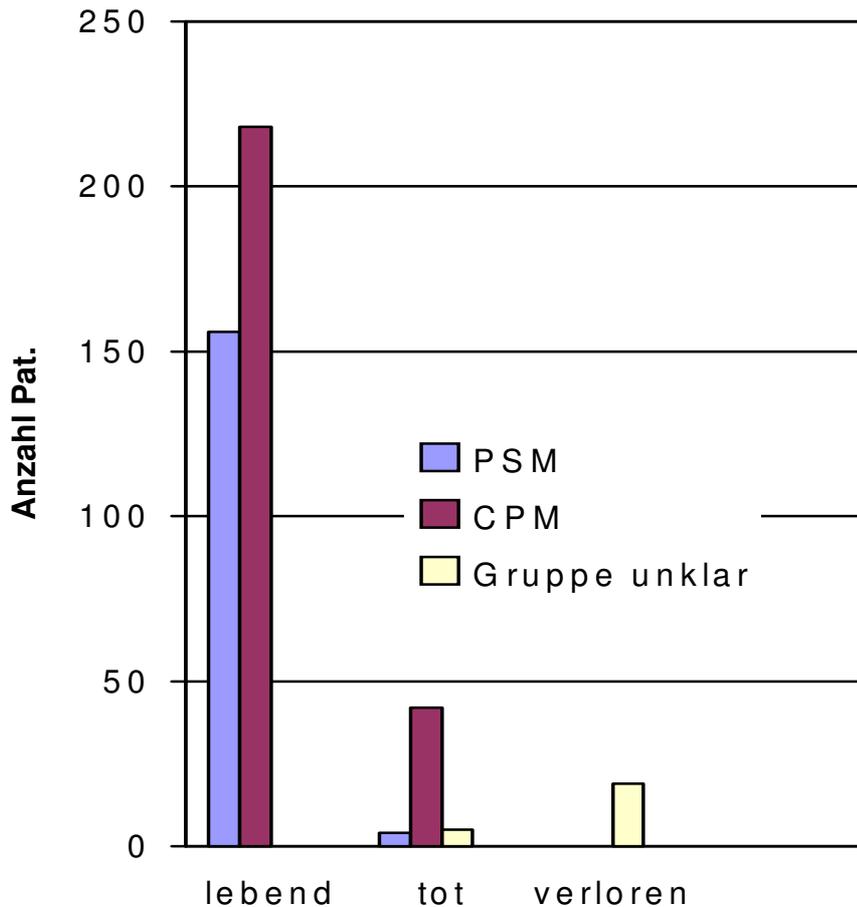


Abbildung 9: Übersicht Studienpopulationen

4.1.3 Beobachtungszeitraum

Der Beobachtungszeitraum eines Patienten ist der Zeitraum vom Beginn der Durchführung des jeweiligen Verfahrens (PSM oder CPM) bis zum Follow-up-Datum oder Sterbetag eines Patienten. Alle Daten, die von den Patienten direkt erfragt bzw. über Dritte (Ärzte, Angehörige etc.) in Erfahrung gebracht wurden, beziehen sich auf den jeweiligen Beobachtungszeitraum des Patienten. Jeder Patient wurde einer Studiengruppe (PSM oder CPM) zugeordnet.

Bei CPM-Patienten, die nie am PSM-Verfahren teilnahmen ist der OP-Tag auch der Beginn des follow-up. Bei Patienten, die ursprünglich am PSM teilgenommen hatten, jedoch zu einem bestimmten Zeitpunkt rekonvertierten, wurde dieser Zeitpunkt zum Beginn des follow-up für vorliegende Studie (n=4). Bei allen PSM-Patienten wurde der Schulungstermin zum Beginn des follow-up.

Tabelle 5 zeigt, welche postoperativen Zeiträume daher nicht in die Studie eingingen:

	Mittelwert Beobachtungszeitraum (Monate)	p
PSM	14,23 (+/- 29,1)	0,77
CPM	18,5 (+/- 26,9)	

Tabelle 5: postoperative Zeiträume, die nicht in die Studie eingingen

Tabelle 6 gibt die Beobachtungszeiten, die in die Studie eingingen, bezogen auf die Studiengruppen an:

	Mittelwert Beobachtungszeitraum (Monate)	p
PSM	94,3 (+/- 23,8)	0,01
CPM	101,2 (+/- 30,5)	

Tabelle 6: Beobachtungszeiten aller Studienteilnehmer

Die folgende Tabelle 7 führt die Beobachtungszeiten der lebenden Studienteilnehmer auf.

	Mittelwert Beobachtungszeitraum (Monate)	p
PSM	95,0 (+/- 23,5)	<0,001
CPM	104,9 (+/- 28,5)	

Tabelle 7: Beobachtungszeiten der lebenden Studienteilnehmer

Die Beobachtungszeiten der verstorbenen Studienteilnehmer sind in Tabelle 8 aufgeführt.

	Mittelwert Beobachtungszeitraum (Monate)	p
PSM	67,0 (+/- 18,0)	0,21
CPM	81,8 (+/- 33,7)	

Tabelle 8: Beobachtungszeiten der verstorbenen Studienteilnehmer

4.2 Datenerhebung

4.2.1 Datenerhebung mittels Fragebogen

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse durch Datenerhebung mittels Fragebögen (siehe Anhang), die an Patienten und Hausärzte gerichtet waren. Bei fehlender Rückmeldung erfolgten telefonische Nachforschungen.

Die Fragen wurden so verfasst, dass der medizinische Laie die Antworten ohne Rückfragen an den Arzt beantworten konnte. Dennoch nahmen einige Patienten Rücksprache mit ihrem Hausarzt und einige Patientenfragebögen wurden auch direkt vom Hausarzt zurückgeschickt.

Aus Gründen der statistischen Verwertbarkeit verlangten viele Fragen Ja/Nein-Beantwortungen. Andere bezogen sich auf numerische Werte wie Bestimmungshäufigkeiten, INR-Werte, Quick-Werte oder auf subjektive Beurteilungsskalen. Auch freie Fragen kamen im Fragebogen vor, sofern die Antworten nicht standardisiert gegeben werden konnten.

Es wurde darum gebeten, die letzten 50 Gerinnungswerte in eine Liste mit dem jeweils dazugehörigen Datum einzutragen. Alternativ konnten auch Marcumar®-Ausweise bzw. Kopien derselbigen mitgeschickt werden.

Der 4-seitige Fragebogen wurde gemeinsam mit einem frankierten Rückumschlag und einem Anschreiben an die Patienten verschickt. Darin wurde den Patienten der Sinn erklärt, die postoperative Versorgung von Patienten mit mechanischen Herzklappen im Langzeitverlauf weiter zu verbessern (siehe Anhang Patientenfragebogen).

In dem Fragebogen wurden folgende Parameter erfragt:

1. Bildungsstand
2. Durchführen des Patientenselbstmanagement (PSM) oder konventionelles Management (CPM)?
 - 2.1. Beginn des PSM
 - 2.2. Bestimmung der Medikamenten-Dosierung selbst oder durch Dritten.
 - 2.3. Wo fand die Schulung statt?
 - 2.4. Wie lange dauerte die Schulung?
 - 2.5. Fand eine Nachschulung statt?
 - 2.6. Finden regelmäßige Laborkontrollen durch hausärztliche Blutentnahmen statt?
 - 2.7. Wie oft finden diese Bestimmungen statt?
3. Wird mit dem INR-Wert oder mit dem Quick-Wert gearbeitet?
4. Schätzung des Patienten, wie oft er pro Monat außerhalb des therapeutischen Bereichs liegt
 - 4.1. Schätzung, wie oft er pro Monat unter dem therapeutischen Bereich liegt
 - 4.2. Schätzung, wie oft er pro Monat über dem therapeutischen Bereich liegt
5. Notwendigkeit therapeutischer Maßnahmen zur Korrektur eines entgleiten Wertes (ja/nein)?
 - 5.1. Häufigkeit der Notwendigkeit dieser Maßnahmen
 - 5.2. Art der Maßnahmen
6. Vorhandensein von Vorhofflimmern oder anderer Herzrhythmusstörungen?
7. Vorhandensein von unbehandelten Karotisstenosen?
 - 7.1. niedriggradige Stenose
 - 7.2. mittelgradige Stenose
 - 7.3. hochgradige Stenose
8. Abfrage von Blutungskomplikationen:
 - 8.1. leichte Blutungen
 - 8.2. mittelgradige Blutungen

- 8.3. schwere Blutungen
- 8.4. Häufigkeit schwerer Blutungen
- 8.5. durch welches Verfahren wurde die Blutung diagnostiziert?
- 8.6. Notwendigkeit einer Behandlung aufgrund einer Blutung
- 8.7. Art der Behandlung
- 8.8. Folgeschäden durch die Blutung
- 8.9. Art der Folgeschäden
- 9. Abfrage thrombembolischer Komplikationen
 - 9.1. leichte thrombembolische Komplikation
 - 9.2. mittelschwere thrombembolische Komplikation
 - 9.3. schwere thrombembolische Komplikation
 - 9.4. Häufigkeit schwerer thrombembolischer Komplikationen
 - 9.5. durch welches Verfahren wurde eine Thrombembolie diagnostiziert?
 - 9.6. Notwendigkeit einer Behandlung aufgrund der Thrombembolie
 - 9.7. Art der Behandlung
 - 9.8. Folgeschäden durch die Thrombembolie
 - 9.9. Art der Folgeschäden
- 10. Frage an Fremdbestimmer, ob sie zuvor einmal selbst bestimmt hatten („Konvertierte“)
 - 10.1. Wie lange hatten diese selbst bestimmt?
 - 10.2. warum wurde die Selbstbestimmung beendet?
- 11. Zufriedenheit mit dem Gerinnungsmanagement
- 12. Aktuelles Befinden
- 13. Angabe der letzten 50 Gerinnungswerte mit Datum

4.2.2 Telefonische Befragung

Patienten, von denen kein Fragebogen eingegangen war, wurden telefonisch befragt. Etliche Fragebögen hatten die Patienten nicht erreicht, da diese zwischenzeitlich umgezogen waren.

Bei fehlenden/ ungültigen Telefonnummern der Dokumentation der Herzchirurgischen Klinik wurde über die im Internet (www.das-oertliche.de) offen zugänglichen Telefon- und Adressbücher die richtigen Nummern herausgesucht.

4.2.3 Anfragen an die Hausärzte

Bei Nichterreichen von Patienten, wurden die Hausärzte, die in der Datensammlung der Herzchirurgischen Klinik für die Patienten geführt wurden, kontaktiert. Sie erhielten ein Anschreiben mit Erklärung über den Inhalt der Studie zusammen mit einem kurzen Fragebogen über den Patienten (siehe Anhang Ärztefragebogen) und einem frankierten Rückumschlag.

Folgende Fragen wurden an die Hausärzte gestellt:

1. gibt es eine neue Anschrift des Patienten?
2. Wie ist der klinische Zustand des Patienten
3. Ist der Patient verstorben?
 - 3.1. gegebenenfalls Sterbedatum
 - 3.2. Wo ist der Patient verstorben?
4. Kontrolliert bzw. kontrollierte der Patient seine Gerinnung selbst?

Bei fehlender Antwort wurden die Hausärzte telefonisch kontaktiert.

4.2.4 Recherche über Krankenkassen und Einwohnermeldeämter

Krankenkassen sind gehalten, keine Informationen über den weiteren Verbleib oder das Ableben ihrer Mitglieder weiterzugeben, so dass nur in Einzelfällen zusätzliche Informationen gewonnen werden konnten.

Bei den Einwohnermeldeämtern waren in schriftlicher Form oder telefonisch Informationen zu erhalten, ob der Patient verzogen war. Dies ist nach §32 Abs.1 des Meldegesetzes möglich. Auch konnte bei einigen Patienten recherchiert werden, dass und wann sie verstorben waren. Oft konnten über Hinterbliebene zusätzliche Informationen erhalten werden.

4.2.5 Recherche im Zentralarchiv des Klinikums Großhadern

Im Zentralarchiv des Klinikums Großhadern standen die Krankenakten zur Verfügung. Diese wurden bei Patienten gesichtet, die nicht kontaktiert werden konnten.

4.3 Statistische Auswertung der erhobenen Daten

Die statistische Auswertung erfolgte mit den Programmen Microsoft Excel 2003 und SPSS 14.0.

Das Ergebnis eines statistischen Tests wurde als signifikant gewertet, wenn die Wahrscheinlichkeit für den Fehler α ($p(\alpha)$) kleiner als 0,05 ist (d.h. $p < 0,05$).

Für $p < 0,01$ wurde das Testergebnis als sehr signifikant gewertet. $p(\alpha)$ wird auch als Irrtumswahrscheinlichkeit bezeichnet. Für $p < 0,001$ gilt das Resultat als hoch signifikant.

Mittelwerte wurden +/- eine Standardabweichung angegeben.

Zur Überprüfung von Häufigkeitsverteilungen mit nominal skalierten Variablen (z.B. Geschlecht, Schulbildung etc.) wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet.

Bei quantitativen Merkmalstypen (Alter, Häufigkeiten von Komplikationsereignissen etc.) kam der t-Test (94) für unverbundene Stichproben zur Anwendung.

Die Analysen des Langzeitüberlebens wurden nach Kaplan-Meier (165) kalkuliert bzw. erstellt.

Die multivariate Analyse der Prognosefaktoren für das Überleben erfolgte mittels Cox-Regression.

4.3.1 Demographische Daten

4.3.1.1 Geschlechtsverteilung

Bei der Geschlechtsverteilung konnte ein Überwiegen der männlichen Studienteilnehmer in beiden Studiengruppen beobachtet werden ($p=0,90$).

Tabelle 9 bis Tabelle 12 zeigt die Geschlechtsverteilung in den unterschiedlichen Gruppen.

Tabelle 9 zeigt die Geschlechtsverteilung aller ausgewerteten Studienteilnehmer.

		Geschlecht		p
		männlich	weiblich	
CPM	n=260	192 (73,8%)	68 (26,2%)	0,90
PSM	n=160	119 (74,4%)	41 (26,2%)	
Gesamt	n=420	311 (74,0%)	109 (26,0%)	

Tabelle 9: Geschlechtsverteilung aller Studienteilnehmer ($p=0,90$)

Tabelle 10 verdeutlicht die Geschlechtsverteilung der lebenden Studienteilnehmer:

		Geschlecht		p
		männlich	weiblich	
CPM	n=218	160 (73,4%)	58 (26,6%)	0,624
PSM	n=156	118 (75,6%)	38 (24,4%)	
Gesamt	n=374	278 (74,3%)	96 (25,7%)	

Tabelle 10: Geschlechtsverteilung der lebenden Studienteilnehmer ($p=0,624$)

In der Tabelle 11 sind die Verstorbenen aufgeführt:

		Geschlecht		p
		männlich	weiblich	
CPM	n=43	32 (74,4%)	11 (25,6%)	0,11
PSM	n=4	1 (25,0%)	3 (75,0%)	
Gruppenzuordnung unklar	n=5	3 (60,0%)	2 (40,0%)	
Gesamt	n=52	36 (69,2%)	16 (30,8%)	

Tabelle 11: Geschlechtsverteilung verstorbenen Patienten ($p=0,11$)

Tabelle 12 zeigt die „lost to follow-up“ - Patienten, die in der statistischen Auswertung nicht beinhaltet sind:

		Geschlecht	
		männlich	weiblich
Drop-out Patienten	n=24	19 (79,2%)	5 (20,8%)

Tabelle 12: Geschlechtsverteilung der Drop-out Patienten

4.3.1.2 Altersverteilung

	Durchschnittsalter (Jahre)	p
PSM	61,1 (+/- 10,2)	p<0,001
CPM	66,3 (+/- 8,1)	
Gesamt	64,3 (+/- 9,6)	

Tabelle 13: Altersverteilung der Studienteilnehmer (p < 0,001)

Das mittlere Alter der Selbstbestimmer (PSM) betrug 61,1 (+/- 10,2) Jahre und war signifikant geringer als in der Gruppe mit konventionellem Management (CPM), 66,3 (+/- 8,1) Jahre (p<0,001).

4.3.1.3 Schulabschluß

Die Patienten wurden nach ihrem Schulabschluß befragt, wobei Abitur, Mittlere Reife und Hauptschulabschluss die Einteilungskriterien darstellten (siehe Tabelle 14).

	Hauptschule	Mittlere Reife	Abitur	Abschluß unbekannt	p
PSM (n=160)	40 (25,0%)	34 (21,3%)	50 (31,3%)	36 (22,5%)	
CPM (n=260)	122 (46,9%)	27 (10,4%)	14 (5,4%)	97 (37,3%)	<0,001
Gesamt (n=420)	162 (38,6%)	61 (14,5%)	64 (15,2%)	133 (31,7%)	

Tabelle 14: Bildungsstand in Abhängigkeit der Gruppenzugehörigkeit (p<0,001)

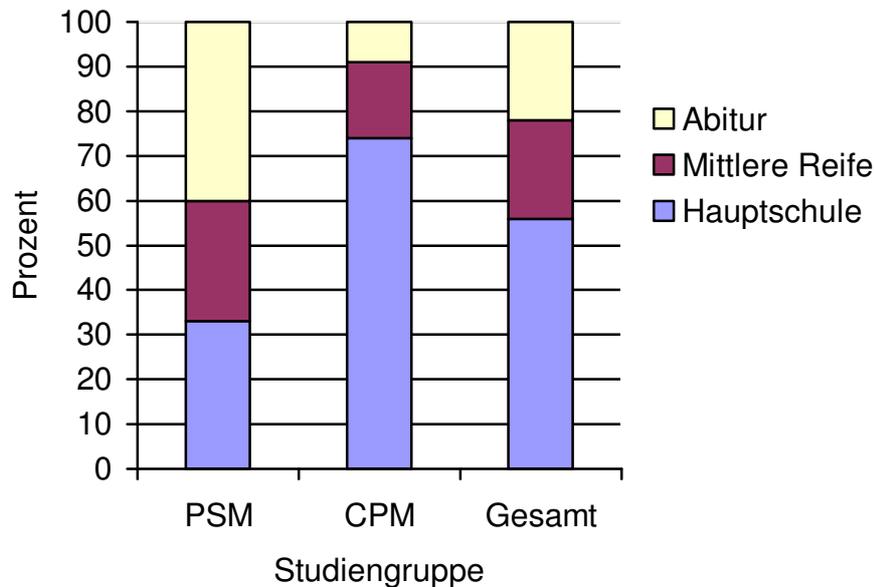


Abbildung 10: Prozentuale Zusammensetzung der Studiengruppen bezüglich ihrer Schulbildung (p < 0,001)

Abbildung 10 zeigt, dass sich die Gruppe der Selbstbestimmer zu einem signifikant größeren Anteil aus Personen mit höherer Schulbildung zusammensetzt, verglichen mit der Gruppe der Patienten mit konventionellem Management (p<0,001).

Abbildung 11 fasst die Gruppen *Abitur* und *Mittlere Reife* zur Gruppe *Höhere Schulbildung* zusammen. Patienten, die lediglich die Hauptschule besucht haben wurden als Teilnehmer mit *niedriger Schulbildung* definiert. Auch hierbei ergab sich ein signifikanter Unterschied (p<0,001).

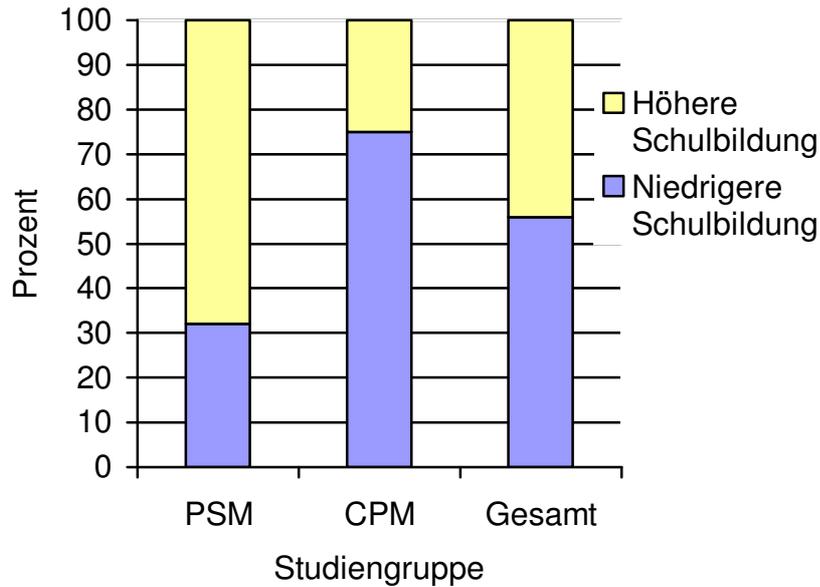


Abbildung 11: Einteilung der Studienpatienten in solche mit höherer Schulbildung (Abitur u. Mittlere Reife) und solche mit niedrigerer Schulbildung (Hauptschule) ($p < 0,001$)

4.3.2 Art des Klappenersatzes

Den Patienten wurden am häufigsten Aortenklappen (84%) implantiert. Am zweithäufigsten kamen kombinierte Aorten- und Mitralklappenimplantationen (11,2%) gefolgt von reinen Mitralklappenimplantationen (3,6%) vor. Auch vier Dreifachklappenoperationen (1%) waren vorgenommen worden (siehe Tabelle 15 und Abbildung 12).

	Aortenklappen- ersatz	Mitralklappen- ersatz	Aorten- und Mitralklappen- ersatz	Mitral- und Trikuspidal- klappenersatz	Aorten- Mitral- und Trikuspidal- klappenersatz	p
lebend PSM n=156	125 (80,1%)	10 (6,4%)	19 (12,2%)	0 (0%)	2 (1,3%)	
lebend CPM n=218	194 (89,0%)	4 (1,8%)	18 (8,3%)	1 (0,46%)	1 (0,46%)	
Tote PSM n=4	3 (75,0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25,0%)	p=0,066
Tote CPM n=42	31 (73,8%)	1 (2,4%)	10 (23,8%)	0 (0%)	0 (0%)	
Gesamt n=420	353 (84,0%)	15 (3,6%)	47 (11,2%)	1 (0,24%)	4 (0,95%)	

Tabelle 15: Häufigkeit der jeweiligen Klappenersätze (p=0,066)

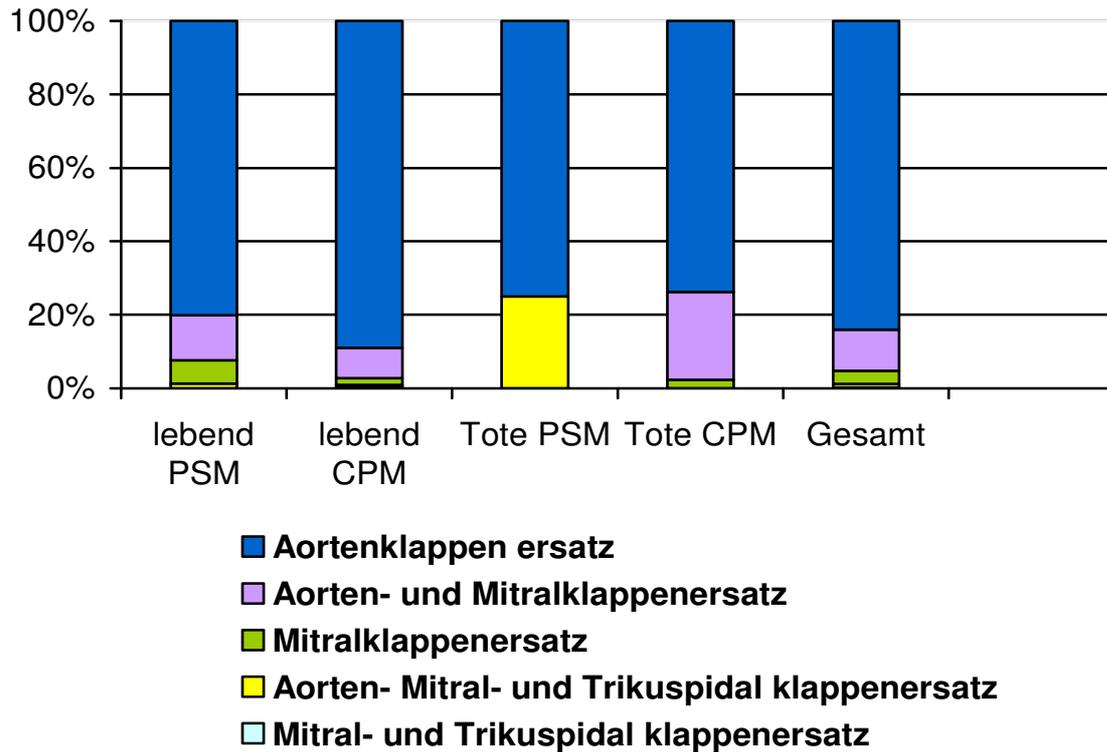


Abbildung 12: Prozentuale Verteilung der Klappenersätze innerhalb der Studiengruppen (p=0,066)

4.3.3 Zusätzliche thrombembolische Risikofaktoren

Der Einsatz einer mechanischen Herzklappe stellt, wie oben beschrieben, einen Risikofaktor für das Auftreten eines thrombembolischen Ereignisses dar. Zu berücksichtigen ist jedoch auch, dass es zusätzliche Risikofaktoren gibt. Deshalb wurde die Prävalenz von Herzrhythmusstörungen (insbesondere Vorhofflimmern) und Karotisstenosen evaluiert, da beides pathologische Veränderungen sind, die mit einem erhöhten Risiko für thrombembolische Ereignisse einhergehen.

Informationen hierüber stammen zum einen vom Patienten selbst (siehe Patientenfragebogen Kapitel 9.1) bzw. vom behandelnden Hausarzt.

		Vorhofflimmern oder andere Herzrhythmusstörung		p
		nein	ja	
CPM	n=218	153 (70,2%)	65 (29,8%)	0,735
PSM	n=156	112 (71,8%)	44 (28,2%)	
Gesamt	n=374	265 (70,9%)	109 (29,1%)	

Tabelle 16: Prävalenz von Vorhofflimmern oder anderer Herzrhythmusstörungen (p = 0,735)

Das Vorhandensein von Herzrhythmusstörungen innerhalb des Beobachtungszeitraums ist in beiden Gruppen nicht statistisch unterschiedlich (siehe Tabelle 16). Während in der CPM-Gruppe 29,8% der Patienten angeben, unter Herzrhythmusstörungen zu leiden, sind es in der PSM-Gruppe 28,2% (p=0,735).

		Karotisstenosen		p
		nein	ja	
CPM	n=218	193 (88,5%)	25 (11,5%)	0,228
PSM	n=156	144 (92,3%)	12 (7,7%)	
Gesamt	n=374	337 (90,1%)	37 (9,9%)	

Tabelle 17: Prävalenz von Karotisstenosen (p = 0,228)

Aus Tabelle 17 und Tabelle 18 wird deutlich, dass das Vorhandensein von Karotisstenosen sowie der Stenosegrad vergleichbar sind. In der CPM-Gruppe haben 11,5% der Patienten Karotisstenosen. In der PSM-Gruppe sind es 7,7% (p=0,228).

		Stenosegrad in %			p
		<50%	Zwischen 50 und 80%	>80%	
CPM	n=23	13 (56,5%)	10 (43,5%)	0 (0,0%)	0,095
PSM	n=11	6 (54,5%)	3 (27,3%)	2 (18,2%)	
Gesamt	n=34	19 (55,9%)	13 (38,2%)	2 (5,9%)	

Tabelle 18: Grad der Karotisstenosen in % (p = 0,095)

4.4 Die portablen Koagulometer zur Bestimmung des INR-Wertes

4.4.1 KC 1A-Monitor®

1986 kam als erstes Gerät der KC 1A-Monitor® (Firma Heinrich Amelung GmbH, Medizinische Laborgeräte, Lemgo, Deutschland) auf den Markt. Bereits frühe klinische Studien an kleinen Patientengruppen wiesen darauf hin, dass mit diesem Gerät eine gute Gerinnungseinstellung erreicht werden kann (6, 7, 159). Das Arbeitsprinzip des KC 1A-Monitors® war die sogenannte Kugelkoagulometrie. Hierbei befand sich eine Edelstahlkugel in einer schräg gelagerten Küvette, die mit ca. 25µl Vollblut gefüllt wurde. Den Blutstropfen gewann der Patient selbst indem er sich mit einer Lanzette in die Fingerbeere stach. Während sich die Küvette um ihre Längsachse drehte, blieb die Kugel zunächst durch die Gravitation in ihrer vorgegebenen Position. Bei Beginn der Fibringerinnung kam es dann jedoch zu einer Lageveränderung der Kugel. Dies führte mit Hilfe eines magnetischen Sensors zu einem Signal. Die Zeit in Sekunden bis zum diesem Signal wurde gemessen; die Auswertung erfolgte anhand einer Tabelle (20). Der KC1A® erforderte mehrere Pipettierschritte und der Zeitaufwand für den Patienten betrug pro Messung etwa 30 bis 40 Minuten, so dass Benutzerfreundlichkeit und Handhabung nicht sehr gut waren.

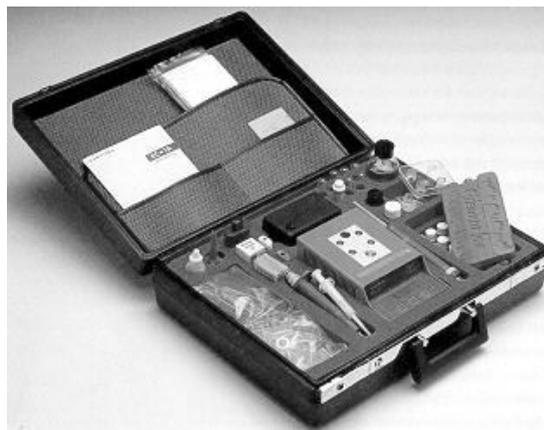


Abbildung 13: Der KC 1A®

4.4.2 Biotrack 512® (CoaguChek Plus®)

1990 kam der Biotrack 512® auf den Markt (Firma Boehringer-Mannheim, Mannheim, Deutschland) der später unter dem Namen CoaguChek Plus® von derselben Firma geführt wurde (75, 82). Das Gerät ist nicht mehr im Handel und die Testträger nicht mehr erhältlich. Die Gerinnungswertbestimmung erfolgte laserphotometrisch. Ca. 25µl Vollblut wurden auf ein Feld auf einer Testkassette aufgetragen und dann durch Kapillarkräfte in die Reaktionskammer transportiert. Dort vermischte es sich mit dem Reagenz und floss im Kapillargang der Testkassette bis zum Einsetzen der Koagulation. Durch die Bewegung der fließenden Erythrozyten wurde das Laserlicht des Gerinnungsmonitors unterbrochen. Dies wurde vom Photodetektor registriert. Bei Einsetzen der Koagulation kam der Blutfluss zum Stillstand. Dadurch änderte sich das vom Photodetektor gemessene Signal. Das quantitative Ergebnis wurde auf dem LCD Display angezeigt. Der Monitor maß die Zeit vom Beginn der Reaktion in der Testkassette bis zum Stillstand des Blutflusses und rechnete sie in die Gerinnungszeit um (105).



Abbildung 14: CoaguChek Plus® (Biotrack512®)

4.4.3 CoaguChek®, CoaguChek S® und CoaguChek XS®

Ab 1991 begann die Produktion der CoaguChek®-Serie (Roche Diagnostics AG, Rotkreuz, Schweiz). Es handelt sich hierbei um Geräte mit einem völlig neuen Funktionsprinzip. Die Firma hat 2006 mit dem CoaguCheck XS das neueste Gerät auf den Markt gebracht. Es handelt es sich um ein vollautomatisches und sehr zuverlässiges Messgerät. Das Gerät ist gegenüber seinem Vorgänger noch kleiner

und handlicher. Es arbeitet mit Teststreifen (149), die das Thromboplastinreagenz sowie Eisenoxidpartikel enthalten. Es muss ein Tropfen kapilläres Blut (man benötigt beim CoaguChek S und XS nur mehr 10µl Blut und die Auftragung wurde erleichtert) mit einer Stechhilfe aus der Fingerbeere gewonnen werden (16, 77, 83, 107, 116). Das Blut wird auf den Teststreifen aufgetragen und vermischt sich dort mit dem Thromboplastin und den Eisenteilchen. Die Eisenteilchen werden von einem oszillierenden Magnetfeld solange in heftige Bewegungen versetzt bis die Blutgerinnung einsetzt. Bei Beginn der Fibringerinnung nimmt die Beweglichkeit der Teilchen ab. Dies wird reflexionsphotometrisch erfasst. Die Zeitspanne wird in Sekunden gemessen (20). Die Bedienung wurde zudem vereinfacht, was älteren Patienten zugute kommt.

Es wurde in zahlreichen Studien nachgewiesen, dass die Geräte der CoaguChek®-Reihe zuverlässige Werte im Vergleich mit den venösen INR-Werten liefern und als verlässliche Grundlage für die Dosierung des Antikoagulans dienen können (9, 27, 29, 30, 61, 62, 76). Die Handhabung stellt sich für den Patienten denkbar einfach dar. So sind keine Pipettierschritte mehr nötig, wie dies bei früheren Geräten wie etwa dem KC 1A-Monitor der Fall war. Unsere Patienten der Selbstbestimmungsgruppe arbeiten inzwischen ausnahmslos mit den Geräten der CoaguChek-Reihe.



Abbildung 15: oben links CoaguChek, oben rechts CoaguChek S, unten CoaguChek XS

5 Ergebnisse

5.1 Gerinnungsmanagement

Unter Gerinnungsmanagement wird alles verstanden, was für die Messung der Gerinnungswerte (Quick- oder INR-Wert) und für die Einstellung der Medikation unternommen wird.

5.1.1 Verwendete Antikoagulantien

Das in der Studienpopulation mit großem Abstand am häufigsten verwendete Antikoagulans ist Marcumar® (Phenprocoumon). 98,7% aller Patienten der Studie nahmen dieses Medikament ein. Unter den Selbstbestimmern waren es 99,4% und unter den Patienten der Kontrollgruppe 98,2% ($p=0,233$). Ein Patient der Kontrollgruppe (Zustand nach Aortenklappenersatz 1992), der nach schwersten zerebralen Komplikationen pflegebedürftig geworden war, wurde durch seinen Hausarzt mit einem niedermolekularen Heparin (Innohep) behandelt. Ein Vitamin-K-Antagonist kam bei diesem Patienten nicht zum Einsatz (siehe Tabelle 19).

Marcumar® wird in Deutschland bevorzugt eingesetzt. In den USA hingegen wird vornehmlich Coumadin® (Warfarin) verwendet.

	Marcumar	Falithrom	Coumadin	Innohep	p
PSM	155	0	1	0	
CPM	214	3	0	1	0,233
gesamt	369	3	1	1	

Tabelle 19: Verwendete Antikoagulantien ($p=0,233$)

5.1.2 INR- oder Quickwert als Bezugssystem

Jeder Patient wurde aufgefordert anzugeben, ob bei ihm INR- oder Quickwerte zur Gerinnungseinstellung verwendet werden.

Von den 373 befragten, lebenden Patienten arbeiteten insgesamt 271 Patienten mit dem INR-Wert. 102 Patienten bestimmten ausschließlich den Quickwert. Bei den Selbstbestimmern wird fast ausschließlich mit dem INR-Wert gearbeitet. Die Hausärzte verwenden aber noch recht häufig den Quickwert.

		Bezugssystem			p
		keines	INR	Quick	
CPM	n=218	1 (0,5%)	124 (56,9%)	93 (42,7%)	p<0,001
PSM	n=156	0 (0,0%)	147 (94,2%)	9 (5,8%)	
Gesamt	n=374	1 (0,3%)	271 (72,5%)	102 (27,3%)	

Tabelle 20: INR- bzw. Quickwerte als Bezugssystem (p < 0,001)

Tabelle 20 zeigt, wie viele Patienten in den beiden Gruppen INR- bzw. Quickbestimmer sind. In der PSM-Gruppe kamen hoch signifikant mehr INR-Bestimmer als in der CPM-Gruppe vor (94,2% vs. 56,9%, p<0,001). Ein Patient wird mit Innohep behandelt. Bei ihm werden weder Quick- noch INR-Werte bestimmt.

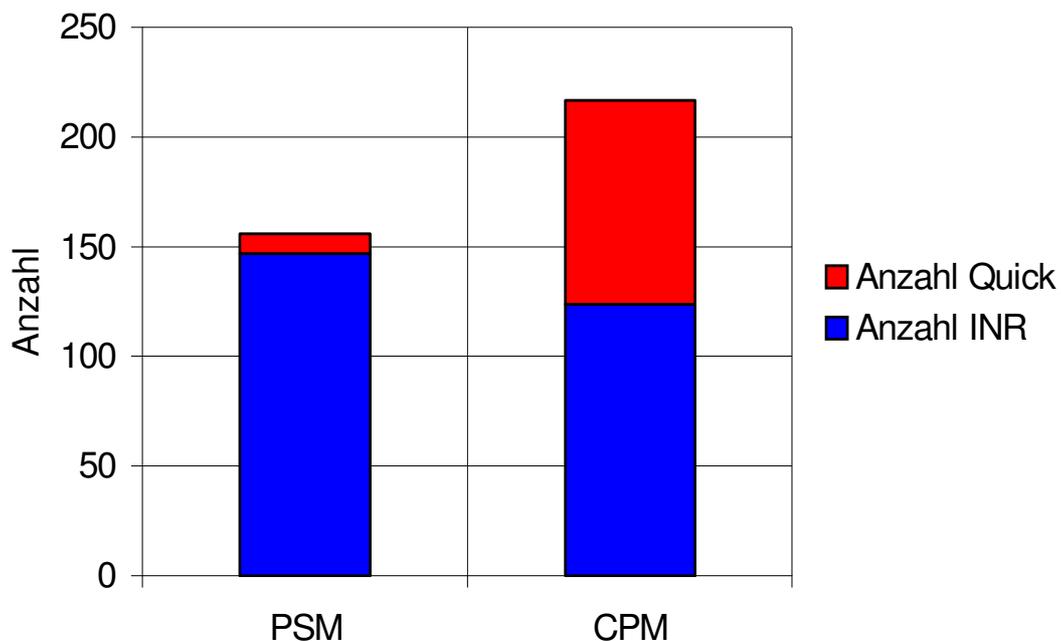


Abbildung 16: Anzahl INR- und Quickbestimmer in den beiden Gruppen (p < 0,001)

Abbildung 16 veranschaulicht graphisch, dass der Anteil der INR-Bestimmer in der PSM-Gruppe wesentlich größer ist als in der CPM-Gruppe ($p < 0,001$).

5.1.3 Häufigkeit der Gerinnungsbestimmung

Weiterhin wurde verglichen, wie häufig eine Gerinnungsbestimmung erfolgte. Hier ergab sich ein statistisch hoch signifikanter ($p < 0,001$) Mittelwertunterschied für die beiden Gruppen. Während bei Patienten mit konventionellem Vorgehen durchschnittlich 1,5 (+/- 1,1) mal pro Monat die Gerinnungswerte bestimmt wurden, haben die Selbstbestimmer durchschnittlich 3,7 (+/- 3,4) mal pro Monat gemessen (siehe Tabelle 21).

	Häufigkeit der Gerinnungsbestimmung pro Monat	p
PSM	3,74 (+/- 3,41)	p<0,001
CPM	1,53 (+/- 1,07)	
Gesamt	2,45 (+/- 2,59)	

Tabelle 21: Häufigkeit der Gerinnungsbestimmung pro Monat ($p < 0,001$)

5.1.4 Spezielles Management der Selbstbestimmer

Einige Fragen, die den Patienten gestellt wurden, galten nur für diejenigen, die zur PSM-Gruppe gehörten. Durch diese Fragen sollte eine nähere Charakterisierung der Selbstbestimmer möglich werden.

5.1.4.1 Selbstbestimmung der Dosierung

Acht der 156 lebenden Selbstbestimmer (5,1%) gaben an, die Einstellung der Dosierung ihres Vitamin-K-Antagonisten nicht selbst sondern durch eine andere Person durchführen zu lassen. Die anderen 148 Patienten (94,9%) erklärten, auch die Dosierungsanpassung alleine durchzuführen.

Von den acht Patienten, die eine Hilfsperson benötigten, gaben fünf an, dass der Hausarzt die Medikamentendosierung für sie festsetze. Sie stellen also

gewissermaßen einen Mischtyp dar, da sie zwar mit dem Selbstbestimmungsgerät arbeiten, die Dosierung aber durch den Arzt bestimmt wird. Drei Personen ließen die Dosierung durch Familienangehörige festsetzen. Dieses Vorgehen wird auch als Patienten-Selbst-Testung (PST) im Gegensatz zum Patienten-Selbst-Management bezeichnet (PSM).

Trotz gewisser statistischer Unsauberkeit, wurden die PST-Patienten mit den PSM-Patienten in einer Gruppe zusammengefasst, da bei einer Gruppengröße von $n=8$ eine statistisch verwertbare Aussage nicht möglich ist.

5.1.4.2 Schulungseinrichtungen

Abbildung 17 zeigt die Anzahl der Patienten, die in den einzelnen Schulungszentren unterrichtet wurden. Der Anteil der Patienten, die von Ärzten der Herzchirurgischen Klinik der LMU München geschult wurden, beträgt 47,4%.

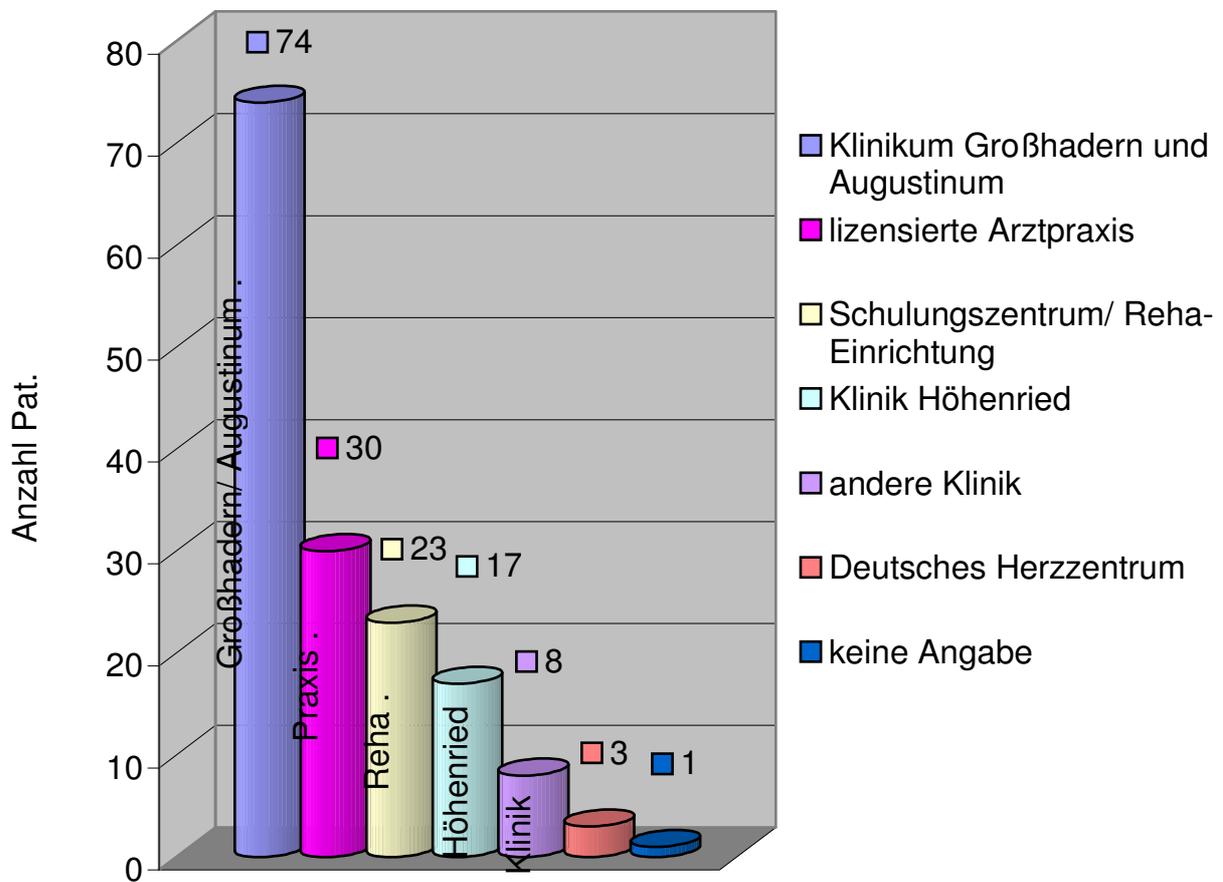


Abbildung 17: Anzahl Patienten, die in den unterschiedlichen Einrichtungen geschult wurden

5.1.4.3 Dauer der Schulung und Nachschulungen

Die durchschnittliche Schulungsdauer betrug 2,02 (+/- 1,99) Tage.

Zwölf Patienten (7,7%) gaben an, an einer sogenannten Nachschulung teilgenommen zu haben.

5.1.4.4 Laborkontrollen

Es erklärten 128 Patienten (82,1%) auch noch ihren Hausarzt ergänzend zur Selbstmessung aufzusuchen, um den Quickwert bzw. die INR bestimmen zu lassen. Diese Patienten suchten hierzu 4,5 (+/- 6,61) mal pro Jahr ihren Hausarzt auf.

Dahingegen verzichteten 28 Patienten (17,9%) vollständig auf eine Kontrollmessung durch den Hausarzt.

5.1.5 Gerinnungswerte

Insgesamt wurden 9872 Gerinnungswerte erfragt und statistisch ausgewertet. Darunter befanden sich 7148 INR-Werte (72,4%) und 2724 Quick-Werte (27,6%).

5.1.5.1 Beobachtungszeitraum Gerinnungswerte

Jeder Patient, der Gerinnungswerte mitteilte, teilte auch mit, in welchem Zeitraum diese Werte erhoben wurden. Durchschnittlich erstreckte sich der Zeitraum, in dem die mitgeteilten Werte gemessen wurden auf 321 (+/- 191) Tage bei den Selbstbestimmern und auf 610 (+/- 501) Tage bei den Hausarztbestimmern ($p < 0,001$). Dieser große Unterschied beruht darauf, dass die Selbstbestimmer wesentlich häufiger messen und sich die gewünschten 50 Werte daher auf einen viel kleineren Zeitraum beziehen.

	Beobachtungszeitraum erhaltener Gerinnungswerte	p
PSM	321 (+/- 190,6)	p<0,001
CPM	610 (+/- 501,1)	

Tabelle 22: Beobachtungszeitraum der erhaltenen Gerinnungswerte ($p < 0,001$)

5.1.5.2 Gerinnungswerte im individuellen therapeutischen Bereich

Da bei jedem Patienten der individuelle therapeutische Bereich erfragt wurde, konnte für jeden Patienten der Anteil Werte bestimmt werden, der sich jeweils in diesem

Bereich befand. Dies ist von Bedeutung, da unterschiedliche Antikoagulations-Intensitäten in Abhängigkeit der persönlichen Risikofaktoren nötig sind, um das Auftreten eines thrombembolischen Ereignisses zu verhindern. Des Weiteren können auch die Quick-Werte in diese Berechnung mit einbezogen werden, da auch den Patienten, die noch mit dem Quick-Wert eingestellt werden, ein individueller therapeutischer Bereich zu Eigen ist.

In der PSM-Gruppe lagen durchschnittlich 72,87 (+/-18,51) % der angegebenen Werte im individuellen therapeutischen Bereich. In der CPM-Gruppe hingegen im Mittel nur 57,17 (+/- 22,53) % der Werte ($p < 0,001$) (siehe Abbildung 18).

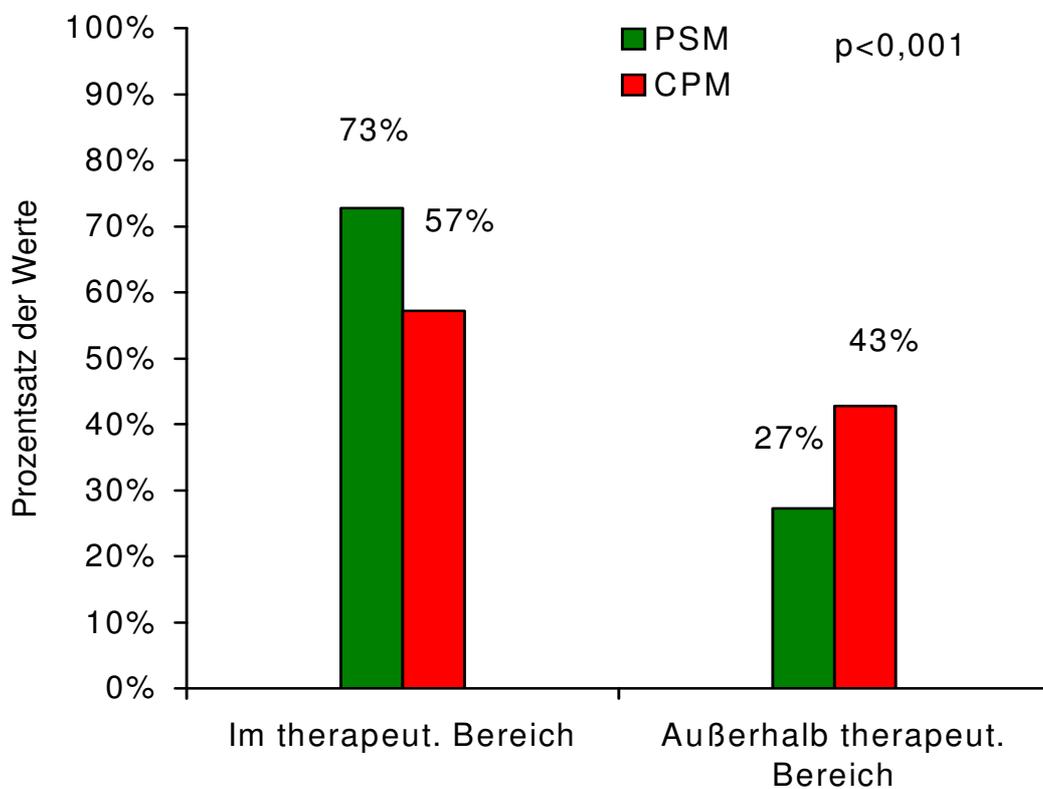


Abbildung 18: Prozentsatz der Werte im und außerhalb des therapeutischen Bereichs in beiden Studiengruppen ($p < 0,001$)

5.1.5.3 INR-Werte zwischen 2,0 und 4,5 bei Patienten mit reinem Aortenklappenersatz

Der Bereich zwischen INR 2,0 und 4,5 kann bei Patienten mit reinem Aortenklappenersatz als relativ ungefährlich angesehen werden. Insofern ist es interessant, wie viele Werte sich innerhalb dieses Bereichs bewegten. Im Mittel lagen bei der PSM-Gruppe 95,81 (+/- 8,86) % der Werte und bei der CPM-Gruppe im Mittel 86,83 (+/- 14,04) % der Werte innerhalb dieses Bereichs ($p < 0,0001$).

Unter INR 2,0 lagen bei der PSM-Gruppe im Mittel 3,40 (+/- 8,54) % der Werte. In der CPM-Gruppe waren es im Mittel 11,89 (+/- 13,56) % ($p < 0,0001$).

0,78 (+/- 2,67) % der Werte überschritten im Mittel bei der PSM-Gruppe INR 4,5. Bei der CPM-Gruppe waren es im Mittel 1,29 (+/- 3,31) % ($p = 0,25$; NS). Folgende Abbildung 19 verdeutlicht dies.

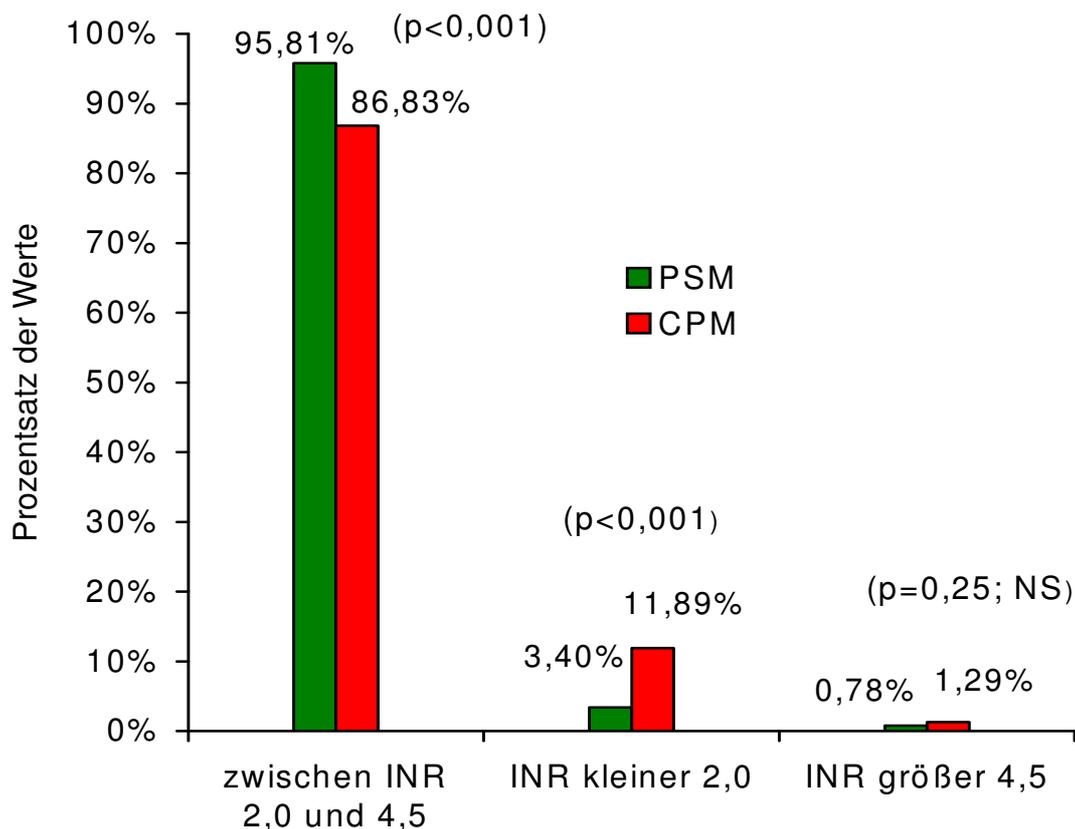


Abbildung 19: Verteilung der Gerinnungswerte in Bezug zu INR 2,0 und INR 4,5 bei Patienten mit reinem Aortenklappenersatz ($p < 0,001$)

5.1.5.4 INR-Werte zwischen 2,5 und 4,5 bei Patienten mit Mitralklappenersatz

Da der Mitralklappenersatz ein höheres thrombogenes Potenzial nach sich zieht, ist prinzipiell eine strengere Antikoagulation als beim Aortenklappenersatz nötig (siehe Kapitel 2.3.3.1 „Empfohlener therapeutischer Zielbereich“). Deshalb wurden die Patienten gesondert untersucht, bei denen eine mechanische Mitralklappe implantiert worden war. Bei diesen Patienten interessierte besonders der INR-Bereich von 2,5 bis 4,5.

Im Mittel lagen bei der PSM-Gruppe 83,02 (+/- 21,72) % der Werte und bei der CPM-Gruppe im Mittel 66,28 (+/- 28,39) % der Werte innerhalb dieses Bereichs ($p=0,086$; NS).

Den INR 2,5 unterschritten in der PSM-Gruppe im Mittel 15,20 (+/-20,40) % der Werte. In der CPM-Gruppe waren es im Mittel 30,27 (+/- 27,70) % ($p=0,109$; NS).

1,78 (+/- 6,01) % der Werte erreichten im Mittel bei der PSM-Gruppe einen INR von über 4,5. Bei der CPM-Gruppe waren es im Mittel 3,46 (+/- 3,89) % ($p=0,306$; NS).

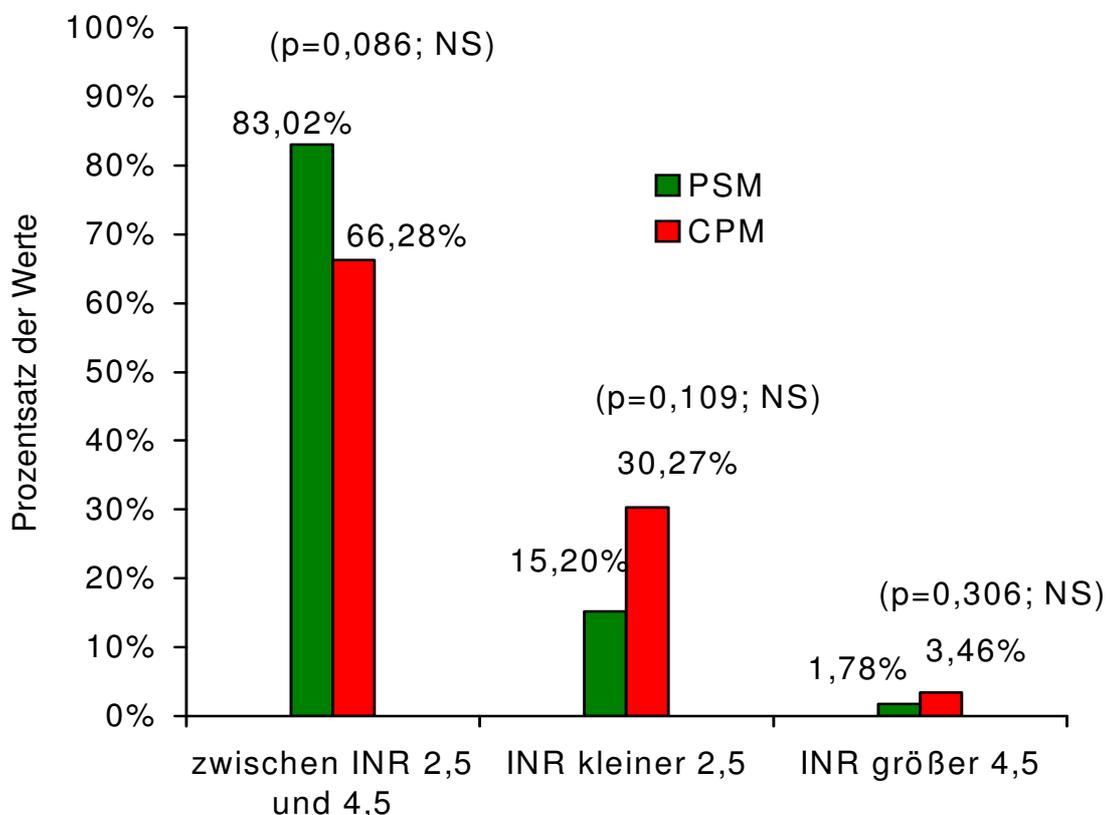


Abbildung 20: Verteilung der Gerinnungswerte in Bezug zu INR 2,5 und INR 4,5 bei Patienten mit Mitralklappenersatz ($p = 0,086$)

5.1.5.5 Entgleiste Gerinnungswerte

Da Gerinnungswerte, die weit vom therapeutischen Bereich des Patienten entfernt liegen, für den Patienten ein großes Risiko darstellen, wurden die beiden Gruppen bezüglich Häufigkeit und Therapie der Entgleisungen verglichen.

Interessant war in diesem Zusammenhang der Anteil der INR-Werte kleiner oder gleich INR 1,5 sowie größer oder gleich INR 5,5. Solche Werte können als „entgleist“ bezeichnet werden. Im Bereich kleiner oder gleich INR 1,5 lagen in der PSM-Gruppe im Mittel 0,69 (+/- 2,44) % der Werte. In der CPM-Gruppe waren es 2,13 (+/- 4,03) % ($p=0,002$).

Im Bereich größer oder gleich INR 5,5 lagen in der PSM-Gruppe im Mittel 0,21 (+/- 1,57) % der Werte. In der CPM-Gruppe waren es 0,26 (+/- 1,15) % ($p=0,802$; NS).

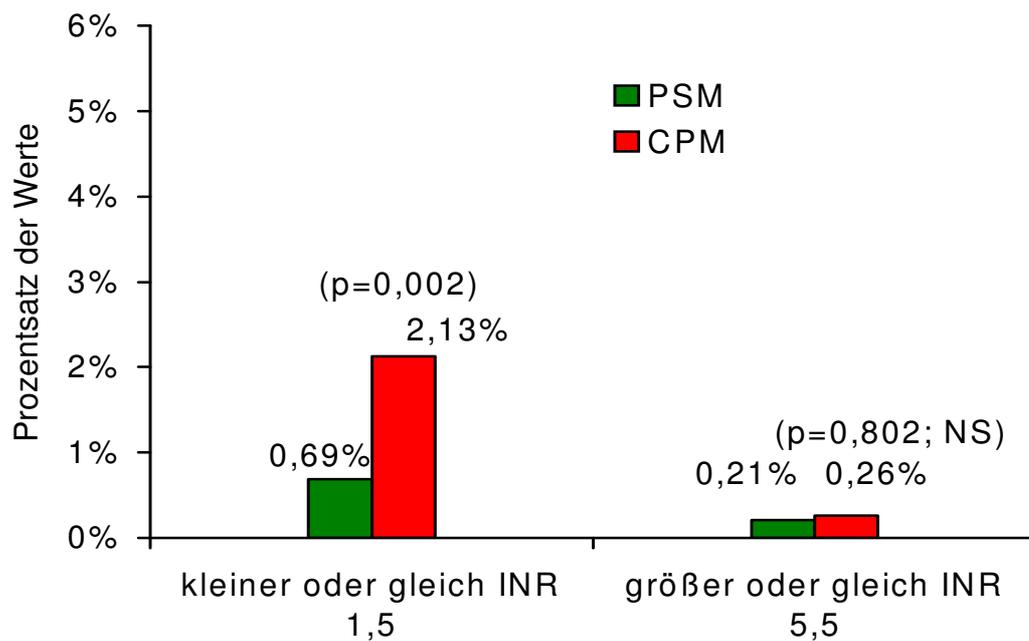


Abbildung 21: Anteil entgleiste INR-Werte

Zwölf der 156 lebenden Selbstbestimmer (7,7%) gaben an, mindestens einmal einen so entgleisten Gerinnungswert gehabt zu haben, dass therapeutische Maßnahmen ergriffen werden mussten. Nicht gemeint war hier die bloße Notwendigkeit zur

Änderung der Dosierung des Vitamin-K-Antagonisten. Gemeint waren Maßnahmen wie Krankenhauseinweisungen, die Gabe von Konaktion oder Heparin.

Von den Patienten unter konventionellem Management wurden bei 20 von 218 Patienten (9,2%), solche therapeutischen Maßnahmen notwendig ($p=0,613$). Siehe hierzu die folgende Tabelle 23.

		Therapie weil Wert außerhalb des therapeutischen Bereichs		p
		nein	ja	
CPM	n=218	198 (90,8%)	20 (9,2%)	0,613
PSM	n=156	144 (92,3%)	12 (7,7%)	
Gesamt	n=374	342 (91,4%)	32 (8,6%)	

Tabelle 23: Notwendigkeit therapeutischer Maßnahmen aufgrund entgleister Gerinnungswerte ($p = 0,613$)

Tabelle 24 zeigt, wie oft solche therapeutischen Maßnahmen bei den Patienten der beiden Studiengruppen erfolgten. Der Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,451$).

Häufigkeit	1x	2x	3x	4x	p
PSM	8	4	0	0	0,451
CPM	13	3	3	1	

Tabelle 24: Anzahl Patienten, bei denen therapeutische Maßnahmen bei entgleisten Gerinnungswerten durchgeführt werden mussten, aufgeführt nach der Häufigkeit ($p=0,451$)

		Häufigkeit therapeutische Maßnahmen bei Entgleisung	p
PSM	n=218	0,15 (+/- 0,54)	0,353
CPM	n=156	0,10 (+/- 0,38)	

Tabelle 25: Mittlere Häufigkeiten therapeutischer Maßnahmen bei entgleisten Gerinnungswerten ($p = 0,353$)

Obige Tabelle 25 zeigt, dass in der CPM-Gruppe im Mittel 0,54-mal therapeutisch vorgegangen werden musste und in der PSM-Gruppe 0,38-mal ($p=0,353$).

Tabelle 26 führt die Häufigkeiten der durchgeführten therapeutischen Maßnahmen auf, die aufgrund entgleister Gerinnungswerte durchgeführt werden mussten.

	Konaktion	Heparin	Krankenhauseinweisung	p
PSM	4	6 (davon bei 2 Patienten zweimal)	2	0,361
CPM	1	11 (davon bei 2 Patienten zweimal)	8	

Tabelle 26: Häufigkeiten durchgeführter Therapien aufgrund entgleister Gerinnungswerte (p=0,361)

5.2 Komplikationen

In der Auswertung wurden alle Komplikationen berücksichtigt, die entweder von den Patienten selbst angegeben oder über die behandelnden Ärzte in Erfahrung gebracht wurden.

5.2.1 Überleben der Studienteilnehmer

5.2.1.1 Überlebenskurve nach Kaplan-Meier

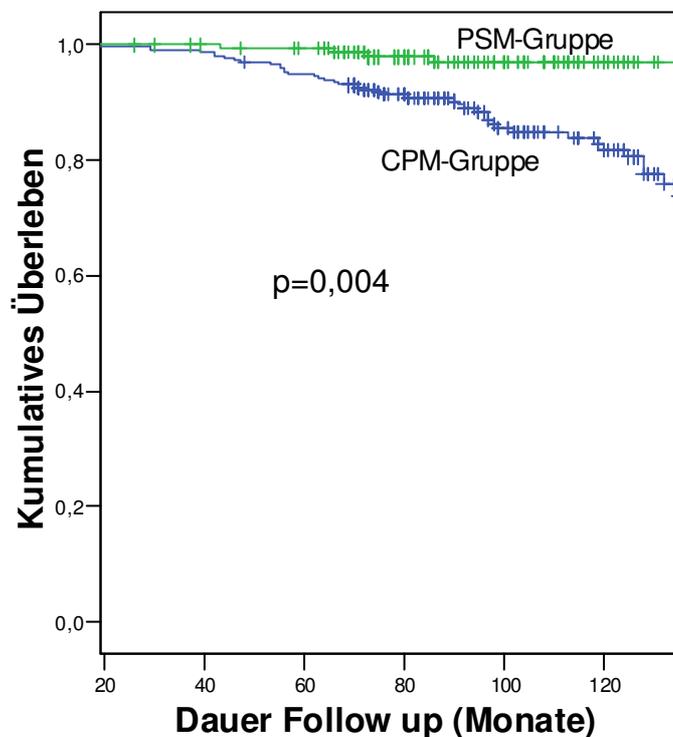


Abbildung 22: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier

Die Patienten in der PSM-Gruppe hatten ein signifikant besseres Überleben als die Patienten in der CPM-Gruppe ($p=0,004$).

Die multivariate Analyse mittels Cox-Regression zeigte, dass das PSM ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Überleben ist (siehe Tabelle 27).

Prognosefaktoren	p
Alter	0,162
Art des Klappenersatzes (aortal, mitral)	0,840
Bildungsstand	0,110
Geschlecht	0,504
PSM	0,004

Tabelle 27: Multivariate Analyse von Prognosefaktoren des Überlebens

5.2.1.2 Todesursachen

		Todesursache					p
		un- bekannt	thromb- embo- lisch	blutungs- bedingt	kardial	Nicht kardial	
CPM (n=42)	Anzahl	12 (28,6%)	1 (2,4%)	6 (14,3%)	15 (35,7%)	8 (19,0%)	0,702
PSM (n=4)	Anzahl	2 (50,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (50,0%)	0 (0,0%)	
Gesamt (n=46)	Anzahl	14 (30,4%)	1 (2,2%)	6 (13,0%)	17 (37,0%)	8 (17,4%)	

Tabelle 28: Todesursachen (p = 0,702)

Obige Tabelle 28 führt die verschiedenen Todesursachen innerhalb der Studiengruppen auf. Hierbei konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen nachgewiesen werden (p=0,702).

Kardiale Todesursachen führen in beiden Gruppen die Todesursachenstatistik an.

	Alter zum Todeszeitpunkt (Jahre)	
PSM (n=4)	54,25 (+/- 15,37)	p=0,248
CPM (n=42)	65,29 (+/- 10,93)	

Tabelle 29: Alter zum Todeszeitpunkt

Bezüglich des Alters zum Todeszeitpunkt besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,248$). Siehe hierzu Tabelle 29.

5.2.2 Blutungskomplikationen

5.2.2.1 Blutungskomplikationen insgesamt

Anzahl n Patienten, die Blutungsereignisse erlitten		
PSM (n=156)	58 (37,2%)	
CPM (n=218)	97 (44,5%)	$p=0,157$
gesamt	n=155 (41,4%)	

Tabelle 30: Auftreten von Blutungskomplikationen insgesamt ($p=0,157$)

Aus obiger Tabelle 30 wird ersichtlich, dass in der Gruppe der Selbstbestimmer insgesamt bei 37,2% der Patienten Blutungen auftraten. In der Gruppe des konventionellen Gerinnungsmanagements war dies bei 44,5% der Patienten der Fall ($p=0,157$).

Folgende zwei Abbildungen (Abbildung 23 und Abbildung 24) veranschaulichen die prozentuale Aufteilung der Blutungen auf die Organsysteme.

Bezüglich der Organverteilung besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,152$).

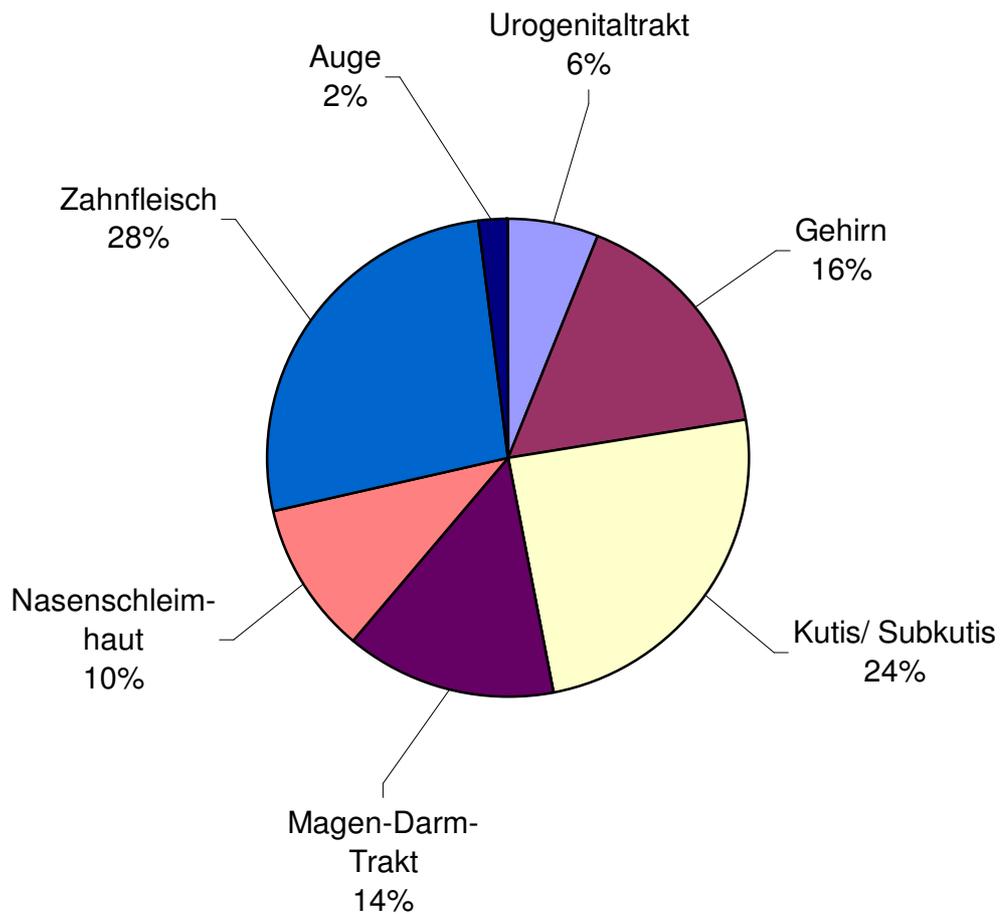


Abbildung 23: Prozentuale Verteilung der Blutungen innerhalb der CPM-Gruppe ($p=0,152$)

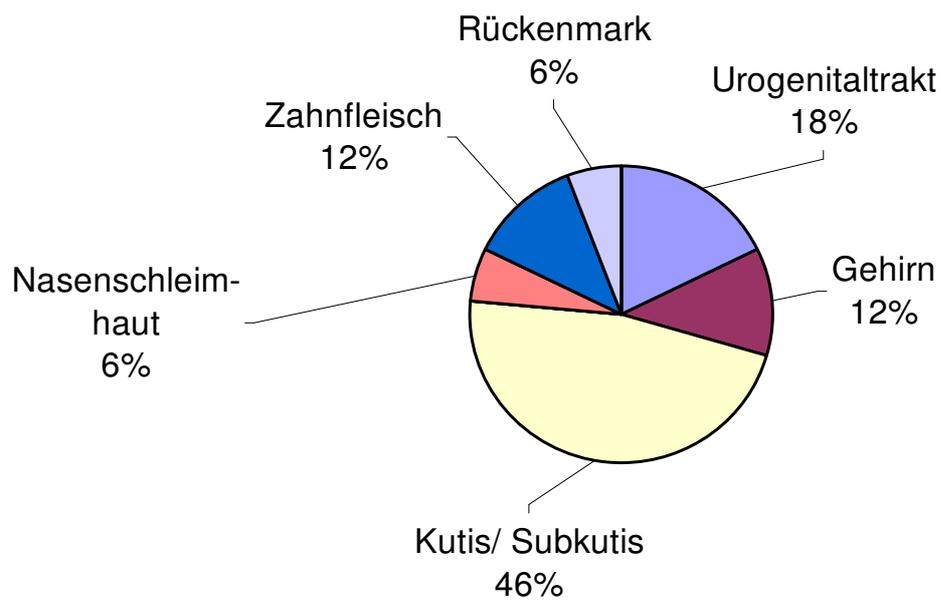


Abbildung 24: Prozentuale Verteilung der Blutungen innerhalb der PSM-Gruppe ($p=0,152$)

5.2.2.2 Notwendigkeit für ambulante oder stationäre Behandlung aufgrund einer Blutung

		Anzahl n Patienten, mit Notwendigkeit einer blutungsbedingten Behandlung	p
CPM	n=218	25 (11,5%)	0,059
PSM	n=156	9 (5,8%)	
Gesamt	n=374	34 (9,1%)	

Tabelle 31: Notwendigkeit zur ambulanten oder stationären Therapie aufgrund einer Blutung (p = 0,059)

Aus obiger Tabelle 31 kann man ersehen, dass bei 11,5% der Patienten der CPM-Gruppe eine Therapie aufgrund eines stattgehabten Blutungsereignisses nötig wurde. In der PSM-Gruppe war dies hingegen nur bei 5,8% der Patienten nötig (p=0,059).

5.2.2.3 Leichte Blutungskomplikationen (Grad-1 Blutungen)

	Anzahl n Patienten, die leichte Blutungsereignisse erlitten	p
PSM (n=156)	46 (29,5%)	p=0,316
CPM (n=218)	75 (34,4%)	

Tabelle 32: Auftreten leichter Blutungskomplikationen (p=0,316)

Unter leichten Blutungen wurden Blutungen verstanden, die zwar unangenehm für den Patienten sind, jedoch keine ernste gesundheitliche Gefahr darstellen. Als Beispiele seien hier leichtes bis mittelschweres Nasenbluten, Zahnfleischbluten und das vermehrte Auftreten harmloser Hämatome genannt; Blutungen, für die keine stationäre Krankenhausaufnahme nötig war.

Aus obiger Tabelle 32 wird deutlich, dass im Beobachtungszeitraum dieser Studie bei 29,5% der Patienten in der PSM-Gruppe und bei 34,4% der Patienten in der CPM-Gruppe solche leichten Blutungen gehäuft auftraten (p=0,316).

5.2.2.4 Mittelschwere Blutungskomplikationen (Grad-2 Blutungen)

Anzahl n Patienten, die mittelschwere Blutungsereignisse erlitten		
PSM (n=156)	21 (13,5%)	p=0,355
CPM (n=218)	37 (17,0%)	

Tabelle 33: Auftreten mittelschwerer Blutungskomplikationen (p=0,355)

Mittelschwere Blutungen wurden als Blutungen definiert, die einen erheblichen Krankheitszustand zur Folge haben, jedoch zu keiner dauerhaften körperlichen Behinderung führen. Als Beispiele seien leichte bis mittelschwere gastrointestinale Blutungen, reversible Netzhautblutungen oder größere Hämatome genannt. Aus obiger Tabelle 33 ist ersichtlich, dass in der Gruppe der Selbstbestimmer 13,5% der Patienten eine solche Blutung erlitten, während es bei den Patienten mit konventionellem Management 17,0% waren (p=0,355).

5.2.2.5 Schwere Blutungskomplikationen (Grad-3 Blutungen)

Mit schweren Blutungen sind solche Blutungen gemeint, die einen potentiell lebensbedrohlichen Zustand nach sich ziehen. Häufig sind schwere Blutungen mit dauerhaften Funktionseinschränkungen der betroffenen Organsysteme verbunden. Als Beispiele seien hämorrhagische Gehirnblutungen und massive gastrointestinale Blutungen genannt. Tabelle 34 führt die schweren Blutungen auf:

Anzahl n Patienten, die schwere Blutungen erlitten		
PSM (n=156)	3 (1,9%)	p=0,117
CPM(n=218)	11 (5,0%)	

Tabelle 34: Auftreten schwerer Blutungskomplikationen (p=0,117)

Wiederum finden sich in der PSM-Gruppe mit 1,9 % gegenüber 5,0% in der CPM-Gruppe weniger schwere Blutungskomplikationen ($p=0,117$).

5.2.2.6 Inzidenz von Grad-2 und Grad-3 Blutungskomplikationen pro Patientenjahr

Da Grad-1 Blutungskomplikationen keinen größeren Krankheitswert besitzen und die Abgrenzung zum Physiologischen schwierig fällt, wurden im Folgenden nur Grad-2 und Grad-3 Blutungskomplikationen berücksichtigt.

Die Inzidenz hierfür lag in der PSM-Gruppe bei 2,2% pro Patientenjahr (ppy), in der CPM-Gruppe bei 2,7% ppy ($p=0,406$).

5.2.2.7 Folgeschäden von Blutungskomplikationen

		Anzahl n Patienten, mit residuellen blutungsbedingten Folgeschäden	p
CPM	n=218	6 (2,8%)	0,037
PSM	n=156	0 (0%)	
Gesamt	n=374	6 (1,6%)	

Tabelle 35: Folgeschäden nach Blutungen ($p = 0,037$)

In der CPM-Gruppe hatten 2,8% der lebenden Studienteilnehmer eine so starke Blutung, dass sie zum Follow-up-Zeitpunkt noch unter Folgeschäden litten. Diese Schäden waren meist funktionelle zerebrale Defizite aufgrund von Hirnblutungen. In der PSM-Gruppe, gab niemand an, noch unter Folgeschäden aufgrund einer Blutung zu leiden ($p=0,037$).

5.2.3 Thrombembolische Komplikationen

5.2.3.1 Thrombembolische Komplikationen insgesamt

		Anzahl n Patienten, die thrombembolische Ereignisse erlitten	p
CPM	n=218	39 (17,9%)	0,062
PSM	n=156	17 (10,9%)	
Gesamt	n=374	56 (15,0%)	

Tabelle 36: Thrombembolische Ereignisse insgesamt (p= 0,062)

Die Tabelle 36 besagt, dass insgesamt bei 15% der Studienpatienten eine thrombembolische Komplikation auftrat. Während in der PSM-Gruppe nur bei 10,9% der Teilnehmer ein solches Ereignis vorkam, waren es in der CPM-Gruppe 17,9% (p=0,062).

5.2.3.2 Notwendigkeit für ambulante oder stationäre Behandlung aufgrund eines thrombembolischen Ereignisses

		Anzahl n Patienten, mit Notwendigkeit einer thrombemboliebedingten Behandlung	p
CPM	n=218	17 (7,8%)	0,03
PSM	n=156	4 (2,6%)	
Gesamt	n=374	21 (5,6%)	

Tabelle 37: Notwendigkeit ambulanter oder stationärer Behandlung aufgrund eines thrombembolischen Ereignisses (p = 0,03)

Bei 7,8% der Patienten der CPM-Gruppe wurde eine Therapie aufgrund eines thrombembolischen Ereignisses nötig (siehe Tabelle 37). In der PSM-Gruppe war dies hingegen nur bei 2,6% der Patienten der Fall (p=0,030). Insgesamt wurde 5,6% aller Patienten eine Behandlung aufgrund einer Thrombembolie zuteil.

5.2.3.3 Leichte thrombembolische Komplikationen (Grad-1 Ereignisse)

		Anzahl n Patienten, die leichte thrombembolische Ereignisse erlitten	p
CPM	n=218	22 (10,1%)	0,718
PSM	n=156	14 (9,0%)	
Gesamt	n=374	36 (9,6%)	

Tabelle 38: Leichte thrombembolische Ereignisse in beiden Gruppen (p = 0,718)

Leichte thrombembolische Ereignisse wurden definiert als kurzzeitige Funktionsstörungen bestimmter Organe oder Organsysteme mit kompletter Restitutio ad Integrum. Als Beispiele seien die Amaurosis fugax sowie transitorische ischämische Attacken (TIA's) genannt.

Insgesamt traten bei 9,6% der Patienten solche Komplikationen auf. In der PSM-Gruppe wurde bei 9,0% und in der CPM-Gruppe bei 10,1% der Studienteilnehmer ein solches Ereignis registriert (p=0,718).

5.2.3.4 Mittelschwere thrombembolische Komplikationen (Grad-2 Ereignisse)

		Anzahl n Patienten, die mittelschwere thrombembolische Ereignisse erlitten	p
CPM	n=218	15 (6,9%)	0,332
PSM	n=156	7 (4,5%)	
Gesamt	n=374	22 (5,9%)	

Tabelle 39: Mittelschwere thrombembolische Ereignisse in beiden Gruppen (p=0,332)

Unter einem mittelschweren thrombembolischen Ereignis ist eine prinzipiell reversible Funktionsstörung eines Organs oder Organsystems zu verstehen. Es besteht jedoch bereits eine erhebliche Morbidität und die Wiederherstellung der vollen Funktionsfähigkeit dauert länger als bei einem leichten Ereignis. Das

prolongierte reversible ischämische neurologische Defizit (PRIND) sei als Beispiel genannt. Eine stationäre Aufnahme ist obligat.

Solche Ereignisse traten bei insgesamt 5,9% der Patienten auf. Während es in der PSM-Gruppe nur 4,5% waren, zeigten sich in der CPM-Gruppe bei 6,9% solche Ereignisse ($p=0,332$).

5.2.3.5 Schwere thrombembolische Komplikationen (Grad-3 Komplikationen)

		Anzahl n Patienten, die schwere thrombembolische Ereignisse erlitten	p
CPM	n=218	12 (5,5%)	0,011
PSM	n=156	1 (0,6%)	
Gesamt	n=374	13 (3,5%)	

Tabelle 40: Schwere thrombembolische Ereignisse ($p = 0,011$)

Thrombembolische Komplikationen wurden als *schwer* eingestuft, wenn ein irreversibles Funktionsdefizit zurückblieb. Als Beispiel sei der ischämische Hirninfarkt genannt.

Insgesamt erlitten 3,5% der Patienten ein solches Ereignis. In der CPM-Gruppe war dies mit 5,5% häufiger als in der PSM-Gruppe mit 0,6% ($p=0,011$). Der Unterschied ist signifikant.

5.2.3.6 Inzidenz von Grad-2 und Grad-3 thrombembolischen Ereignissen

Die Auswertung pro Patientenjahr (ppy) ergab, dass die Inzidenz für relevante thrombembolische Ereignisse 0,58% ppy in der PSM-Gruppe und 1,7% ppy in der CPM-Gruppe betrug ($p=0,017$).

5.2.3.7 Betroffene Organe schwerer thrombembolischer Ereignisse

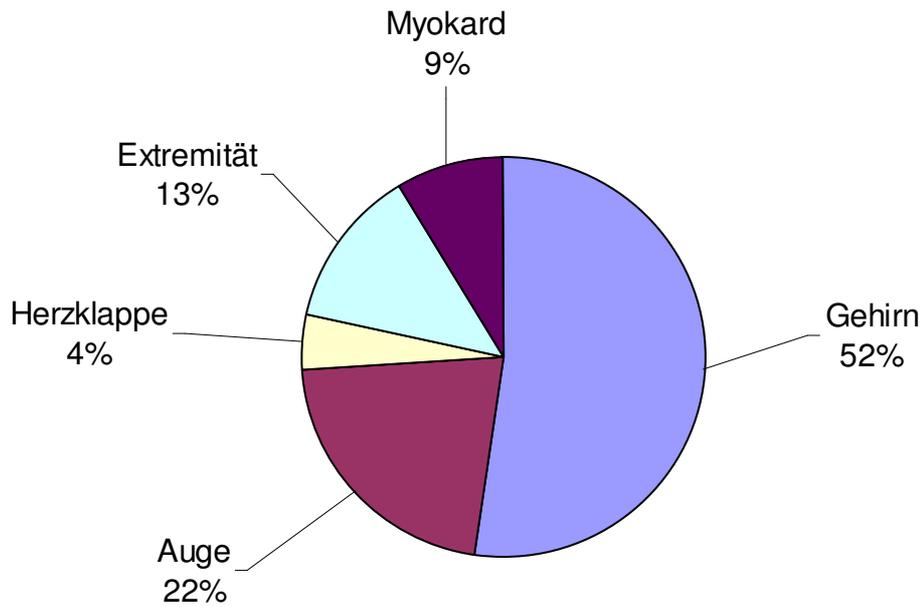


Abbildung 25: Prozentuale Verteilung der thrombembolischen Ereignisse in der CPM-Gruppe (p=0,175)

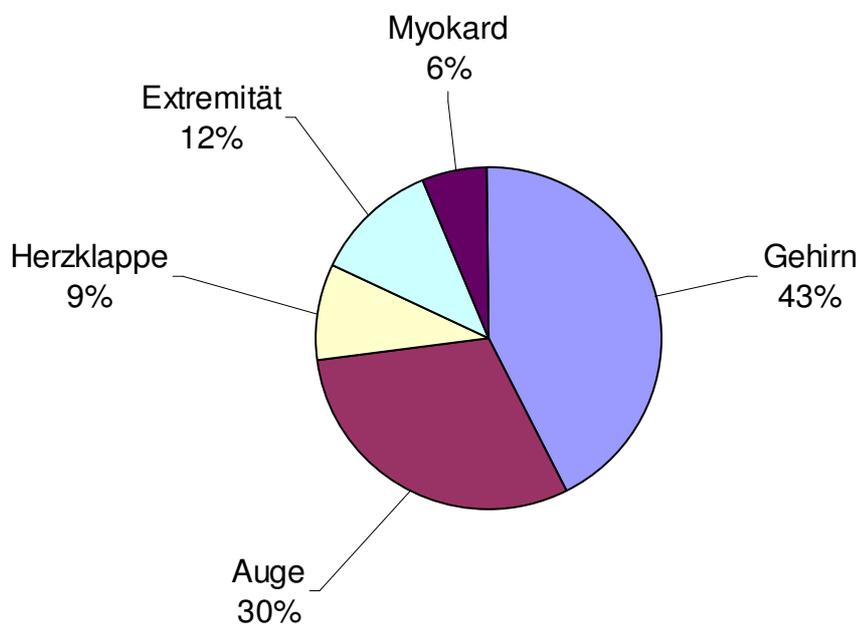


Abbildung 26: Prozentuale Verteilung der thrombembolischen Ereignisse in der PSM-Gruppe (p=0,175)

Die Abbildung 25 und Abbildung 26 veranschaulichen die prozentuale Verteilung der thrombembolischen Komplikationen, bezogen auf die betroffenen Organsysteme. Die Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen sind statistisch nicht signifikant ($p=0,175$).

5.2.3.8 Folgeschäden

		Anzahl n Patienten, die an Folgeschäden aufgrund einer Thrombembolie leiden	p
CPM	n=218	12 (5,5%)	0,11
PSM	n=156	1 (0,6%)	
Gesamt	n=374	13 (3,5%)	

Tabelle 41: Folgeschäden durch thrombembolisches Ereignis ($p = 0,11$)

Zum Follow-up-Zeitpunkt litten 3,5% der Studienteilnehmer an den Folgen eines thrombembolischen Ereignisses (siehe Tabelle 41). Der Anteil lag in der CPM-Gruppe mit 5,5% höher als in der PSM-Gruppe mit 0,6% ($p=0,11$).

5.3 Lebensqualität

5.3.1 Zufriedenheit mit dem Gerinnungsmanagement

Alle Studienteilnehmer wurden aufgefordert, ihre Zufriedenheit mit dem jeweiligen Gerinnungsmanagement anzugeben. Ein Zufriedenheits-Score diente der Quantifizierung der Zufriedenheit mit dem jeweiligen Verfahren. Zu diesem Zweck wurde eine Skala von eins bis zehn vorgegeben. Die Zahl *eins* bedeutete, dass der Patient mit dem Verfahren maximal unzufrieden ist. Eine *Zehn* bedeutete höchstmögliche Zufriedenheit.

		Zufriedenheits-Score	
CPM	n=218	7,99 (+/- 2,10)	p<0,001
PSM	n=156	9,04 (+/- 1,75)	

Tabelle 42: Zufriedenheit mit dem Gerinnungsmanagement (p < 0,001)

Es zeigte sich, dass der Zufriedenheits-Score in der PSM-Gruppe im Mittel 1,05 Punkte höher lag als in der Vergleichsgruppe: 7,99 (+/- 2,10) in der CPM-Gruppe vs. 9,04 (+/- 1,75) in der PSM-Gruppe. Der Unterschied der Mittelwerte ist statistisch hoch signifikant (p<0,001). Siehe hierzu auch Tabelle 42.

5.3.2 Aktuelles Befinden

Vergleichbar mit dem Zufriedenheits-Score wurde ein Befindlichkeits-Score benutzt, um den Patienten die Möglichkeit zu geben, ihr aktuelles Befinden aufzuzeigen.

Dieser Score reichte ebenfalls von eins bis zehn. Eine niedrige Zahl ist mit schlechtem Befinden gleichzusetzen; eine hohe Zahl hingegen mit gutem Wohlbefinden.

		Befindlichkeits- Score	
CPM	n=218	7,36 (+/- 2,50)	p<0,001
PSM	n=156	8,22 (+/- 1,96)	

Tabelle 43: Aktuelles Befinden der Patienten (p < 0,001)

Im Mittel lag der Befindlichkeits-Score in der PSM-Gruppe um 0,86 Punkte höher als in der Vergleichsgruppe: 7,36 (+/- 2,50) in der CPM-Gruppe vs. 8,22 (+/- 1,96) in der PSM-Gruppe. Der Mittelwertunterschied ist ebenfalls statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$).

6 Diskussion

Das INR-Selbstmanagement stellt eine attraktive Alternative für Patienten mit dauerhafter oraler Antikoagulation nach mechanischem Herzklappenersatz zur konventionellen Gerinnungseinstellung durch den Hausarzt dar. Es beinhaltet sowohl die Bestimmung des INR-Wertes als auch die eigene Marcumardosisfindung.

Bei richtiger Anwendung kann der Patient profitieren: Die Mobilität und Unabhängigkeit von Ärzten wird von vielen Patienten als vorteilhaft empfunden. Häufigere Gerinnungsbestimmungen geben größere Therapiesicherheit. Die Patienten können ihre individuelle Reaktionsweise auf bestimmte Lebensumstände wie Ernährung, Sport oder Erkrankungen besser kennen lernen. Sie können rascher auf Veränderungen des Gerinnungswertes reagieren und somit die Qualität der Gerinnungseinstellung verbessern. Diese Eigenverantwortung der Patienten fördert auch die Therapiecompliance.

Es ist aber auch bekannt, dass die Patientencompliance stark vom Bildungsgrad abhängig ist (81). In vorliegender Arbeit zeigte sich zudem, dass in der Gruppe der Selbstbestimmer Personen höherer Schulbildung hoch signifikant überrepräsentiert sind.

Es ist inzwischen unbestritten, dass der INR-Wert wesentliche Vorteile bei der Gerinnungseinstellung von Patienten unter oraler Antikoagulantientherapie bietet. Dies liegt vor allem daran, dass die Werte zwischen unterschiedlichen Laboratorien vergleichbar sind. Dies ist beim Quick-Wert nur sehr bedingt der Fall (110, 137, 160).

Dennoch hat sich offenbar vor allem bei Hausärzten der INR-Wert noch immer nicht vollständig durchgesetzt. Es besteht ein hoch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Benutzung des jeweiligen Bezugssystems (INR oder Quick), zwischen beiden Studiengruppen unserer Arbeit. Während in der PSM-Gruppe 94,2% mit dem INR-Wert arbeiteten, waren es in der CPM-Gruppe nur 56,9%.

In einer Studie mit 862 Patienten (GELIA-Studie) wurden unter anderem Veränderungen der Akzeptanz des INR-Wertes im Zeitraum 1993 bis 1996 ermittelt. Die Autoren stellten in diesem Zeitraum einen positiv zu bewertenden Trend fest: Bei einer zunehmenden Zahl von Patienten fand der INR-Wert Einzug in die

Koagulationstherapie nach mechanischem Herzklappenersatz. Eingeschlossen waren sowohl PSM als auch CPM-Patienten. Bei den Studienpatienten der GELIA-Studie war im Jahre 1993 noch niemand INR-kontrolliert; 1996 waren es bereits über 74% der Patienten (66). In vorliegender Arbeit verwendeten 72,5% aller Studienteilnehmer den INR-Wert.

Ein weiterer Faktor ist für die Güte der Gerinnungseinstellung wichtig: Das Messintervall. Je länger nämlich die Messintervalle sind, desto kürzer ist die TTR (time in target range), also die Zeit, in der sich die Werte im individuellen therapeutischen Zielbereich befinden. Je kürzer wiederum die TTR ist, desto höher sind die Komplikationsraten (123).

In unserer Studie bestimmten die Patienten der PSM-Gruppe ihren Gerinnungswert im Durchschnitt 3,7 (+/- 3,4) mal pro Monat; die Teilnehmer der CPM-Gruppe gingen durchschnittlich nur 1,5 (+/- 1,1) mal pro Monat - und damit signifikant seltener - zum Hausarzt, um ihren Gerinnungswert bestimmen zu lassen. In der PSM-Gruppe bestimmten die Patienten ihre Werte demnach 2,5 mal häufiger als die Patienten der CPM-Gruppe. Der Unterschied ist jedoch nicht so groß wie in der ESCAT-I-Studie beschrieben. Hier bestimmten die Patienten der PSM-Gruppe ihre Werte nach einem Jahr viermal häufiger als die Patienten der Vergleichsgruppe. Nach zwei Jahren bestimmten sie sogar sechs mal so häufig (86).

Allerdings liegen in der Literatur zum Nutzen häufiger Bestimmungen auch widersprüchliche Aussagen vor. So wurde eine Studie von Pengo et. al. veröffentlicht, die bei Patienten mit stabilen Werten empfiehlt, das Messintervall bei konventioneller Hausarztbestimmung von vier auf sechs Wochen zu erhöhen, da dies nicht zu mehr Komplikationen führe, die Lebensqualität der Patienten dadurch aber verbessert werden könne. Hier geht der Aufwand des Arztbesuchs mit ein, der beim PSM entfällt (111).

Die Studie ESCAT-I (84) wurde am Herzzentrum in Bad Oeynhausen 1994 als prospektive randomisierte Studie für Patienten nach mechanischem

Herzklappenersatz konzipiert. Mit der Studie sollten folgende Fragestellungen geklärt werden:

1. Führt der frühe Beginn (8. Tag postoperativ) der oralen Antikoagulation mittels INR Selbstmanagement zu einer verbesserten Einhaltung des therapeutischen Bereiches (INR 2.5-4.5)?
2. Wird aufgrund des INR Selbstmanagements die Anzahl schwerer Thromboembolien und Blutungen reduziert?
3. Kann durch das INR Selbstmanagement eine Low-Dose Antikoagulation durchgeführt werden?
4. Entwickelt sich aufgrund des INR-Selbstmanagements eine verbesserte Lebensqualität?
5. Gibt es klappenbedingte Unterschiede bei schweren Thromboembolien und Blutungen ?

Die Patientenzahl belief sich auf n=1155. Entsprechend der Randomisierung entfielen 576 Patienten (49,9 %) in die konventionelle Gruppe, in welcher die Antikoagulationstherapie vom Hausarzt durchgeführt wurde. Auf die Gruppe der Patienten, welche das INR-Selbstmanagement durchführten, entfielen 579 Patienten (50,1 %). Die INR-Werte und Komplikationsereignisse wurden in monatlichen Intervallen mittels Patientenprotokollbögen an das Studienzentrum geschickt.

79 % der von den Patienten der PSM-Gruppe ermittelten INR-Werte lagen im vorgegebenen Therapiekorridor von INR 2,5 – 4,5, in der CPM-Gruppe waren es nur 64,9% der Werte. Die thromboembolische Komplikationsrate konnte von 2,8 % pro Patientenjahr auf 1,5 % pro Patientenjahr reduziert werden, unabhängig von der gewählten Klappenposition, allein durch einen frühen Beginn des INR-Selbstmanagements unmittelbar nach einem mechanischem Herzklappenersatz (84).

Die ESCAT-II-Studie (85) baute auf den Ergebnissen von ESCAT-I auf und untersuchte mit insgesamt 3 300 Patienten, einen Low-dose-Therapiebereich von INR 1,8 bis 2,8 für Aortenklappen sowie INR 2,5 bis 3,5 für Mitralklappen oder Doppelklappenersatz. Die Vergleichsgruppe verwendete den bisher in Deutschland üblichen Therapiebereich von INR 2,5 bis 4,5 für alle Klappenpositionen.

Mit ESCAT-II konnte gezeigt werden, dass Patienten in der Lage sind, einen in engen Grenzen vorgegebenen Therapiebereich einzuhalten. Im Vergleich zum breiter vorgegebenen herkömmlichen Therapiebereich gelang dies sogar signifikant besser, bei gleichzeitiger Senkung von Thromboembolie- und Blutungskomplikationsrate (85).

Die Gerinnungswerte sollen sich möglichst konstant im individuellen therapeutischen Zielbereich befinden. Während in unserer Studie in der PSM-Gruppe 72,9 (+/- 18,5) % der Messwerte im therapeutischen Bereich lagen, waren es in der CPM-Gruppe mit lediglich 57,2 (+/- 22,5) % signifikant weniger. Körtke veröffentlichte in ESCAT-I ähnliche Zahlen (80% in der PSM-Gruppe versus 62% in der CPM-Gruppe) (84). Auch in Arbeiten von Sidhu und Christensen bestätigte sich diese Größenordnung (34, 136).

In vorliegender Arbeit lagen bei Patienten mit Aortenklappenersatz in der PSM-Gruppe mit 95,8 (+/- 8,9) % hoch signifikant mehr Werte als in der CPM-Gruppe mit 86,8 (+/- 14,0) % im Bereich zwischen INR 2,0 und INR 4,5.

Bei Patienten mit Mitralklappenersatz lagen in der PSM-Gruppe 83,0 (+/- 21,7) %, in der CPM-Gruppe 66,3 (+/- 28,4) % der ermittelten Gerinnungswerte im Bereich zwischen INR 2,5 bis INR 4,5. Dieses Ergebnis fiel jedoch nicht statistisch signifikant aus.

Betrachtet man in unserer Population gesondert den Anteil an Werten unter INR 2,0 bei Patienten mit Aortenklappenersatz, so zeigt sich ein hoch signifikanter Unterschied: In der PSM-Gruppe lagen im Mittel nur 3,40 (+/- 8,5) % der Werte unter dieser Grenze, während in der CPM-Gruppe im Mittel 11,89 (+/- 13,56) % der Werte darunter lagen.

Bei unseren Patienten mit Mitralklappenersatz lagen in der PSM-Gruppe 15,2 (+/- 20,4) % der Werte unter der Grenze INR 2,5, in der CPM-Gruppe waren es 30,3 (+/- 27,7) % der Werte. Dieser Unterschied erwies sich als nicht signifikant.

Insgesamt traten in der konventionellen Gruppe relativ viel mehr zu niedrige INR-Werte auf als in der PSM-Gruppe. Bei diesen Patienten bestand also zum Messzeitpunkt eine insuffiziente Antikoagulation. Das signifikant häufigere Auftreten

schwerer thrombembolischer Komplikationen in der CPM-Gruppe könnte hierdurch erklärt werden.

Die Notwendigkeit für therapeutische Maßnahmen aufgrund entgleister Gerinnungswerte bestand in der PSM-Gruppe bei 7,7% der Patienten. In der CPM-Gruppe waren solche Maßnahmen vergleichbar bei 9,2% der Patienten zu verzeichnen. Zumindest ein Trend zuungunsten der CPM-Gruppe ist auch hier zu erkennen.

Das Ziel einer oralen Antikoagulationsbehandlung ist es, thrombembolische Ereignisse zu verhindern, ohne Blutungsereignisse herbeizuführen. In vorliegender Arbeit ist ein deutlicher Trend zu erkennen, dass Komplikationen (Blutungs- und thrombembolische Ereignisse) in der PSM-Gruppe seltener auftreten als in der CPM-Gruppe. Während bei den Blutungskomplikationen zwar ein Trend zugunsten der PSM-Gruppe zu erkennen ist (2,2% Grad-2 und Grad-3 Blutungen pro Patientenjahr in der PSM-Gruppe versus 2,7% in der CPM-Gruppe), konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Anders verhält es sich bei den Folgeschäden aufgrund von Blutungsereignissen. Während nämlich in der CPM-Gruppe 2,8% noch unter blutungsbedingten Folgeschäden litten, gab dies kein Patient in der PSM-Gruppe an. Dieser Unterschied war signifikant.

Die Inzidenz für relevante thrombembolische Ereignisse (Grad-2 und Grad-3 Ereignisse) war mit 0,58% ppy in der PSM-Gruppe und 1,7% ppy in der CPM-Gruppe signifikant unterschiedlich.

In der Literatur findet sich zum Teil der Trend bestätigt, dass bei Patienten, die ihre Blutgerinnung selbst messen und einstellen weniger thrombembolische Komplikationen auftreten. So veröffentlichte Horstkotte thrombembolische Komplikationsraten pro Patientenjahr von 0,9% beim PSM versus 3,6% beim CPM (67). ESCAT-I beschreibt insgesamt ein signifikant häufigeres Auftreten von Komplikationsereignissen in der CPM-Gruppe (84). Für sich genommen konnte jedoch weder für thrombembolische noch für blutungsbedingte Ereignisse ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (84). ESCAT-II untersuchte Komplikationsraten bei Patienten, die alle das PSM durchführten. Eine Gruppe, die nach einem sogenannten low-dose-Schema eingestellt war, wurde mit einer

Kontrollgruppe verglichen, die höher antikoaguliert wurde. Hierbei zeigten sich gleich hohe thrombembolische Komplikationsraten in beiden Gruppen (0,21% pro Patientenjahr), jedoch weniger höhergradige Blutungen (0,56% Blutungskomplikationen pro Patientenjahr in der PSM-Gruppe versus 0,91% in der konventionellen Gruppe) (85).

Bernardo veröffentlichte, dass die Komplikationsraten in der Selbstmanagement-Gruppe, sowohl schwere Blutungen als auch thrombembolische Ereignisse betreffend, signifikant niedriger sind als beim konventionellen Management (19).

Therapeutische Maßnahmen mussten in der vorliegenden Arbeit in der CPM-Gruppe bei 7,8% der Patienten wegen einer Thrombembolie ergriffen werden. In der PSM-Gruppe war dies hingegen nur bei 2,6% der Patienten nötig und damit signifikant seltener.

Auch litten weniger Patienten der PSM-Gruppe unter thrombembolieassoziierten Folgeschäden (0,6% versus 5,5% in der CPM-Gruppe). Dieser Unterschied erwies sich jedoch nicht als signifikant.

Unsere Arbeit kommt des Weiteren ebenso wie eine jüngere Arbeit von Koertke et. al. (87) zu dem Ergebnis, dass die Überlebensrate in der PSM-Gruppe signifikant höher ist als in der CPM-Gruppe. Die multivariate Regressionsanalyse unserer Daten zeigte, dass das PSM der einzige unabhängige prognostische Faktor für das Überleben in der Studienpopulation ist. Weder Geschlechtszugehörigkeit, Alter noch die Klappenposition der ersetzten Herzklappe sind in vorliegender Arbeit prognostische Faktoren für das Überleben.

Bislang galten vorwiegend klassische Kriterien wie Letalität, Morbidität und das erneute Auftreten von Symptomen als entscheidende Parameter für die Beurteilung eines Verfahrens in der Klappenchirurgie. In zunehmendem Maße rückt nun aber die Lebensqualität des einzelnen Patienten mit in den Vordergrund (130). Die mechanische Klappe selbst kann bestimmte Unannehmlichkeiten für den Patienten nach sich ziehen. Besonders zu betonen ist hier das störende Klicken der Klappen, über das einige Patienten klagen (23). Den größeren Einfluss auf die Lebensqualität nach mechanischem Klappenersatz hat aber die orale Antikoagulationstherapie.

Deshalb war es auch ein wichtiges Ziel dieser Studie herauszufinden, wie es um die Lebensqualität der Patienten, die einer ständigen oralen Antikoagulationstherapie bedürfen, bestellt ist. Zunächst sollte hierzu die Zufriedenheit der Studienteilnehmer mit dem jeweiligen Management verglichen werden. Hierfür wurde ein Zufriedenheits-Score angewandt. Es zeigte sich, dass die Patienten der PSM-Gruppe hoch signifikant zufriedener mit ihrem Verfahren sind als die Patienten der CPM-Gruppe mit dem konventionellen Vorgehen.

Auch das aktuelle Befinden in den beiden Gruppen wurde miteinander verglichen. Hier zeigte sich ebenfalls ein statistisch hoch signifikant besserer Befindlichkeits-Score in der PSM-Gruppe als in der CPM-Gruppe.

Diese Ergebnisse korrelieren gut mit den bisher von anderen Arbeitsgruppen veröffentlichten Daten. So fanden Gadisseur et. al. heraus, dass bereits durch die Patientenselbsttestung (PST, n=47 Patienten) eine Verbesserung der Lebensqualität gegenüber dem konventionellen Vorgehen eintritt; durch das Patientenselbstmanagement (PSM, n=41 Patienten) ,also auch die Dosiseinstellung durch den Patienten, aber noch eine weitere Verbesserung der Lebensqualität möglich ist (46). Die Autoren nutzten wie in vorliegender Arbeit Patientenfragebögen zur Datenerhebung(46).

Sawicki untersuchte ebenfalls mithilfe eines Fragebogens bei 179 Patienten (89 CPM-Patienten, 90 PSM-Patienten) besonders die Aspekte der Lebensqualität, die unmittelbar mit dem Gerinnungsmanagement assoziiert sind. Auch er kam in seiner Arbeit zu dem Ergebnis, dass die Patienten bezüglich dieser Kriterien eine signifikant höhere Lebensqualität in der Selbstmanagement-Gruppe genießen (124). Besonders die größere Unabhängigkeit und bessere Urlaubs- und Freizeitplanung scheinen eine Hauptrolle zu spielen (88).

Schmidtke et. al. vermuten, dass der hohe Grad der Lebensqualität bei Patienten mit Selbstmanagement damit zusammenhängen könnte, dass diese Patienten gelernt haben, ihre Gerinnungswerte innerhalb des empfohlenen therapeutischen Bereichs zu halten (130).

7 Zusammenfassung

Das Gerinnungsselbstmanagement (PSM) hat sich in den vergangenen Jahren zu einer guten Alternative zum konventionellen Gerinnungsmanagement (CPM) entwickelt.

Patienten, die nach mechanischem Herzklappenersatz auf eine lebenslange orale Antikoagulationstherapie mit Marcumar® angewiesen sind, erhalten die Möglichkeit, postoperativ ein unabhängiges und selbstbestimmtes Leben fortzuführen. Häufige ambulante Blutabnahmen beim Hausarzt entfallen. Insbesondere bei Urlauben sind die Patienten des PSM dadurch im Vorteil.

Es konnte gezeigt werden, dass das Selbstmanagement bei richtiger Schulung der Patienten sicher ist und von den Patienten gut angenommen wird.

Vorliegende Studie greift auf einen Beobachtungszeitraum von bis zu 15 Jahren zurück. Dadurch unterscheidet sie sich von den meisten vorangegangenen Arbeiten. Uns ging es insbesondere um die Klärung der Frage, ob Patienten, die ihre Antikoagulation nach mechanischem Herzklappenersatz selbst bestimmen, Jahre nach der Operation weniger Komplikationen (Thrombembolien, Blutungen) als Patienten mit konventioneller Betreuung erlitten haben.

Da entsprechende Komplikationen eng mit entgleisten Gerinnungswerten assoziiert sind, werteten wir die jeweils letzten 50 gemessenen Gerinnungswerte der Patienten aus. Bezüglich der Gerinnungswerte interessierte uns auch, welche Studiengruppe häufiger Quick- bzw. INR-Werte als Bezugssystem verwendet.

Auch die Lebensqualität sowie die Zufriedenheit mit dem jeweiligen Verfahren (PSM oder CPM) sollten zwischen den Studiengruppen verglichen werden.

In vorliegende Arbeit wurden primär 444 Patienten nach mechanischem Herzklappenersatz an der Herzchirurgischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München eingeschlossen. 24 Patienten gingen dem Follow-up verloren. In die statistische Auswertung gingen n=160 PSM-Patienten und n=260 CPM-Patienten ein. Die Beobachtungszeit betrug 95,0 (+/- 23,5) Monate in der PSM-Gruppe und 104,9 (+/- 28,5) Monate in der CPM-Gruppe ($p < 0,001$). In der PSM-

Gruppe lag das mittlere Alter zum Follow-up-Zeitpunkt bei 61,2 (+/- 10,2) und in der CPM-Gruppe bei 66,4 (+/- 8,1) Jahren ($p < 0,001$).

Die Daten wurden zunächst anhand von Patientenfragebögen erhoben. Zur weiteren Klärung bestimmter Sachverhalte wurden ergänzend Hausärzte oder behandelnde Fachärzte befragt.

Die Vorteile in der Verwendung des INR- anstatt des Quick-Wertes zur Überwachung der oralen Antikoagulation sind heute unbestritten. In der CPM-Gruppe arbeiten jedoch noch 42% der betreuenden Hausärzte mit dem Quick-Wert (in der PSM-Gruppe 6%) ($p < 0,001$). Der Nachteil hierbei ist die mangelnde Vergleichbarkeit der Quick-Werte zwischen den unterschiedlichen Laboratorien und damit verbunden eine geringere Therapiesicherheit. Die Verwendung des INR-Wertes wird daher allgemein empfohlen. Dies sollte auch bei CPM-Patienten noch mehr berücksichtigt werden.

Die Qualität der Gerinnungseinstellung, gemessen an dem Anteil der Gerinnungswerte, die sich im individuellen therapeutischen Zielbereich befinden, ist in der Gruppe der Selbstbestimmer hoch signifikant besser. Während in der PSM-Gruppe 72,87 (+/- 18,51)% der angegebenen Werte innerhalb des individuellen therapeutischen Bereichs liegen, sind es in der CPM-Gruppe nur 57,17 (+/- 22,53)% ($p < 0,001$). Ursächlich hierfür dürfte die hoch signifikant häufigere Gerinnungswertbestimmung in der PSM-Gruppe sein. Während in der PSM-Gruppe 3,7 (+/- 3,4) mal pro Monat gemessen wurde, war dies in der CPM-Gruppe nur 1,5 (+/- 1,1) mal pro Monat der Fall ($p < 0,001$).

Weniger stark entgleiste Werte in der PSM-Gruppe als in der CPM-Gruppe erhöhen die Therapiesicherheit. Dies ist auf das kürzere Messintervall und die damit verbundene bessere und schnellere Gegenregulation auf entgleiste Werte zurückzuführen.

Signifikant zeigte sich der Unterschied bezüglich zu geringer Antikoagulationsintensitäten (zu niedrige INR-Werte) zugunsten der PSM-Gruppe. In diesem Bereich ($INR \leq 1,5$) lagen in der PSM-Gruppe 0,69%, in der CPM-Gruppe 2,13% der Werte ($p = 0,002$). In diesem Zusammenhang kam es zu einer signifikant geringeren Inzidenz relevanter thrombembolischer Ereignisse pro Patientenjahr in der PSM-Gruppe (0,58% ppy in der PSM-Gruppe vs. 1,7% ppy in der CPM-Gruppe, $p = 0,017$).

Bezüglich des Vorkommens wesentlich zu hoher Antikoagulationsintensitäten ($\text{INR} \geq 5,5$) konnte nur ein Trend zugunsten der PSM-Gruppe verzeichnet werden. In der PSM-Gruppe traten solche Werte in 0,21%, in der CPM-Gruppe in 0,26% der Fälle auf ($p=0,802$). Entsprechend zeigte sich auch bezüglich der relevanten Blutungsereignisse pro Patientenjahr kein signifikanter Unterschied (2,2% ppy in der PSM-Gruppe vs. 2,7% ppy in der CPM-Gruppe, $p=0,406$).

Weniger Komplikationen vermindern Morbidität und Mortalität der Patienten.

Die Überlebensrate zeigte sich in der PSM-Gruppe signifikant höher als in der CPM-Gruppe ($p=0,004$). Die multivariate Regressionsanalyse zeigte hierbei, dass das PSM der einzige unabhängige prognostische Faktor für das Überleben in der Studienpopulation ist.

Auch die Zufriedenheit mit dem jeweiligen Gerinnungsmanagement (PSM oder CPM) sowie die Lebensqualität fanden sich bei den Patienten der PSM-Gruppe signifikant besser als in der konventionellen Gruppe (jeweils $p < 0,001$).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das Gerinnungsselbstmanagement zahlreiche Vorteile bietet und Patienten nach mechanischem Herzklappenersatz empfohlen werden sollte, so fern die physischen und kognitiven Voraussetzungen gegeben sind.

8 Danksagung

Herzlichen Dank an Frau Professor Dr. med. Sabine Däbritz und Herrn Dr. med. Helmut Mair, die mir das Thema freundlich überlassen haben und mir stets unterstützend und leitend zur Seite standen.

Mein besonderer Dank gebührt auch Herrn Professor Dr. med Bruno Reichart, dem Direktor der Herzchirurgischen Klinik am Klinikum Großhadern der Universität München. Die hervorragende Ausstattung und die großen Operationszahlen seiner Abteilung machten diese Arbeit möglich.

Hilfe und Beratung bei der Auswertung der Daten erhielt ich von Dr. H. Mair und Frau Hoster (IBE München Großhadern). Hierfür ebenfalls verbindlichen Dank.

Vielen Dank meinen Eltern, die mir das Studium und die Promotion ermöglichten und die mir stets Kraft und Rückhalt gaben.

9 Anhang

9.1 Patientenfragebogen

Bitte ausgefüllt zurücksenden an:

Klinikum der Universität München
Herzchirurgische Klinik und Poliklinik – Großhadern
z.Hd. Dr. Helmut Mair
Marchioninstr. 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. Heparin-gabe, Konakion-gabe, Krankenhauseinweisung 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 vermehrte 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 diagnostiziert (CT, MRT, Ultraschall etc.)	Verfahren (CT, MRT, MRT, etc.)

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

Ja Nein

Falls „Ja“, Art der Behandlung (zB. 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:

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

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Warum Ihre Bewertung (evtl. 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 Ärztefragebogen

_____ **LMU**
Ludwig _____
Maximilians—
Universität____
München_____

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. Aagaard J. The Carbomedics aortic heart valve prosthesis: a review. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 45 (6): 531-4, 2004.
2. Aagaard J, Tingleff J. Fifteen years' clinical experience with the CarboMedics prosthetic heart valve. *J Heart Valve Dis* 14 (1): 82-8, 2005.
3. Acar J, Iung B, Boissel JP, Samama MM, Michel PL, Teppe JP, Pony JC, Breton HL, Thomas D, Isnard R, de Gevigney G, Viguier E, Sfihi A, Hanania G, Ghannem M, Mirode A, Nemoz C. AREVA: multicenter randomized comparison of low-dose versus standard-dose anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Circulation* 94 (9): 2107-12, 1996.
4. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 353 (9154): 717-9, 1999.
5. Andersen PV, Alstrup P. Long-term survival and complications in patients with mechanical aortic valves without anticoagulation. A follow-up study from 1 to 15 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 6 (2): 62-5, 1992.
6. Anderson D, Harrison L, Hirsh J. Evaluation of a portable prothrombin time monitor for home use by patients who require long-term oral anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 153: 1441-7, 1993.
7. Ansell J, Holden A, Knapic N. Patient self-management of oral anticoagulation guided by capillary (fingerstick) whole blood prothrombin times. *Arch Intern Med* 149 (11): 2509-11, 1989.
8. Ansell JE. Optimizing the efficacy and safety of oral anticoagulant therapy: high-quality dose management, anticoagulation clinics, and patient self-management. *Semin Vasc Med* 3 (3): 261-70, 2003.
9. Attermann J, Andersen NT, Korsgaard H, Maegaard M, Hasenkam JM. Precision of INR measured with a patient operated whole blood coagulometer. *Thromb Res* 110 (1): 65-8, 2003.
10. Bando K, Kobayashi J, Hirata M, Satoh T, Niwaya K, Tagusari O, Nakatani S, Yagihara T, Kitamura S. Early and late stroke after mitral valve replacement with a mechanical prosthesis: risk factor analysis of a 24-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 126 (2): 358-64, 2003.
11. Barthels M, Poliwoda H. 5. Detaillierte Testinterpretation, Einfluss unterschiedlicher Thromboplastine. In: "Gerinnungsanalyse: Interpretation, Schnellorientierung, Therapiekontrolle". Vol. 4. Stuttgart, p. 195-196, 1993.
12. Barthels M, Poliwoda H. 5. Detaillierte Testinterpretation, Quick-Test. In: "Gerinnungsanalyse: Interpretation, Schnellorientierung, Therapiekontrolle". Vol. 4. Stuttgart, p. 195-196, 1993.
13. Bassand JP, Richard-Lordereau I, Cadroy Y. Efficacy and safety of fondaparinux in patients with acute coronary syndromes. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 5 (6): 1013-26, 2007.
14. Bauersachs R, Breddin HK. Moderne Antikoagulation. Probleme des Bewährten, Hoffnung auf das Neue. *Internist (Berl)* 45 (6): 717-26, 2004.
15. Bauersachs RM. New anticoagulants. *Hamostaseologie* 28 (1): 21-26, 2008.
16. Bauman ME, Black KL, Massicotte MP, Bauman ML, Kuhle S, Howlett-Clyne S, Cembrowski GS, Bajzar L. Accuracy of the CoaguChek XS for point-of-care international normalized ratio (INR) measurement in children requiring warfarin. *Thromb Haemost* 99 (6): 1097-103, 2008.

17. Bekanntmachung. des Hilfsmittelverzeichnisses, Jahrgang 48, Nummer 79a ISSN 0720-6100, Bundesanzeiger,; herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz am 25. April 1996
18. Ben Zekry S, Sagie A, Ben-Dor I, Weisenberg DA, Nukrian H, Battler A, Shapira Y. Initial clinical experience with a hand-held device (Thrombocheck) for the detection of bileaflet prosthetic valve malfunction. *J Heart Valve Dis* 14 (4): 476-80, 2005.
19. Bernardo A. Optimizing long-term anticoagulation by patient self-management? *Z Kardiol* 87 Suppl 4: 75-81, 1998.
20. Bernardo A, Voller H. Leitlinien "Gerinnungsselbstmanagement". *Dtsch Med Wochenschr* 126 (12): 346-51, 2001.
21. Beyth R, Landefeld C. Prevention of major bleeding in older patients treated with warfarin: Results of a randomised trial. In: Society of General Internal Medicine; 20th Annual Meeting, Washington D.C., 1997.
22. Bjork VO. Advantages and long-term results of the Bjork-Shiley valve. In: Vogel JHK, ed. *Cardiovascular medicine*. New York: Raven Press: 293-4, 1982.
23. Blome-Eberwein SA, Mrowinski D, Hofmeister J, Hetzer R. Impact of mechanical heart valve prosthesis sound on patients' quality of life. *Ann Thorac Surg* 61 (2): 594-602, 1996.
24. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, Edmunds LH, Jr., Fedderly BJ, Freed MD, Gaasch WH, McKay CR, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Rahimtoola SH, Ritchie JL, Cheitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A, Jr., Gibbons RJ, Russell RO, Ryan TJ, Smith SC, Jr. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease). *J Heart Valve Dis* 7 (6): 672-707, 1998.
25. Bounameaux H, Perneger T. Fondaparinux: a new synthetic pentasaccharide for thrombosis prevention. *Lancet* 359 (9319): 1710-1, 2002.
26. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, Segers AE, Cariou R, Leeuwenkamp O, Lensing AW. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 140 (11): 867-73, 2004.
27. Burri S, Demarmels Biasiutti F, Lammle B, Wuillemin WA. Comparison of Quick/INR values of whole capillary blood (CoaguChek Plus) and venous citrate plasma in patients with and without oral anticoagulation. *Schweiz Med Wochenschr* 128 (44): 1723-9, 1998.
28. Butchart EG, Lewis PA, Bethel JA, Breckenridge IM. Adjusting anticoagulation to prosthesis thrombogenicity and patient risk factors. Recommendations for the Medtronic Hall valve. *Circulation* 84 (5 Suppl): III61-9, 1991.
29. Caliezi C, Niederer A, Wuillemin WA. Patienten-Selbstmanagement der oralen Antikoagulation. *Ther Umsch* 60 (1): 59-62, 2003.
30. Caliezi C, Waber M, Pfiffner D, Saner H, Lammle B, Wuillemin WA. Patienten-Selbstkontrolle der oralen Antikoagulation mit CoaguChek. *Schweiz Med Wochenschr* 130 (24): 916-23, 2000.
31. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 89 (2): 635-41, 1994.
32. Castaldo G, D'Argenio V, Nardiello P, Zarrilli F, Sanna V, Rocino A, Coppola A, Di Minno G, Salvatore F. Haemophilia A: molecular insights. *Clin Chem Lab Med* 45 (4): 450-61, 2007.

33. Chan E, McLachlan AJ, Pegg M, MacKay AD, Cole RB, Rowland M. Disposition of warfarin enantiomers and metabolites in patients during multiple dosing with rac-warfarin. *Br J Clin Pharmacol* 37 (6): 563-9, 1994.
34. Christensen TD, Andersen NT, Attermann J, Hjortdal VE, Maegaard M, Hasenkam JM. Mechanical heart valve patients can manage oral anticoagulant therapy themselves. *Eur J Cardiothorac Surg* 23 (3): 292-8, 2003.
35. Cropp JS, Bussey HI. A review of enzyme induction of warfarin metabolism with recommendations for patient management. *Pharmacotherapy* 17 (5): 917-28, 1997.
36. Daebritz SH, Fausten B, Hermanns B, Franke A, Schroeder J, Groetzner J, Autschbach R, Messmer BJ, Sachweh JS. New flexible polymeric heart valve prostheses for the mitral and aortic positions. *Heart Surg Forum* 7 (5): E525-32, 2004.
37. Davie E, Ratnoff O. Waterfall sequence for intrinsic blood coagulation. *Science* 145: 1310-1, 1964.
38. de Vries JX, Volker U. Determination of the plasma protein binding of the coumarin anticoagulants phenprocoumon and its metabolites, warfarin and acenocoumarol, by ultrafiltration and high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 529 (2): 479-85, 1990.
39. Edmunds LH, Jr. Thrombotic and bleeding complications of prosthetic heart valves. *Ann Thorac Surg* 44 (4): 430-45, 1987.
40. Eitz T, Schenk S, Fritzsche D, Bairaktaris A, Wagner O, Koertke H, Koerfer R. International normalized ratio self-management lowers the risk of thromboembolic events after prosthetic heart valve replacement. *Ann Thorac Surg* 85 (3): 949-54; discussion 955, 2008.
41. Fihn SD, McDonnell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, White RH. Risk factors for complications of chronic anticoagulation - A multicenter study. *Ann Intern Med* 118: 511-20, 1993.
42. Franco V, Polanczyk CA, Clausell N, Rohde LE. Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols. *Am J Med* 116 (10): 651-6, 2004.
43. Fritzsche D, Eitz T, Laczkovics A, Liebold A, Knaut M, Matschke K, Sagie A, Mehlhorn U, Horstkotte D, Koerfer R. Early detection of mechanical valve dysfunction using a new home monitoring device. *Ann Thorac Surg* 83 (2): 542-8, 2007.
44. Fritzsche D, Eitz T, Minami K, Reber D, Laczkovics A, Mehlhorn U, Horstkotte D, Koerfer R. Digital frequency analysis of valve sound phenomena in patients after prosthetic valve surgery: its capability as a true home monitoring of valve function. *J Heart Valve Dis* 14 (5): 657-63, 2005.
45. Fritzsche D, Schenk S, Eitz T, Mantas J, Horstkotte D, Koerfer R. Patient self-monitoring of prosthetic heart valve function. *J Heart Valve Dis* 16 (5): 558-66, 2007.
46. Gadisseur AP, Kaptein AA, Breukink-Engbers WG, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Patient self-management of oral anticoagulant care vs. management by specialized anticoagulation clinics: positive effects on quality of life. *J Thromb Haemost* 2 (4): 584-91, 2004.
47. Gage BF, Fihn SD, White RH. Management and dosing of warfarin therapy. *Am J Med* 109 (6): 481-8, 2000.
48. Gage BF, Milligan PE. Pharmacology and pharmacogenetics of warfarin and other coumarins when used with supplements. *Thromb Res* 117 (1-2): 55-9; discussion 65-7, 2005.
49. Garces K. Fondaparinux for post-operative venous thrombosis prophylaxis. *Issues Emerg Health Technol* (37): 1-4, 2002.

50. Gohlke-Bärwolf C. Aktuelle Empfehlungen zur Thrombembolieprophylaxe bei Herzklappenprothesen. *Z Kardiol* 90 Suppl 6: 112-7, 2001.
51. Gott VL, Alejo DE, Cameron DE. Mechanical heart valves: 50 years of evolution. *Ann Thorac Surg* 76 (6): S2230-9, 2003.
52. Gott VL, Daggett RL, Young WP. Development of a carbon-coated, central-hinging, bileaflet valve. *Ann Thorac Surg* 48 (3 Suppl): S28-30, 1989.
53. Graf T, Fischer H, Reul H, Rau G. Cavitation potential of mechanical heart valve prostheses. *Int J Artif Organs* 14 (3): 169-74, 1991.
54. Graf T, Reul H, Detlefs C, Wilmes R, Rau G. Causes and formation of cavitation in mechanical heart valves. *J Heart Valve Dis* 3 Suppl 1: S49-64, 1994.
55. Graf T, Reul H, Dietz W, Wilmes R, Rau G. Cavitation of mechanical heart valves under physiologic conditions. *J Heart Valve Dis* 1 (1): 131-41, 1992.
56. Gulbins H, Kilian E, Roth S, Uhlig A, Kreuzer E, Reichart B. Is there an advantage in using homografts in patients with acute infective endocarditis of the aortic valve? *J Heart Valve Dis* 11 (4): 492-7, 2002.
57. Haas S. New oral Xa and IIa inhibitors: updates on clinical trial results. *J Thromb Thrombolysis* 25 (1): 52-60, 2008.
58. Haas S, Schellong S. New anticoagulants: from bench to bedside. *Hamostaseologie* 27 (1): 41-7, 2007.
59. Harder S, Thurmann P. Clinically important drug interactions with anticoagulants. An update. *Clin Pharmacokinet* 30 (6): 416-44, 1996.
60. Hausteil KO. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral anticoagulants, especially phenprocoumon. *Semin Thromb Hemost* 25 (1): 5-11, 1999.
61. Havrda DE, Hawk TL, Marvin CM. Accuracy and precision of the CoaguChek S versus laboratory INRs in a clinic. *Ann Pharmacother* 36 (5): 769-75, 2002.
62. Hentrich DP, Fritschi J, Muller PR, Wuillemin WA. INR comparison between the CoaguChek(R) S and a standard laboratory method among patients with self-management of oral anticoagulation. *Thromb Res*, 2006.
63. Hering D, Piper C, Bergemann R, Hillenbach C, Dahm M, Huth C, Horstkotte D. Thromboembolic and bleeding complications following St. Jude Medical valve replacement: results of the German Experience With Low-Intensity Anticoagulation Study. *Chest* 127 (1): 53-9, 2005.
64. Hewick DS, McEwen J. Plasma half-lives, plasma metabolites and anticoagulant efficacies of the enantiomers of warfarin in man. *J Pharm Pharmacol* 25 (6): 458-65, 1973.
65. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, Deykin D, Brandt JT. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 114 (5 Suppl): 445S-469S, 1998.
66. Horstkotte D, Bergemann R, Oelert H, Schulte HD, Laas J, Zerkowski HR. Zunehmende Akzeptanz der Internationalen Normalisierten Ratio (INR) als Überwachungsparameter der oralen Antikoagulantientherapie in Deutschland. *Z Kardiol* 87 (10): 837-43, 1998.
67. Horstkotte D, Piper C. Improvement of oral anticoagulation therapy by INR self-management. *J Heart Valve Dis* 13 (3): 335-8, 2004.
68. Horstkotte D, Scharf RE, Schultheiss HP. Intracardiac thrombosis: patient-related and device-related factors. *J Heart Valve Dis* 4 (2): 114-20, 1995.
69. Horstkotte D, Schulte H, Bircks W, Strauer B. Unexpected findings concerning thromboembolic complications and anticoagulation after complete 10 year follow up of patients with St. Jude Medical prostheses. *J Heart Valve Dis* 2 (3): 291-301, 1993.
70. Howard EL, Becker KC, Rusconi CP, Becker RC. Factor IXa inhibitors as novel anticoagulants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27 (4): 722-7, 2007.

71. Hufnagel CA, Harvey WP, Rabil PJ, Mc DT. Surgical correction of aortic insufficiency. *Surgery* 35 (5): 673-83, 1954.
72. Hylek EM. Complications of oral anticoagulant therapy: bleeding and nonbleeding, rates and risk factors. *Semin Vasc Med* 3 (3): 271-8, 2003.
73. Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *Jama* 279 (9): 657-62, 1998.
74. Jahnchen E, Meinertz T, Gilfrich HJ, Groth U, Martini A. The enantiomers of phenprocoumon: pharmacodynamic and pharmacokinetic studies. *Clin Pharmacol Ther* 20 (3): 342-9, 1976.
75. Jennings I, Luddington RJ, Baglin T. Evaluation of the Ciba Corning Biotrack 512 coagulation monitor for the control of oral anticoagulation. *J Clin Pathol* 44 (11): 950-3, 1991.
76. 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* 77 (6): 563-7, 1995.
77. Karon BS, McBane RD, Chaudhry R, Beyer LK, Santrach PJ. Accuracy of Capillary Whole Blood International Normalized Ratio on the CoaguChek S, CoaguChek XS, and i-STAT 1 Point-of-Care Analyzers. *Am J Clin Pathol* 130 (1): 88-92, 2008.
78. Kelly JG, O'Malley K. Clinical pharmacokinetics of oral anticoagulants. *Clin Pharmacokinet* 4 (1): 1-15, 1979.
79. Kemkes-Matthes B, Oehler G. *Blutgerinnung und Thrombose*. Vol. 3, 2001.
80. Khan TI, Kamali F, Kesteven P, Avery P, Wynne H. The value of education and self-monitoring in the management of warfarin therapy in older patients with unstable control of anticoagulation. *Br J Haematol* 126 (4): 557-64, 2004.
81. Kirtane AJ, Rahman AM, Martinezclark P, Jeremias A, Seto TB, Manning WJ. Adherence to American College of Cardiology/American Heart Association guidelines for the management of anticoagulation in patients with mechanical valves undergoing elective outpatient procedures. *Am J Cardiol* 97 (6): 891-3, 2006.
82. Kisner HJ. Ciba Corning Biotrack 512. *Clin Lab Manage Rev* 7 (6): 526-9, 1993.
83. Kitchen S, Kitchen D, Jennings I, Woods T, Walker I. External quality assessment of CoaguChek point-of-care testing prothrombin time/international ratio monitors. *Am J Clin Pathol* 129 (5): 825-6, 2008.
84. Koertke H, Korfer R. International normalized ratio self-management after mechanical heart valve replacement: is an early start advantageous? *Ann Thorac Surg* 72 (1): 44-8, 2001.
85. Koertke H, Minami K, Boethig D, Breymann T, Seifert D, Wagner O, Atmacha N, Krian A, Ennker J, Taborski U, Klovekorn WP, Moosdorf R, Saggau W, Koerfer R. INR self-management permits lower anticoagulation levels after mechanical heart valve replacement. *Circulation* 108 Suppl 1: II75-8, 2003.
86. Koertke H, Minami K, Breymann T, Seifert D, Baraktaris A, Wagner O, Kleikamp G, el-Banayosy A, Mirow N, Korfer R. INR self-management after mechanical heart valve replacement: ESCAT (Early Self-Controlled Anticoagulation Trial). *Z Kardiol* 90 Suppl 6: 118-24, 2001.
87. Koertke H, Zittermann A, Wagner O, Koerfer R. Self-management of oral anticoagulation therapy improves long-term survival in patients with mechanical heart valve replacement. *Ann Thorac Surg* 83 (1): 24-9, 2007.
88. Kulinna W, Ney D, Wenzel T, Heene DL, Harenberg J. The effect of self-monitoring the INR on quality of anticoagulation and quality of life. *Semin Thromb Hemost* 25 (1): 123-6, 1999.

89. Lafata JE, Martin SA, Kaatz S, Ward RE. Anticoagulation clinics and patient self-testing for patients on chronic warfarin therapy: A cost-effectiveness analysis. *J Thromb Thrombolysis* 9 Suppl 1: S13-9, 2000.
90. Lafata JE, Martin SA, Kaatz S, Ward RE. The cost-effectiveness of different management strategies for patients on chronic warfarin therapy. *J Gen Intern Med* 15 (1): 31-7, 2000.
91. Landefeld C, Beyth R. Anticoagulant-related bleeding: Clinical epidemiology, prediction and prevention. *Am J Med* 95: 315-28, 1993.
92. Lim WL, Chew YT, Low HT, Foo WL. Cavitation phenomena in mechanical heart valves: the role of squeeze flow velocity and contact area on cavitation initiation between two impinging rods. *J Biomech* 36 (9): 1269-80, 2003.
93. Link KP. Discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation* 19: 97-107, 1959.
94. Livingston EH. Who was student and why do we care so much about his t-test? *J Surg Res* 118 (1): 58-65, 2004.
95. Lucas FV, Duncan A, Jay R, Coleman R, Craft P, Chan B, Winfrey L, Mungall DR, Hirsh J. A novel whole blood capillary technic for measuring the prothrombin time. *Am J Clin Pathol* 88 (4): 442-6, 1987.
96. MacFarlane R. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. *Nature* 202: 498-9, 1964.
97. Marx R. Hämostaseologie. Habilitationsschrift, Ludwig-Maximilians-Universität. München, 1953.
98. Massicotte P, Marzinotto V, Vegh P, Adams M, Andrew M. Home monitoring of warfarin therapy in children with a whole blood prothrombin time monitor. *J Pediatr* 127 (3): 389-94, 1995.
99. McCahon D, Fitzmaurice DA, Murray ET, Fuller CJ, Hobbs RF, Allan TF, Raftery JP. SMART: self-management of anticoagulation, a randomised trial [ISRCTN19313375]. *BMC Fam Pract* 4 (1): 11, 2003.
100. Milano A, Bortolotti U, Mazzucco A, Gallucci V. Extended survival after mitral valve replacement with a Gott-Daggett prosthesis. *Am J Cardiol* 54 (8): 1147, 1984.
101. Moran TA, Viele CS. Normal Clotting. *Seminars in Oncology Nursing* 21 (4): 1-11, 2005.
102. Morawitz P. Die Chemie der Blutgerinnung. *Erg Physiol* 4: 307-422, 1905.
103. Morsdorf S, Erdlenbruch W, Taboriski U, Schenk JF, Erdlenbruch K, Novotny-Reichert G, Krischek B, Wenzel E. Training of patients for self-management of oral anticoagulant therapy: standards, patient suitability, and clinical aspects. *Semin Thromb Hemost* 25 (1): 109-15, 1999.
104. Mueck W, Eriksson BI, Bauer KA, Borris L, Dahl OE, Fisher WD, Gent M, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Kalebo P, Kwong LM, Misselwitz F, Turpie AG. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban - an oral, direct factor xa inhibitor - in patients undergoing major orthopaedic surgery. *Clin Pharmacokinet* 47 (3): 203-16, 2008.
105. Mungall DR, Wright J. Evaluationsbericht: CoaguChek Plus System zur Bestimmung der Prothrombinzeit (PT). Sonderdruck.
106. Murray ET, Jennings I, Kitchen D, Kitchen S, Fitzmaurice DA. Quality assurance for oral anticoagulation self management: a cluster randomized trial. *J Thromb Haemost* 6 (3): 464-9, 2008.
107. Nam MH, Roh KH, Pak HN, Lee CK, Kim YH, Lee KN, Cho Y. Evaluation of the Roche CoaguChek XS handheld coagulation analyzer in a cardiac outpatient clinic. *Ann Clin Lab Sci* 38 (1): 37-40, 2008.
108. Notzold A, Khattab AA, Eggers J. Microemboli in aortic valve replacement. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 4 (6): 853-9, 2006.

109. Ostermaier R, Vetter H. Rückrufaktionen in der Kardiologie: Klinische Bedeutung für Patient und Arzt. *Deutsches Ärzteblatt* 93 (38): 2393-5, 1996.
110. Palareti G, Coccheri S, Poggi M, Bonetti M, Cervi V, Mazzuca A, Savoia M, Veri L, Fiori F, Gaspari G, et al. Oral anticoagulant therapy control: evidence that INR expression improves the inter-laboratory comparability of results--the Bologna oral anticoagulant control exercise. *Thromb Haemost* 58 (3): 905-10, 1987.
111. Pengo V, Barbero F, Biasiolo A, Pegoraro C, Cucchini U, Ilceto S. A comparison between six- and four-week intervals in surveillance of oral anticoagulant treatment. *Am J Clin Pathol* 120 (6): 944-7, 2003.
112. Perzborn E, Kubitza D, Misselwitz F. Rivaroxaban. A novel, oral, direct factor Xa inhibitor in clinical development for the prevention and treatment of thromboembolic disorders. *Hamostaseologie* 27 (4): 282-9, 2007.
113. Peterman MA, Donsky MS, Matter GJ, Roberts WC. A Starr-Edwards model 6120 mechanical prosthesis in the mitral valve position for 38 years. *Am J Cardiol* 97 (5): 756-8, 2006.
114. Petersen D, Barthels M, Schumann G, Buttner J. Concentrations of phenprocoumon in serum and serum water determined by high-performance liquid chromatography in patients on oral anticoagulant therapy. *Haemostasis* 23 (2): 83-90, 1993.
115. Plesch W, Klimpel P. Performance evaluation of the CoaguChek S system. *Haematologica* 87 (5): 557-9, 2002.
116. Plesch W, Wolf T, Breitenbeck N, Dikkeschei LD, Cervero A, Perez PL, van den Besselaar AM. Results of the performance verification of the CoaguChek XS system. *Thromb Res*, 2008.
117. Quick A, Stanley Brown M, Bancroft F. A study of the coagulation defect in hemophilia and jaundice. *Am J Med Sci* 190: 501-11, 1935.
118. Ritchie RO, Dauskardt RH, Pennisi FJ. On the fractography of overload, stress corrosion, and cyclic fatigue failures in pyrolytic-carbon materials used in prosthetic heart-valve devices. *J Biomed Mater Res* 26 (1): 69-76, 1992.
119. Russmann S, Gohlke-Barwolf C, Jahnchen E, Trenk D, Roskamm H. Age-dependent differences in the anticoagulant effect of phenprocoumon in patients after heart valve surgery. *Eur J Clin Pharmacol* 52 (1): 31-5, 1997.
120. Sachweh JS, Daebritz SH. Novel "biomechanical" polymeric valve prostheses with special design for aortic and mitral position: a future option for pediatric patients? *Asaio J* 52 (5): 575-80, 2006.
121. Sachweh JS, Tiete AR, Muhler EG, Groetzner J, Gulbins H, Messmer BJ, Daebritz SH. Mechanical aortic and mitral valve replacement in infants and children. *Thorac Cardiovasc Surg* 55 (3): 156-62, 2007.
122. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, Bussey HI, Horstkotte D, Miller N, Pauker SG. Antithrombotic therapy in valvular heart disease--native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126 (3 Suppl): 457S-482S, 2004.
123. 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* 9 (3): 283-92, 2000.
124. 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* 281 (2): 145-50, 1999.

125. Sawicki PT, Glaser B, Kleespies C, Stubbe J, Schmitz N, Kaiser T, Didjurgeit U. Self-management of oral anticoagulation: long-term results. *J Intern Med* 254 (5): 515-6, 2003.
126. Schade SG, Rowe GG, Young WP, Lockey SD, Clatanoff DV. Intravascular hemolysis with the Gott-Daggett valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 53 (5): 605-12, 1967.
127. Schlitt A, Buerke M, Hauroeder B, Peetz D, Hundt F, Bickel C, Schaefer I, Meyer J, Rupprecht HJ. Fondaparinux and enoxaparin in comparison to unfractionated heparin in preventing thrombus formation on mechanical heart valves in an ex vivo rabbit model. *Thromb Haemost* 90 (2): 245-51, 2003.
128. Schlitt A, Hamilton K, Maegdefessel L, Dahm M, Theis C, Eichler M, Brockmann O, Steinseifer U, Hauroeder B, Hitzler WE, Rupprecht HJ. Comparison of fondaparinux, low molecular-weight heparin and unfractionated heparin in preventing thrombus formation on mechanical heart valves: results of an in-vitro study. *J Heart Valve Dis* 15 (6): 809-14, 2006.
129. Schmidt A. *Zur Blutlehre*. Vogel. Leipzig, 1892.
130. Schmidtko C, Huppe M, Berndt S, Notzold A, Sievers HH. Lebensqualität nach Aortenklappenersatz. Selbstmanagement oder konventionelle Antikoagulationstherapie nach mechanischem Klappenersatz versus pulmonaler Autograft. *Z Kardiol* 90 (11): 860-6, 2001.
131. Schofield FW. Damaged sweet clover: cause of a new disease in cattle simulation hemorrhagic septicemia and blackleg. *J Am vet med Ass* 64: 553-75, 1924.
132. Schondube FA, Althoff W, Dorge HC, Voss M, Laufer JL, Chandler JG, Messmer BJ. Prophylactic reoperation for strut fractures of the Bjork-Shiley convexo-concave heart valve. *J Heart Valve Dis* 3 (3): 247-53, 1994.
133. Seegers W. *Prothrombin*. Harvard University Press, Cambridge, Mass., 1962.
134. Shorr AF, Jackson WL, Moores LK, Warkentin TE. Minimizing costs for treating deep vein thrombosis: the role for fondaparinux. *J Thromb Thrombolysis* 23 (3): 229-36, 2007.
135. Shu MC, Leuer LH, Armitage TL, Schneider TE, Christiansen DR. In vitro observations of mechanical heart valve cavitation. *J Heart Valve Dis* 3 Suppl 1: S85-92; discussion S92-3, 1994.
136. Sidhu P, O'Kane HO. Self-managed anticoagulation: results from a two-year prospective randomized trial with heart valve patients. *Ann Thorac Surg* 72 (5): 1523-7, 2001.
137. Smith RE. The INR: a perspective. *Semin Thromb Hemost* 23 (6): 547-9, 1997.
138. Starr A, Herr R, Wood JA. Accumulated experience with the Starr-Edwards prosthesis 1960-1968. II: Charles C. Thomas, Springfield, p. 148-163, 1969.
139. Stein PD, Alpert JS, Bussey HI, Dalen JE, Turpie AG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 119 (1 Suppl): 220S-227S, 2001.
140. Stellungnahme. der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) in »DGE-aktuell 10/98. 1998.
141. Steyerberg EW, Kallewaard M, van der Graaf Y, van Herwerden LA, Habbema JD. Decision analyses for prophylactic replacement of the Bjork-Shiley convexo-concave heart valve: an evaluation of assumptions and estimates. *Med Decis Making* 20 (1): 20-32, 2000.
142. Swanson JS, Starr A. The ball valve experience over three decades. *Ann Thorac Surg* 48 (3 Suppl): S51-2, 1989.
143. Taborski U, Wittstamm FJ, Bernardo A. Cost-effectiveness of self-managed anticoagulant therapy in Germany. *Semin Thromb Hemost* 25 (1): 103-7, 1999.

144. Thijssen HH, Hamulyak K, Willigers H. 4-Hydroxycoumarin oral anticoagulants: pharmacokinetics-response relationship. *Thromb Haemost* 60 (1): 35-8, 1988.
145. Thompson JL, Sundt TM, Sarano ME, Santrach PJ, Schaff HV. In-patient international normalized ratio self-testing instruction after mechanical heart valve implantation. *Ann Thorac Surg* 85 (6): 2046-50, 2008.
146. Tornos P, Iung B, Permyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Butchart EG, Ravaud P, Vahanian A. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart* 91 (5): 571-5, 2005.
147. Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol. *Clin Pharmacokinet* 44 (12): 1227-46, 2005.
148. Unger F. Cardiac Interventions in Europe 1997: Coronary revascularisation procedures and open heart surgery. Report of the European Heart Institute of the European Academy of Science and Arts. *Cor Europ* 7: 1-19, 1999.
149. van den Besselaar AM, Hoekstra MM. Long-term stability and reproducibility of CoaguChek test strips. *Thromb Haemost* 93 (6): 1189-92, 2005.
150. van der Graaf Y, de Waard F, van Herwerden LA, Defauw J. Risk of strut fracture of Bjork-Shiley valves. *Lancet* 339 (8788): 257-61, 1992.
151. Vesey JM, Otto CM. Complications of prosthetic heart valves. *Curr Cardiol Rep* 6 (2): 106-11, 2004.
152. Virchow R. Zur pathologischen Physiologie des Blutes. *Virch Arch* 1: 546-83, 1847.
153. Vlessis AA, Khaki A, Grunkemeier GL, Li HH, Starr A. Risk, diagnosis and management of prosthetic valve endocarditis: a review. *J Heart Valve Dis* 6 (5): 443-65, 1997.
154. Vormfelde SV. Enoxaparin or fondaparinux for thrombosis prevention after orthopaedic surgery. *Lancet* 360 (9346): 1701; author reply 1702, 2002.
155. Wagner C, Dati F. 17. Hämostasesystem, 17.10 Thromboplastinzeit. In: "Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik". Vol. 5. Frankfurt/Main: Th-Books Verlagsgesellschaft mbH, p. 613-616, 1998.
156. Warnecke RH, Laas J, Hecker H, Perthel M, Alken A. Hemolysis, high-intensity transient signals (HITS) and hemodynamic results after aortic valve replacement with the Medtronic Hall Easy-Fit heart valve prosthesis. *J Heart Valve Dis* 15 (2): 174-9, 2006.
157. Watzke HH, Forberg E, Svolba G, Jimenez-Boj E, Krinninger B. A prospective controlled trial comparing weekly self-testing and self-dosing with the standard management of patients on stable oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 83 (5): 661-5, 2000.
158. Whitaker DC, James SE, Walesby RK. A single-center experience of the Sorin Bicarbon heart valve prosthesis: long-term clinical, hematological and hemodynamic results. *J Heart Valve Dis* 13 (1): 97-102, 2004.
159. White RH, McCurdy SA, von Marenstorff H, Woodruff DE, Leftgoff L. Home prothrombin time monitoring after the initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med* 111: 730-7, 1989.
160. WHO. Expert Committee on Biological Standardisation Report. 33. WHO Tech Rep Ser 687: 81-105, 1983.
161. Wienbergen H, Zeymer U. Management of acute coronary syndromes with fondaparinux. *Vasc Health Risk Manag* 3 (3): 321-9, 2007.
162. Wienen W, Stassen JM, Priepeke H, Ries UJ, Huel N. Antithrombotic and anticoagulant effects of the direct thrombin inhibitor dabigatran, and its oral prodrug, dabigatran etexilate, in a rabbit model of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 5 (6): 1237-42, 2007.

163. Wittstamm FJ, Benesch L. Sicheres Quickwert-Management durch Selbstbestimmung. *Z Kardiol* 81 (3): 176-9, 1992.
164. Yang Y, Franzen SF, Olin CL. In vivo comparison of hemocompatibility of materials used in mechanical heart valves. *J Heart Valve Dis* 5 (5): 532-7, 1996.
165. Ziegler A, Lange S, Bender R. Survival analysis: Properties and Kaplan-Meier method. *Dtsch Med Wochenschr* 132 Suppl 1: e36-8, 2007.
166. Zucker MB, McPherson J, Kim SJ, Macdonald VE, Taylor D, Johnson AJ, Barlow GH. Proceedings: Interaction of ristocetin (R), von Willebrand factor (vWF), factor VIII clotting activity (VIIIc) and platelets. *Thromb Diath Haemorrh* 34 (2): 582, 1975.

Lebenslauf

Geburtsdatum: 07.07.1979

Geburtsort: München

Familienstand: ledig

Schulbildung: 1986-1990 Volksschule Lochham
1990-1999 Kurt-Huber-Gymnasium Gräfelfing, Abitur

Zivildienst: 1999-2000 Friedenskirche Gräfelfing und Michaelskirche
Lochham

Hochschulbildung: 10/2000 Immatrikulation im Fach Humanmedizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität München

9/2002 Ärztliche Vorprüfung

9/2003 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

8/2005 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

10/05-9/06: Praktisches Jahr:
Chirurgische Klinik der LMU Großhadern
Innere Medizin in der Stiftsklinik Augustinum
Institut für klinische Radiologie der LMU

11/2006 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

11/2006 Approbation

Berufstätigkeit: seit 12/2006 Assistenzarzt der Maria-Theresia-Klinik,
Fachklinik für Chirurgie, München. Chefarzt: Herr
Prof. Dr. Dr. med. T. F. Hoffmann