

Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Anti Xa Aktivität unter Fondaparinux bei therapeutisch und prophylaktisch antikoagulierten
kardiovaskulären Patienten

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Andreas Christian Geisler

geboren am 21.03.1987 in Brunsbüttel

Betreuer:
Prof. M. Buerke

Gutachter*innen:
Prof. A. Simm
Prof. H.-M. Hoffmeister, Solingen

12.07.2021

29.04.2022

Referat

Fondaparinux ist ein synthetisch hergestelltes Pentasaccharid und erhielt als subkutan applizierter Faktor Xa Hemmer die Zulassung zur Prophylaxe und Therapie des NSTEMI/ACS, der Lungenembolie und der tiefen Beinvenenthrombose. In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Bestimmung der Anti Xa Aktivität.

Im Rahmen einer explorativen Studie wurde an den ersten 5 Tagen je 2 Stunden nach subkutaner Applikation der Fondaparinux-Serumspiegel bei internistischen Patienten bestimmt und die resultierenden Spitzenaktivitäten ausgewertet.

In der Dissertation wurde überprüft, ob der Fondaparinux-Plasmaspiegel in unserem Patientenkollektiv innerhalb von einer Gabe erreicht wird und in den folgenden Tagen im Zielkorridor 1,20-1,26 mg/l therapeutisch, respektive 0,39-0,50 mg/l prophylaktisch verbleibt. Es wurde die Hypothese geprüft, ob die Fondaparinux-Plasmaspiegel durch das Gewicht, Geschlecht, eine koronare Gefäßerkrankung, COPD, Nikotinkonsum, HPT, den BMI und Inflammation relevant beeinflusst werden. Der Effekt des Alters und der Nierenfunktion auf die Anti Xa Aktivitäten wurde gesondert betrachtet.

Unter therapeutischer Dosierung von Fondaparinux lag die Anti Xa Aktivität an Tag eins bei 0,89 mg/l und relevant unterhalb des Zielbereichs. An den Tagen 2 bis 5 lagen die Spiegel nicht relevant außerhalb des Zielbereichs. Alter, Nierenfunktion, Gewicht, BMI, Geschlecht, eine koronare Gefäßerkrankung, COPD, Nikotinkonsum, HPT und Inflammation hatten keinen relevanten Effekt auf die Anti Xa Aktivität.

Bei Patienten, die Fondaparinux in prophylaktischer Dosierung erhielten, lagen die Plasma-Anti Xa Aktivitäten an den Tagen 1, 2 und 3 mit 0,26 mg/l, 0,33 mg/l und 0,36 mg/l relevant unterhalb des Zielbereichs. An den Tagen 4 und 5 wurden keine relevanten Abweichungen gefunden. In der Subgruppenanalyse zeigte sich die Tendenz zu niedrigen Spiegeln bei schweren Patienten mit guter Nierenfunktion am Deutlichsten, jedoch ohne Signifikanz zu erreichen.

Die ermittelten Aktivitätsverläufe legen nahe, dass möglicherweise eine höhere Initialdosis (loading-dose) für große, schwere Patienten eine durchgehende Ziel-Anti Xa Aktivität eher gewährleisten kann. Aus der beobachteten klinischen Praxis ergibt sich die Notwendigkeit den Langzeitverlauf unter den üblichen kurzen Therapiedauern zu überprüfen.

Geisler, Andreas: Anti Xa Aktivität unter Fondaparinux bei therapeutisch und prophylaktisch antikoagulierten kardiovaskulären Patienten, Halle (Saale), Univ., Med. Fak.; Diss., 72 Seiten, 2021

INHALTSVERZEICHNIS

REFERAT

INHALTSVERZEICHNIS	I
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	IV
1 EINLEITUNG	1
1.1 Die Blutgerinnung	2
1.2 Die Thrombose	3
1.3 Das Akute Koronarsyndrom	5
1.3 Vorhofflimmern	6
1.4 Antikoagulation	8
1.4.1 Prophylaxe mit Fondaparinux 2,5mg	9
1.4.2 Therapie mit Fondaparinux 7,5mg (5mg und 10mg)	10
1.5 Blutungskomplikationen	10
1.6 Gerinnungsdiagnostik	12
2 ZIELSTELLUNG	14
3 MATERIAL UND METHODEN	15
3.1 Studiendesign	15
3.2 Statistische Analyse	16
4 ERGEBNISSE	19
4.1 Analyse des gesamten Patientenkollektivs	19
4.2 Analyse des hochdosiert antikoagulierten Patientenkollektivs	22
4.2.1 Aktivitätsverlauf der Hochdosisgruppe nach Alter	24
4.2.2 Peak-Aktivität im Geschlechtervergleich bei therapeutischer Dosierung	25
4.2.3 Peak-Aktivität in Abhängigkeit des Gewichts bei therapeutischer Dosierung	26
4.2.4 Maximalaktivitäten unter therapeutischer Dosierung bezogen auf die Körpergröße	27
4.2.5 Maximalaktivitäten unter therapeutischer Dosierung nach Body-Mass Index	28
4.2.6 Aktivitätsverlauf der Hochdosisgruppe nach GFR	29
4.2.7 Aktivitätsverlauf der Hochdosisgruppe beim Vorliegen einer invasiv gesicherten KHK	30

Inhaltsverzeichnis

4.2.8 Peak-Aktivität in Abhängigkeit des Vorliegens einer COPD bei hochdosierter Antikoagulation	31
4.2.9 Spitzen-Aktivität der Hochdosisgruppe bei Rauchern	32
4.2.10 Aktivitätsverlauf der Hochdosisgruppe nach vorliegender arterieller Hypertonus	33
4.2.11 Peak-Aktivität der Hochdosisgruppe nach CRP am Tag des Therapiebeginns	34
4.2.12 Aktivitätsverlauf der Hochdosisgruppe nach CRP am Tag 3 nach Therapiebeginn	35
4.3 Analyse der biometrischen Daten des niedrigdosiert antikoagulierten Patientenkollektivs	36
4.3.1 Aktivitätsverlauf der Niedrigdosisgruppe nach Alter	38
4.3.2 Peak-Aktivität im Geschlechtervergleich bei prophylaktischer Dosierung	39
4.3.3 Peak-Aktivität in Abhängigkeit des Gewichts bei prophylaktischer Dosierung	40
4.3.4 Maximalaktivitäten unter prophylaktischer Dosierung bezogen auf die Körpergröße	41
4.3.5 Maximalaktivitäten unter prophylaktischer Dosierung nach Body-Mass Index	42
4.3.6 Aktivitätsverlauf der Niedrigdosisgruppe nach GFR	43
4.3.7 Aktivitätsverlauf der Niedrigdosisgruppe bei Vorliegen einer invasiv gesicherten KHK	45
4.3.8 Peak-Aktivität unter niedrigdosierter Antikoagulation bei vorliegender COPD	46
4.3.9 Spitzen-Aktivität der niedrigdosierten Gruppe bei Rauchern	47
4.3.10 Aktivitätsverlauf der Niedrigdosisgruppe nach vorliegendem arteriellen Hypertonus	48
4.3.11 Peak-Aktivität der Niedrigdosisgruppe nach CRP am Tag des Therapiebeginns	49
4.3.12 Aktivitätsverlauf der Niedrigdosisgruppe nach CRP am Tag 3 nach Therapiebeginn	50
5 DISKUSSION	51
5.1 Diskussion der Methoden	52
5.2 Diskussion der Ergebnisse	54
5.2.1 Diskussion des Gesamt-Patientenkollektivs	54
5.2.2 Hypothese Eins: Der Ziel-Plasmaspiegel wird in therapeutischer und prophylaktischer Dosis von Fondaparinux innerhalb von einer Gabe erreicht	54
5.2.3 Hypothese Zwei: Der Plasmaspiegel bleibt in den folgenden Tagen im Zielkorridor von 1,20-1,26 mg/l, respektive 0,39-0,50 mg/l.	55
5.2.4 Hypothese Drei: Der Plasmaspiegel wird durch verschiedene Variablen nicht relevant beeinflusst.	59
5.2.5 Hypothese Vier: Das Alter und die Nierenfunktion beeinflusst den Plasmaspiegel relevant.	61
5.3 Limitationen der Studie	61
6 ZUSAMMENFASSUNG	63
LITERATURVERZEICHNIS	64
THESEN	71

Inhaltsverzeichnis

ERKLÄRUNG ÜBER DAS SELBSTSTÄNDIGE ANFERTIGEN DER ARBEIT	V
ERKLÄRUNG ÜBER VORANGEGANGENE PROMOTIONSVERFAHREN	V
ERKLÄRUNG ZUM WAHRHEITSGEHALT DER ANGABEN	V
CURRICULUM VITAE	VI
DANKSAGUNG	VIII

Abkürzungsverzeichnis

ASH – American Society of Hematology

AT3 – Antithrombin 3

ACS – Akutes Koronarsyndrom

HPT – arterieller Hypertonus

TVT – tiefe Beinvenenthrombose

VTE – venöse thrombembolische Erkrankungen

EK – Erythrozytenkonzentrat

NMH – Niedermolekulare Heparine

PTT – Partiale Thromboplastin Zeit

aPTT - aktivierte Partiale Thromboplastin Zeit

Faktor Xa – a[ktivierter] Faktor [römisch] 10

INR – International Normalized Ratio

(AE)COPD – (akut exazerbierte) Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

BMI – Body Mass Index

GFR – Glomeruläre Filtrationsrate

HWZ – Halbwertszeit

KC – Kreatininclearance

VKA – Vitamin-K- Antagonisten

NOACs – Neue orale Antikoagulantien

KG – Körpergewicht

1 Einleitung

Venöse thrombembolische Erkrankungen (VTE) sind die dritt häufigste kardiovaskuläre Erkrankungsentität in Industrienationen nach zerebralen und myokardialen Infarkten. Bei einer Inzidenz von 1/1000 in der Gesamtbevölkerung nimmt die Inzidenz mit steigendem Alter weiter zu [1]. Hierbei ist anzumerken, dass es häufig zu einer asymptomatischen tiefen Beinvenenthrombose (TVT) kommt, mit nachfolgender Lungenembolie. Dies führte zu einem hohen Anteil nicht diagnostizierter Lungenembolien bei im Krankenhaus verstorbenen Patienten [2,3]. In Deutschland waren im Jahr 2016 insgesamt 56 657 Patienten wegen einer Lungenembolie stationär behandlungspflichtig. Bei hospitalisierten Patienten ist mit einer Rate von 10-80% TVT zu rechnen [4]. Alleine die direkten Krankheitskosten wurden für das Jahr 2006 auf 2,18 Mrd. € geschätzt [5]. 2016 wurden 38 615 venöse Thrombosen stationär versorgt. Daher wurde 2009 erstmalig eine Leitlinie zur Prophylaxe und Behandlung von VTE aufgestellt, deren aktuell gültige 2. Auflage seit 10/2015 eine risikoadaptierte Thromboseprophylaxe empfiehlt. Zur Prophylaxe von TVT werden niedrige Dosierungen verwendet.

Im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms kommt es zur Aktivierung des Gerinnungssystems. Daher ist ein Hauptbestandteil der Therapie bereits prähospital die Antikoagulation. In der parenteralen Antikoagulation bei NSTEMI und konservativem STEMI ist Fondaparinux in niedriger Dosierung den NMH zu bevorzugen, da es bei gleicher Effektivität weniger Blutungskomplikationen auslöst und einen Mortalitätsvorteil hat. [6]

Bei zerebralen Infarkten lässt sich in 20-30% der Fälle der Zusammenhang zu einem Vorhofflimmern herstellen [7]. Vorhofflimmern ist die häufigste Rhythmusstörung [8] und benötigt zur Verhinderung des Schlaganfalls eine therapeutische Antikoagulation. Hier wird zum Teil Fondaparinux im Rahmen einer Off-Label Therapie eingesetzt.

Zur medikamentösen VTE-Prophylaxe sind Heparine, Danaparoid, Faktor Xa Inhibitoren und direkte Thrombininhibitoren geeignet. Hierzu zählen auch die neuen oralen Antikoagulantien (NOACs). Zur Therapie von VTE und zur Prophylaxe eines Schlaganfalls werden die gleichen Wirkstoffe sowie Vitamin-K-Antagonisten (VKA) verwendet, jedoch in erhöhter Dosierung, wie Fondaparinux mit 7,5mg.

Fondaparinux ist ein prophylaktisch und therapeutisch eingesetzter Wirkstoff zur Blutgerinnungshemmung aus der Gruppe der Faktor Xa Inhibitoren und wird subkutan

Einleitung

appliziert.

In dem Patientenkollektiv, das regelmäßig hospitalisiert werden muss, prädominieren multimorbide alte Patienten, sodass hier ein großes Potential für zu hohe Serumspiegel besteht, zum Beispiel aufgrund verringerter Clearance. Gleichzeitig sind zu niedrige Plasmaspiegel durch verlangsamte Resorption oder vergrößerte Verteilungsvolumen bei ödematösen Patienten denkbar. Die klinische Realität zeigt, dass vor allem NMH Fondaparinux vorgezogen werden, wenn Patienten ein erhöhtes Blutungsrisiko haben. Wir untersuchten daher im Rahmen der Patientensicherheit in einem funktionellen Test die Anti Xa Aktivität 2 Stunden nach Applikation der niedrigen Dosierung 2,5mg und der therapeutischen Dosierungen 5mg, 7,5mg und 10 mg.

1.1 Die Blutgerinnung

Das Gerinnungssystem muss folgende Anforderungen erfüllen. Es muss im Fall einer Verletzung ausreichend schnell einsetzen um einen bedrohlichen Blutverlust zu verhindern, muss aber gleichzeitig auf den Ort der Schädigung begrenzt bleiben. Solange keine Wunde besteht darf das Blut nicht spontan oder durch andere Stimuli gerinnen. Die Hämostase wird in zwei zeitlich aufeinander folgende, miteinander interagierende Phasen unterteilt. Die primäre Hämostase wird durch die Interaktion der Thrombozyten mit der Extrazellulärmatrix und den Gefäßwänden erreicht. Das Blutgefäß bewirkt durch Vasokonstriktion eine Annäherung und Entschleunigung der Thrombozyten an der Stelle der Verletzung. Die Thrombozyten binden mittels GPIIb/IIIa-Rezeptoren via von-Willebrand-Faktor das Kollagen der Extrazellulärmatrix und setzen Zytokine und Gerinnungsfaktoren frei. Resultierend vergrößern die Thrombozyten ihre Oberfläche und aggregieren am Ort der Gefäßverletzung. Das entstehende Gerinnsel bildet innerhalb von 1 bis 4 Minuten einen ersten Verschluss der Wunde. An der Oberfläche der Thrombozyten beginnt die sekundäre Hämostase (Eigene Abbildung). Dies führt zu einem stabilen dauerhaften Verschluss der Wunde. Die zweite Phase der Blutgerinnung wird in die Aktivierungs-, die Koagulations- und die Retraktionsphase unterteilt. Im Intrinsischen System der Aktivierungsphase wird über die Faktoren XII und XI die Gerinnungskaskade gestartet. Das Extrinsische System ist physiologisch relevanter. Hier kommt der in der Außenschicht der Gefäße vorhandene Faktor III in Kontakt mit dem Faktor VII und aktiviert diesen. Dieser Komplex bildet geringe Mengen Thrombin (Faktor IIa), welches mittels Faktor IX und VIII den Faktor X aktiviert. Aktivierter Faktor X bildet im Komplex mit Calcium und den vorgenannten Faktoren IX und VIII Komplexe an der Oberfläche der Thrombozyten im Gerinnsel.

Einleitung

Diese Enzymverbände katalysieren dann die Spaltung von Prothrombin zum aktiven Thrombin. Hier beginnt die Koagulationsphase.

In der Koagulationsphase spaltet Thrombin lokal Fibrinogen (Faktor I) in monomeres Fibrin, welches sich zu Fibrinfäden zusammenlagert. Durch Faktor XIII wird diese Bindung verstärkt. Gleichzeitig bewirkt das Thrombin eine Kontraktion der aktiven Thrombozyten und somit eine Kontraktion der Wundränder. Im Rahmen dieser Vorgänge wandern Fibrozyten und andere Zellen in das Gerinnsel ein und die Wunde wird innenseitig langsam wieder durch die Gefäßinnenhaut überwachsen. In dieser Retraktionsphase wird das übliche Strömungsprofil wiederhergestellt.

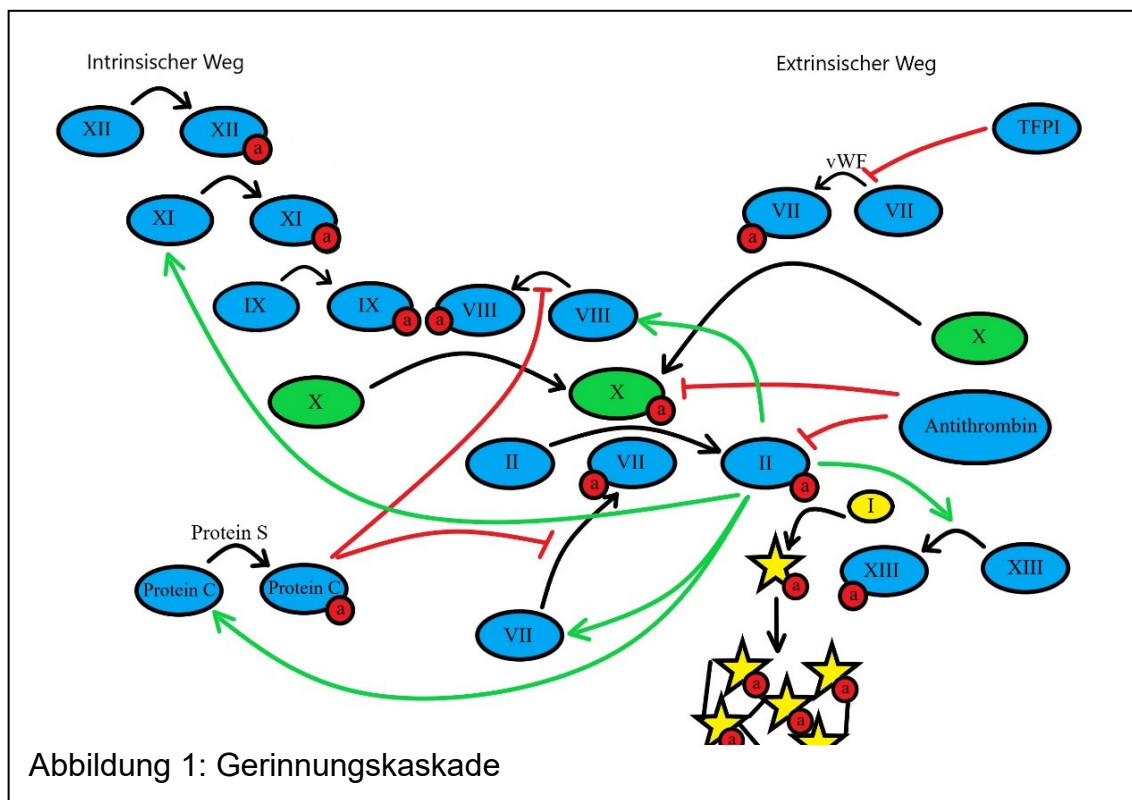


Abbildung 1: Gerinnungskaskade

Im Blutstrom finden sich der Blutgerinnung entgegenwirkende Proteine. Bei spontaner Aktivierung des Gerinnungssystems im normalen Blutstrom wird dadurch eine Neutralisation schnell erreicht. Durch die Lokalisation der Gerinnungsaktivität an den Oberflächen der aktivierten Thrombozyten und in dem Gerinnsel erreichen die hemmenden Agenzien im Blutstrom nur die Randbereiche, sodass die Gerinnung räumlich begrenzt bleibt.

1.2 Die Thrombose

Thrombose bezeichnet die pathologische Entstehung eines Blutgerinnsels im

Einleitung

Blutgefäßsystem. Aufgrund der physiologischen Bedingungen ist diese häufiger im venösen System zu finden. Die Virchow'sche Trias beschreibt die ursächlichen Veränderungen: Herabsetzung der Flussgeschwindigkeit, Veränderung der Blutzusammensetzung und Schäden am Endothel.

Die Flussgeschwindigkeit ist vor allem durch Immobilisation herabgesetzt, bei jüngeren Menschen im Rahmen von beengtem Sitzen bei Reisen, bei älteren Menschen durch allgemein eingeschränkte Beweglichkeit bis hin zur Bettlägerigkeit. Varizen spielen eher eine untergeordnete Rolle [9, 10; 11]

Bei der Veränderung der Blutzusammensetzung ist die Exsikkose ein sehr häufiger Faktor, insbesondere bei alten Menschen. Thrombophile Gerinnungsdefekte spielen häufig eine Rolle: Antithrombin-, Protein-C- oder -S-Mangel und APC-Resistenz erhöhen das Risiko für VTE-Komplikationen jeweils etwa um das 8- bis 15-fache [12; 13].

Schädigungen der Gefäßinnenwände können entzündlich, degenerativ und traumatisch bedingt sein. Ebenfalls eine Rolle spielt die Tumorinvasion in und an Venen.

Entsprechend dem Risikoprofil kommt es bei niedrigem Risiko in unter 10% zu distalen Thrombosen, in unter 1% zu proximalen Thrombosen und in weniger als 0,1% der Fälle zu Lungenembolien. Bei hohem Risiko liegt die Wahrscheinlichkeit für eine distale Thrombose ohne Prophylaxe bei 40-80%, für proximale Thrombosen bei 10-30% und über 1% für fatale Lungenembolien.

Die klassischen klinischen Zeichen einer Thrombose sind Schwellung, Überwärmung, Zyanose und Schmerzen. Bei vielen Patienten fehlen diese Symptome jedoch, sodass bei ambulanten Patienten noch eine Sensitivität von 60-90% erreicht wird, bei stationären und immobilen Patienten jedoch nur 0-20% [14].

Komplikationen der Thrombose ist ein appositionelles Wachstum der Thrombose, die Thrombembolie als Lungenembolie oder paradoxe Embolie sowie häufig Rezidive. Spätfolge der nicht oder unzureichend behandelten Thrombose ist das 10-15 Jahre in 50% der Fälle auftretende „Postthrombotische Syndrom“.

Der Wells-Score ist ein gut validiertes Tool zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie als hoch bzw. nicht hoch. Bei nicht hoher Wahrscheinlichkeit ist eine D-Dimer-Bestimmung zum Ziel eines Ausschlusses sinnvoll [15]. Bei hoher Wahrscheinlichkeit sollte sofort weitere Diagnostik erfolgen.

Daher wird zusätzlich zu Basismaßnahmen ab mittlerem Risiko für eine Thrombose

Einleitung

eine medikamentöse Prophylaxe notwendig. Basismaßnahmen beinhalten eine frühe Mobilisation nach Operation, Bewegungsübungen und Anleitung zur Eigenübung. Physikalische Maßnahmen haben einen additiven Effekt und können zusätzlich angewendet werden. Unter Anwendung aller Maßnahmen lässt sich eine Risikoreduktion um die Hälfte erreichen [16; 17; 18].

Wenn eine Thrombose oder Lungenembolie aufgetreten ist, muss eine therapeutische Antikoagulation durchgeführt werden. Diese erfolgt evidenzbasiert nach den aktuellen Leitlinien.

1.3 Das Akute Koronarsyndrom

Die Hauptgruppe der Herz-Kreislauf-Erkrankungen nach ICD-10 (I00-99) ist die zahlenmäßig bedeutendste Gruppe der stationär versorgten Erkrankungen. Von diesen 2,9 Millionen Fällen 2016 entfielen 659 907 auf die ischämischen Herzerkrankungen. Das akute Koronarsyndrom beschreibt verschiedene Entitäten der Myokardischämie.

Die Symptome des ACS umfassen links-thorakale Schmerzen mit Ausstrahlung in den linken Oberarm, Unterkiefer und Oberbauch, Luftnot, Übelkeit, Erbrechen, Schweißausbruch. Das ACS wird unterteilt in den ST-Hebungsinfarkt und alle Fälle, bei denen es nicht zu ST-Streckenhebung kommt. Das gemeinsame Diagnosekriterium ist die Erhöhung des hochsensitiven Troponins, das eine Myokardischämie sicher nachweist.

Nach Ursache werden die Infarkte in Typ 1 und 2 unterschieden. Typ 1 Myokardinfarkte sind solche bei denen eine koronare Ursache vorliegt. Hierbei sind die typischen Risikofaktoren für Herzinfarkte relevant: Artherosklerose, Rauchen, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Adipositas.

Typ 2 Myokardinfarkte beinhalten Myokardschädigungen aus anderen Ursachen, z.B. im Rahmen einer Tachy- oder Bradykardie, Koronarspasmen, toxisch oder anämisch bedingte Infarkte.

Die Therapie des Typ 1 Myokardinfarkts ist die Revaskularisation. Hierbei wird die interventionelle oder chirurgische Therapie immer von einer medikamentösen Therapie begleitet.

Um die Gerinnungsaktivierung im Koronarstromgebiet ausreichend zu bremsen, wird einerseits die Thrombozytenfunktion gehemmt. Hier greifen Acetylsalicylsäure, ADP-Rezeptor-Antagonisten und G2B3A-Antagonisten an. Andererseits wird auch die

Einleitung

Gerinnungskaskade durch NMH, Fondaparinux oder NOACs gehemmt. Dabei ist die initiale Wirkung der NMHs vor allem über Anti-IIa Aktivität vermittelt, während die langanhaltende Wirkung von der Anti Xa Aktivität abhängt.

1.3 Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist eine Herzrhythmusstörung bei der die Vorhöfe absolut arrhythmisch agieren. Dieser Zustand kann paroxysmal, persistierend oder permanent auftreten. Je nachdem in welcher Geschwindigkeit diese ungerichtete elektrische Aktivität am Atrioventrikularknoten auf die Herzkammer übergeleitet wird kann es zu einem zu schnellen und zu langsamen Puls kommen.

Bei zwei Drittel der Patienten zeigen sich in der Tachykardie Palpitationen, Abgeschlagenheit und/oder innere Unruhe. Bei Bradykardie kommt es vor allem zu Schwindel und Prä-/Synkopen. Circa ein Drittel der Patienten bemerkt jedoch das Vorhofflimmern nicht, es besteht ein sogenanntes stilles Vorhofflimmern [19].

Die Vorhofaktion ist für ein Sechstel der Herzleistung verantwortlich. Diese ist beim Vorhofflimmern nicht gegeben, da keine koordinierte Vorhofkontraktion stattfinden kann. Eine Kammerfüllung findet trotzdem statt, da die Hauptfüllung des Ventrikels durch seine Längenzunahme in der Diastole geschieht. Dennoch kann eine relevante Leistungseinbuße entstehen. Weiterhin führt die ausbleibende Vorhofkontraktion zu einer Stase des Blutes in den Vorhöfen, was zu einem Clotting führt. Solche Gerinnsel bilden sich vor allem im Vorhofohr, können aber bei Rückkehr in den Sinusrhythmus, bei mechanischer Manipulation im Rahmen zum Beispiel einer elektrophysiologischen Untersuchung mit transseptaler Punktion und auch spontan dem Blutstrom folgen und arterielle Embolien auslösen. Aus anatomischen Gründen sind diese häufig zerebral lokalisiert.

Insgesamt steigt die Mortalität im Vergleich zum Kontrollkollektiv auf das 1,5-fache für Männer und das Doppelte für Frauen an. Die schlaganfallbedingte Mortalität lässt sich durch Antikoagulation auf die der Normalbevölkerung reduzieren. Eine relevante Morbidität besteht weiterhin. So finden sich häufig Läsionen der weißen Substanz mit kognitiven Defekten, eine reduzierte Lebensqualität, häufig depressive Verstimmungen und häufig Krankenhausaufenthalte [20-26]. In der Summe führte Vorhofflimmern zu 304 755 stationären Aufenthalten.

Vorhofflimmern ist eine häufige Herzrhythmusstörung die ca. 3% der Bevölkerung in Europa betrifft. Eine Zunahme der Krankheitsprävalenz im Alter ist beschrieben, sowie

Einleitung

bei Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, Koronarer Herzerkrankung, Klappenfehlern, Fettleibigkeit, Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz.

Die Therapie umfasst zwei Hauptbereiche. Die Therapie des Herzrhythmus erfolgt evidenzbasiert mit Medikamenten, Schrittmacher und elektrophysiologischen Interventionen.

Die Antikoagulation erfolgt nach Risiko für eine thrombembolische Komplikation. Der CHADS-VASc-Score (Tabelle 1) ist das von der European Society of Cardiology empfohlene Schema zur Bestimmung ob eine Antikoagulation notwendig ist.

Tabelle 1: CHADSVASc Score: Das Risiko ergibt sich aus der Summe der vorliegenden Risikomerkmale.

	Merkmal	Punkte
C	Herzinsuffizienz (<i>engl. Congestive heart failure</i>)	1
H	Hypertension	1
A2	Alter ≥ 75 Jahre	2
D	Diabetes mellitus	1
S2	Früherer Schlaganfall, TIA oder Thrombembolie	2
V	Vaskuläre Erkrankungen wie PAVK oder Herzinfarkt	1
A	Alter 65–74 Jahre	1
Sc	Weibliches Geschlecht (<i>engl. Sex category</i>)	1

Risiko pro Jahr

CHA2DS2-VASc Score	Schlaganfallrisiko in %
0	0
1	1.3
2	2.2
3	3.2
4	4.0
5	6.7
6	9.8
7	9.6
8	6,7
9	15.2

Ab zwei Punkten bei Männern, respektive drei bei Frauen, ist von einem Nutzen der Antikoagulation für den Patienten auszugehen.

1.4 Antikoagulation

Das Ziel der Antikoagulation ist eine vorübergehend oder dauerhafte Hyperkoagulabilität auszugleichen. Hierbei kommen im Menschen folgende Substanzen regelmäßig zum Einsatz:

1. Unfraktioniertes Heparin
2. Niedermolekulare Heparine
3. Vitamin-K-Antagonisten
4. Direkte Faktor Xa Inhibitoren
5. Direkte Faktor IIa Inhibitoren

Unfraktioniertes Heparin wurde 1916 zuerst aus der Leber von Hunden isoliert. Aktuell wird der Großteil der Heparine aus Schweinedärmen und aus Rinderlungen isoliert, aufgereinigt und modifiziert. Unfraktioniertes Heparin wird vor allem zur kontinuierlichen Infusion bei PTT-gesteuerter Antikoagulation verwendet. Aufgrund der geringen Halbwertszeit ist das Medikament bei Niereninsuffizienz gut steuerbar.

Niedermolekulare Heparine sind Derivate des unfraktionierten Heparins. Sie haben eine deutlich bessere Bioverfügbarkeit und höhere Halbwertszeit. Sie sind Standardpräparate zur subkutan applizierten Thromboseprophylaxe und therapeutischen Antikoagulation, vor allem im zeitlich begrenzten Rahmen.

VKA hemmen kompetitiv die Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren in der Leber und können so die Blutgerinnung herabsetzen, entsprechend der Halbwertszeit der Gerinnungsfaktoren verzögert. Regelmäßige Kontrollen sind obligat und VKA finden vor allem in der Langzeittherapie Anwendung. Vorteilhaft sind die orale Einnahme, der niedrige Preis und die bereits umfangreiche Erfahrung.

Direkte Faktor Xa Inhibitoren gibt es als oral und subkutan applizierbare Substanzen. Sie sind sowohl für Prophylaxe als auch Therapie geeignet. Orale Wirkstoffe sind Rivaroxaban, Apixaban, und Edoxaban; subkutan wird Fondaparinux appliziert. Sie hemmen alle dosisabhängig den Faktor Xa. Seitdem diese Substanzen in den letzten 15 Jahren entwickelt wurden, konnte eine Überlegenheit in Sicherheit und Effektivität gezeigt werden.

Faktor IIa Inhibitoren sind Dabigatran und Agatroban. Dabigatran wird ebenso wie

Einleitung

Faktor Xa Inhibitoren zur Prophylaxe des Schlaganfalls bei Vorhofflimmern als orale Antikoagulanzen eingesetzt. Agatroban hat vor allem in der Heparin-induzierten Thrombozytopenie als Alternative zu unfractioniertem Heparin in kontinuierlicher Infusion eine Bedeutung.

1.4.1 Prophylaxe mit Fondaparinux 2,5mg

Wird Fondaparinux zur Prophylaxe eingesetzt, wird die niedrige Dosis von 2,5mg verabreicht. Der Wirkstoff ist ein synthetisches Pentasaccharid analog der pharmakophorischen fünf Zuckermoleküle des Heparins / Niedermolekularen Heparinderivate (NMH). Entsprechend vermittelt Fondaparinux seine antithrombotische Wirkung auf einer ca. 300-fachen Verstärkung der Antithrombin III-Hemmung des Faktors Xa. Hierbei ist Fondaparinux hochselektiv, hat also weder eine direkte Wirkung auf Thrombin noch auf Thrombozyten. Die Inhibierung des Faktors Xa bewirkt eine Unterbrechung der Blutgerinnungskaskade und verhindert dadurch sowohl die Thrombinbildung als auch das Thrombuswachstum [27].

Nach subkutaner Applikation erfolgt die Resorption innerhalb von 2 Stunden zu nahezu 100%, wie bei einem Oligosaccharid zu erwarten. Bei gesunden jungen Probanden wird die peak-Plasmakonzentration nach 2 Stunden erreicht (2,5mg: mittlere c_{max} = 0,34mg/l), die halbmaximale Plasmakonzentration nach 25 min. Ein steady-state nach 3-4 Tagen mit einer 1,3-fach erhöhten c_{max} und AUC.

Die Verteilung erfolgt vor allem nach intravasal und interstitiell (7-11 l Verteilungsvolumen) und bindet relevant an ATIII, jedoch kaum an anderen Plasmaproteine. Es gibt keinen Hinweis auf eine Metabolisierung in der Leber, da Fondaparinux in vitro kein Substrat für CYP450 ist, sodass es unverändert über die Niere ausgeschieden wird [25]. Eine einmalige subkutane Gabe von Fondaparinux bei Child B Leberinsuffizienz resultierte in einer um 22%/39% verringerten c_{max} /AUC, was der geringeren Synthese von ATIII zugeschrieben wurde. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 17 Stunden bei gesunden jungen Probanden und 21 Stunden bei gesunden älteren Patienten.

Pädiatrische Patienten wurden nicht untersucht. Bei nierengesunden Patienten über 75 Jahren lag die Plasmaclearance um den Faktor 1,2-1,4 niedriger als bei Patienten unter 65 Jahren.

Bei Patienten mit leichten Nierenfunktionsstörungen (Kreatininclearance 50-80ml/min) ist eine Reduktion der Fondaparinux-Clearance um den Faktor von 1,2-1,4 zu

Einleitung

erwarten. Bei Patienten mit einer mittelgradigen Nierenfunktionsstörung (KC 30-50ml/min) ist eine Halbierung der Fondaparinux Clearance zu erwarten. Für hochgradige Nierenfunktionsstörungen ist Fondaparinux nicht zugelassen (KC kleiner als 30 ml/min).

Geschlechts- und rassenbedingte Unterschiede in der Clearance konnten bisher nicht festgestellt werden. Eine gewichtsabhängige Zunahme der Clearance von 9% wurde ermittelt. [28]

1.4.2 Therapie mit Fondaparinux 7,5mg (5mg und 10mg)

Die empfohlene Dosierung zur therapeutischen Antikoagulation mit Fondaparinux erfolgt hochdosiert mit 7,5mg einmal täglich subkutan. Es gibt zwei Anpassungsdosierungen: 5 mg sollen bei einem Körpergewicht kleiner 50kg angewendet werden und 10mg bei einem Körpergewicht von mehr als 100 kg. Bei einer gleichzeitig vorliegenden Nierenfunktionsstörung sollte nach initial 10mg die Dosis auf 7,5mg reduziert werden.

1.5 Blutungskomplikationen

Hämorrhagien sind die wichtigste Komplikation der Antikoagulation. Sie lassen sich nach der Weltgesundheitsorganisation in die Grade 0-4 einteilen. Außer der Intensität ist die Lokalisation relevant. Besonders kritische Lokalisationen sind zerebrale oder retinale Blutungen. Weiterhin sind im klinischen Alltag unter Antikoagulation Blutungen im Gastrointestinalum und pulmonal von Bedeutung. Bedrohliche Blutungen werden als solche definiert, die intrakraniell sind oder 3g/dl Hämoglobin-Abfall im Blut bewirken oder mehr als eine Transfusion notwendig machen oder letal enden. Als kleinere Blutung werden klinisch offensichtliche Blutungen definiert, die nicht die vorgenannten Kriterien erfüllen. Die Häufigkeit von bedrohlichen Blutungen bei Patienten mit VKA liegt bei etwa 1,3% pro Jahr und bei ca. 11% für kleinere Blutungen [29].

In der OASIS 5 Studie wurde Fondaparinux mit Enoxaparin bei Patienten mit einem akutem Koronarsyndrom verglichen. Unter Fondaparinux wurden in 2,2% der Fälle bedrohliche Blutungen gesehen, unter Enoxaparin in 4,3% der Patienten [30]. In der PENTUA-Studie zur Dosisfindung wurden bei 2,5mg Fondaparinux keine bedrohlichen Blutungen gesehen, jedoch kam es bei 4% der Patienten zu kleineren Blutungen. Bezüglich 4mg Fondaparinux subkutan erlitten 1,4% beziehungsweise 3,6% der Patienten bedrohliche respektive leichte Blutungsereignisse. Bei 8mg Fondaparinux subkutan traten bei 1,8% der Patienten bedrohliche und bei 4,0% der Patienten leichte

Einleitung

Blutungsereignisse auf [31]. Bei beiden Studien ist zusätzlich eine relevante Dosierung mit Thrombozytenaggregationshemmern mit für die Blutungsereignisse verantwortlich. Bei der Verwendung von Fondaparinux ist die zu erwartende Wahrscheinlichkeit schwerer Blutungen 1 bis 1,8% und die Wahrscheinlichkeit für leichte Blutungen 3-4%.

Daher wird das Blutungsrisiko im Rahmen der ärztlichen Entscheidung pro oder contra einer Antikoagulation mittels Scores abgeschätzt. Der bekannteste hierzu ist der HAS-BLED Score. Als Risikofaktoren ist ein unkontrollierter Hypertonus mit systolischen Werten über 160 mmHg. Eine reduzierte Nierenfunktion mit einer KC unter 30 ml/min oder eine kompromittierte Leberfunktion mit Bilirubinerhöhung auf das Doppelte der Normobergrenze oder Erhöhung der Transaminasen auf das Dreifache der Norm erhöhen das Blutungsrisiko ebenfalls. Teile des HAS BLED Scores sind auch vorangegangene Schlaganfälle oder andere Blutungsereignisse. Wenn der INR in weniger als 60% der Behandlungsdauer nicht im Zielbereich liegt, ist dies ebenfalls ein Prädiktor für Blutungen. Das Alter über 65 Jahre geht nicht nur in den Risikoscore für Schlaganfälle ein, sondern ist auch Bestandteil des HAS BLED Scores. Jegliche Medikation die Blutungen begünstigt sollte berücksichtigt werden. Alkoholkonsum oberhalb des risikoarmen Bereichs von 7 Getränken pro Woche führen zu einem erhöhten Blutungsrisiko.

Darüber hinaus gibt es weitere andere Faktoren, die in verschiedenen Studien identifiziert werden konnten. Einige dieser Faktoren sind potentiell modifizierbar, sodass hier Ansatzpunkte bestehen, eine Antikoagulation besser verträglich zu gestalten.

Tabelle 2: Blutungsrisikofaktoren [33]

Beinflussbare Risikofaktoren bei antikoagulierten Patienten auf Basis von Blutungs-Risikoscores

Hypertonie (insbesondere bei systolischem Blutdruck >160 mmHg) ^{a,b,c}
Labile INR oder TTR < 60% bei Patienten unter VKA ^a
Für Blutungen prädisponierende Medikamente, wie
Thrombozytenaggregationshemmer und nicht-steroidale Antirheumatika ^{a,d}
Übermäßiger Alkoholkonsum ^{a,b}

Möglicherweise beeinflussbare Blutungs-Risikofaktoren

Anämie ^{b,c,d}
Eingeschränkte Nierenfunktion ^{a,b,c,d}
Eingeschränkte Leberfunktion ^{a,b}
Verringerte Thrombozytenzahl oder -funktion ^b

Nicht beeinflussbare Blutungs-Risikofaktoren

Alter (>65 Jahre) / (≥75 Jahre) ^{b,c,d}
Größere Blutung in der Krankengeschichte ^{a,b,c,d}
Früherer Schlaganfall ^{a,b}
Dialyse-abhängige Nierenerkrankung oder Z.n. Nierentransplantation ^{a,c}
Leberzirrhose ^a
Krebserkrankung ^b
Genetische Faktoren ^b

Biomarker-basierte Blutungs-Risikofaktoren

Hoch empfindliches Troponin ^e
Growth differentiation factor 15 ^e
Serum-Kreatinin/geschätzte Kreatinin-Clearance ^e

^a Abgeleitet aus dem HAS-BLED-Score.

^b Abgeleitet aus dem HEMORR2HAGES-Score

^c Abgeleitet aus dem ATRIA-Score

^d Abgeleitet aus dem ORBIT-Score

^e Abgeleitet aus dem ABC bleeding score [32]

ABC = Alter, Biomarker, klinische Geschichte; ATRIA = AnTicoagulation and Risk factors In atrial fibrillation; HAS-BLED = Hypertonie, abnormale Nieren/Leber-Funktion (je 1 Punkt), Schlaganfall, Blutungs-Anamnese oder -Prädisposition, labiler INR, Alter (>65 Jahre), begleitend Medikamente/Alkohol (je 1 Punkt); ORBIT = Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation

1.6 Gerinnungsdiagnostik

Ziel einer Gerinnungsdiagnostik ist, festzustellen ob und wie schnell das Blut gerinnen kann. Hierzu werden in der Regel Thrombozytenzahlen und -funktion und Leistungen der Gerinnungskaskade gemessen. Bei Antikoagulation mit VKA wird der INR

Einleitung

gemessen. Hierbei handelt es sich um die Thromboplastinzeit des getesteten Plasmas im Vergleich zu einem standardisierten Normalplasma und beschreibt die Zeit bis das extrinsische Gerinnungssystem beginnt. Es misst also vor allem den Faktor VII. Die aktivierte Partiale Thromboplastin Zeit (aPTT) misst die Zeit des intrinsischen Wegs der Gerinnung, also vor allem die Faktoren VIII, IX, XI und XII. Die aPTT ist vor allem zur Kontrolle der Heparintherapie geeignet. Die gemeinsame Endstrecke der Gerinnungskaskade wird durch beide Tests miterfasst und beinhaltet Faktor I, II, V und X.

Bei dem Einsatz von Fondaparinux handelt es sich um eine selektive Hemmung von Faktor X über Antithrombin 3. Eine gewisse Beeinflussung dieser Werte durch Fondaparinux ist also möglich, da die gemeinsame Endstrecke beeinflusst wird. Diese Assoziation korreliert jedoch nicht ausreichend mit Plasmaspiegeln um als quantitatives Verfahren anwendbar zu sein.

Indikation für die Überprüfung des Plasmaspiegels sind die Niereninsuffizienz, ein deutliches Über-/Untergewicht, sehr hohes Lebensalter oder wissenschaftliche Fragestellungen z.B. zur Medikamenteninteraktion.

Aufgrund der vorgenannten guten Bioverfügbarkeit im Studienkollektiv ist eine routinemäßige Bestimmung der Anti Xa Aktivität nicht notwendig. Da Fondaparinux synthetisch hergestellt wird und eine lineare konzentrationsabhängige Hemmung der Thrombinbildung bewirkt, lässt sich die bestimmte Aktivität in die Konzentration umrechnen.

Etabliert sind chromogene Substratmethoden. Hierbei wird einer Probe von Patientenplasma mit endogenem Antithrombin zunächst ein Farbstoff hinzugefügt, der durch aktivierten Faktor X gespalten wird. Dann wird die Farbänderung gemessen, die auftritt, wenn eine fest definierte Menge aktivierter Faktor X zugesetzt wird. Es ergibt sich eine Verdünnungskurve, die mit einer substratspezifischen Eichkurve kalibriert wird und so einen Aktivitätswert liefert. Für den Bereich zwischen 0,0 und 2,0 µg/ml lassen sich logarithmisch-lineare Dosis/Anti Faktor Xa Aktivitätsrelationen etablieren.

Verschiedene licht-absorbierende Substanzen können die Werte theoretisch verfälschen (Bilirubin, Hämoglobin). Sicher kompromittierend wirken deutlich reduzierte oder erhöhte Antithrombinspiegel. Daher kann es unter Umständen erforderlich sein, den Antithrombinspiegel ebenfalls zu bestimmen.

2 Zielstellung

In verschiedenen Studien konnte Fondaparinux als sicher und effektiv in Dosis-Wirkungsbeziehungen bewiesen werden. Eine Bestimmung von Fondaparinux-Spitzenpiegeln ist laut Smythe et al. zum Beispiel nötig, wenn sich die Nierenfunktion schnell ändert. Um den Verlauf der Plasmaspiegel in Bezug zu einem normalen Verlauf stellen zu können, haben wir in unserem Patientenkollektiv die Plasmaspiegel in den ersten 5 Tagen bestimmt.

Folgende Hypothesen haben wir aufgestellt:

1. Der Ziel-Plasmaspiegel wird in therapeutischer und prophylaktischer Dosis von Fondaparinux innerhalb von einer Gabe erreicht
2. Der Plasmaspiegel bleibt in den folgenden Tagen im Zielkorridor von 1,20-1,26 mg/l, respektive 0,39-0,50 mg/l.
3. Der Plasmaspiegel wird durch das Gewicht, Geschlecht, eine koronare Gefäßerkrankung, COPD, Nikotinkonsum, HPT, den BMI und Inflammation nicht wesentlich beeinflusst.
4. Das Alter und die Nierenfunktion beeinflussen den Plasmaspiegel.

3 Material und Methoden

In Form einer klinischen Studie wird in dieser Studie der Fondaparinux-Spiegel bei kardiologischen Patienten in niedrig- und hochdosierter Thromboseprophylaxe kontrolliert. Dabei wurden aus klinischen Gesichtspunkten und pharmakokinetischen Überlegungen

- Geschlecht
- Alter bei Aufnahme
- Gewicht
- Körpergröße
- Bodymass Index
- CRP bei Therapiebeginn
- CRP an Tag 3 der Therapie
- Glomeruläre Filtrationsrate
- Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung
- Koronare Gefäßerkrankung
- Arterieller Hypertonus
- aktiver Nikotinkonsum
- Fieber bei Aufnahme
- Dauer der parenteralen Thrombembolieprophylaxe

berücksichtigt.

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde darauf angelegt, Spiegelverläufe bei unterschiedlichen Patienten mittels Anti-Faktor-Xa-Spiegelbestimmungen 2 Stunden nach Gabe zu etablieren. Im Rahmen einer Gelegenheitsstichprobe konnten 72 Patienten zwischen Juni 2016 und Juni 2017 in der Studie erfasst werden. Die Patienten waren aufgrund einer Notaufnahme oder für eine elektive kardiologische Untersuchung stationär aufgenommen worden. Hierbei wurden die Diagnosedaten erfasst. Wenn der Proband ein mittleres Risiko für eine Thrombose aufwies erhielt er 2,5mg Fondaparinux morgens. Bei Vorhofflimmern mit einem CHADS-VASC Score größer 2 oder

Material und Methoden

Lungenembolie oder TVT erhielt der Proband einmal morgens 7,5mg Fondaparinux. Die Patienten wurden über die Spiegelbestimmung informiert und konnten die Zustimmung jederzeit entziehen. Sofern möglich erfolgte die Blutentnahme mit der üblichen Laborkontrolle, sodass nicht regelmäßig eine zusätzliche Punktion nötig war. Der Ort der Punktion wurde nicht systematisch erfasst. Das Vorhaben wurde von der lokalen Ethik-Kommission genehmigt. Das Forschungsvorhaben hat der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg vorgelegen. Im Schreiben der Ethik-Kommission vom 05.10.2021 werden keine Bedenken gegen das Forschungsvorhaben geäußert.

Die Bestimmung des Plasmaspiegels erfolgte mittels chromogenem Biophen Heparin LRT 3 Test im hauseigenen Labor. Dieser Test bestimmt die Anti Faktor Xa Aktivität von unfraktioniertem bzw. niedermolekularem Heparin in humanem Citratplasma. Unter Verwendung einer Fondaparinux-spezifischen Kalibrationskurve lässt sich die Faktor Xa Aktivität direkt auf den Fondaparinux Spiegel beziehen.

Aufgrund der geringen Probandenzahlen mit der entsprechenden Dosierung wurden die Gruppen 5mg und 10 mg nicht weiterverfolgt (1 respektive 3 Patienten).

Die Erfassung der Diagnosedaten erfolgte immer mindestens retrospektiv anhand der Patientenakte und des Entlassbriefes. Im Rahmen der Blutentnahmen wurden Verlaufsanamnesen und -untersuchungen erhoben, jedoch nicht systematisch dokumentiert.

3.2 Statistische Analyse

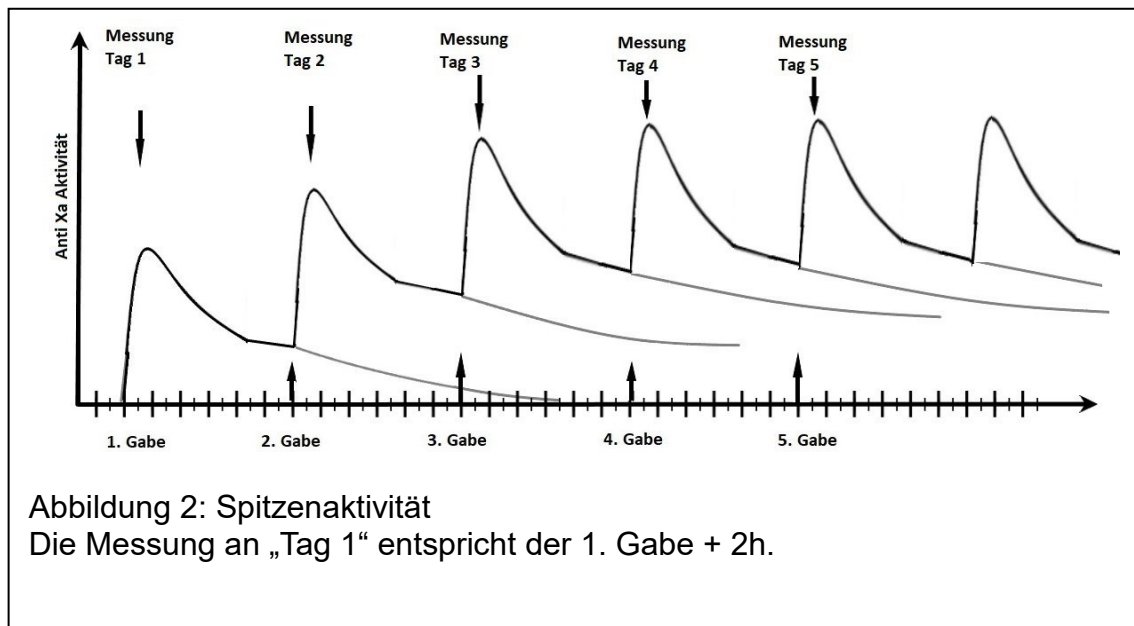
Die Patienten wurden zunächst nach Dosis geordnet. Mittels Welch's t-Test wurde geprüft ob die Dosis-Subgruppen sich relevant hinsichtlich der unabhängigen Variablen unterschieden. Als eine Überprüfung der Plausibilität wurde bestimmt, ob relevante Spiegelunterschiede zwischen der niedrigen und hohen Dosierung bestehen.

Dann erfolgte die Auswertung der Daten getrennt nach Dosis. Die Aufteilung der Gruppen erfolgte bei Geschlecht nach männlich und weiblich. Die Analyse für Gewicht, Größe, BMI, Alter und GFR wurde nach größer beziehungsweise kleiner als der Median der Subgruppe aufgeteilt. Bei COPD wurden die Patienten ohne die gestellte Diagnose COPD den Patienten mit COPD aller Schweregrade gegenübergestellt. Bei KHK wurde unterschieden nach invasiv gesicherter KHK ab koronarer

Material und Methoden

Eingefäßerkrankung (mindestens 1 hochgradige Stenose) gegenüber invasivem Ausschluss bzw. non-invasiv keine Indikation zur weiteren Abklärung. Arterielle Hypertonie wurde als positiv gewertet bei mindestens einem antihypertensiven Medikament in der Dauermedikation. Patienten wurden der Gruppe Fieber zugeordnet, wenn bei Aufnahme eine Körperkerntemperatur größer gleich $38,5^{\circ}\text{C}$ vorlag. Die Unterscheidung bei CRP an Tag 1 und Tag 3 der Therapie wurde anhand $\text{CRP} < 0,8\text{mg/dl}$ beziehungsweise $>0,8\text{mg/dl}$ getroffen, weil dieser Wert die Grenze zwischen normwertig und erhöht markiert. Der Gruppe Raucher wurde jeder Patient zugeordnet, der zur Zeit des stationären Aufenthalts aktiver Raucher (>1 Zigarette/Tag) war.

Die Analyse erfolgte separiert nach Tag der Applikation. Es wurden 3 Werte aus der Analyse ausgeschlossen. Der Ausschluss erfolgte wegen einer fehlerhafte Abnahme nach mehreren Stunden, einer Abnahme trotz der Gabe von Apixaban und eine Abnahme trotz der Gabe von Enoxaparin-Natrium. Es wurden Mittelwerte und Standardabweichungen der Subgruppen berechnet. Im Anschluss wurden die Abweichungen der Subgruppen nach Welch's t-Test auf Signifikanz getestet. Die Korrelation der Variablen wurde mittels bivariater Korrelationsanalyse berechnet, da sich diese für dichotome und für mindestens intervallskalierte Variablen eignet.



Die graphische Darstellung erfolgte nach Mittelwert \pm 1,96-fache Standardabweichung, sodass die Fehlerbalken dem 95%-Konfidenzintervall entsprechen. „Tag 1“ ist definiert als die Messung 2h nach der ersten Gabe von Fondaparinux. „Tag 0“ beschreibt die aus der Literatur gegebene Fondaparinux-bezogene Anti Xa Grundaktivität von 0 IU/ml.

4 Ergebnisse

4.1 Analyse des gesamten Patientenkollektivs

Das Gesamtpatientenkollektiv war im Mittel 67,85 ($\pm 13,0$) Jahre alt. Die Patienten waren im Mittel 172,7cm ($\pm 8,0$) groß und 86,5kg ($\pm 18,8$) schwer. Der BMI lag im Durchschnitt bei 29,0 ($\pm 4,2$).

Tabelle 3: Anthropometrische Größen des Gesamtkollektivs

Parameter des Gesamt-Patientenkollektivs		
	Mittelwert	Standardabweichung
Alter [Jahre]	67,85	13,03
Größe [cm]	172,65	7,96
Gewicht [kg]	86,45	18,84
BMI	29,0	4,23
CRP Therapiebeginn [mg/dl]	2,17	3,88
CRP an Tag 3 der Therapie [mg/dl]	2,47	3,22
Kreatinin-Clearance [ml/min]	76,51	25,39

16 % der Patienten waren an COPD erkrankt. 36% hatten eine invasiv gesicherte KHK. 73% waren bei arterieller Hypertonie antihypertensiv behandelt. 4% der Patienten hatten bei Aufnahme Fieber. Aktive Raucher waren 30% der Patienten. 42% der Patienten waren weiblich und 58% männlich. Bei Beginn der Antikoagulation lag der CRP Wert im Mittel bei 2,2 mg/dl ($\pm 3,88$).

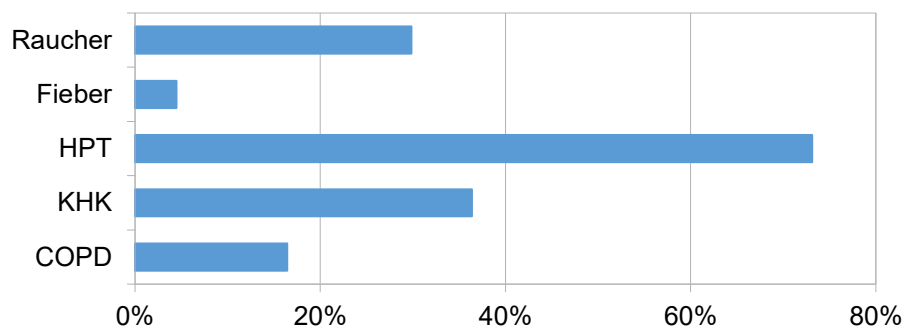
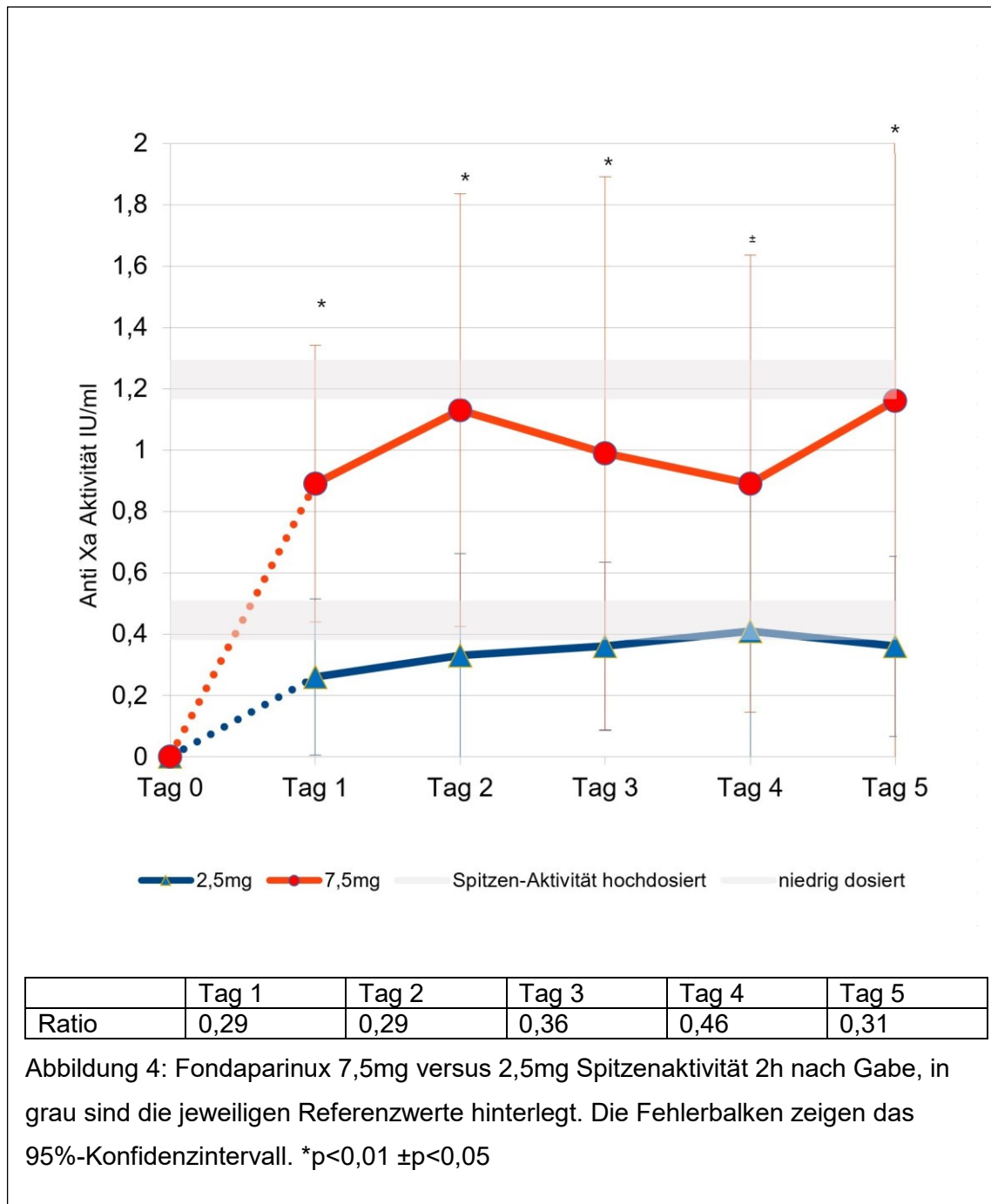


Abbildung 3: Erkrankungshäufigkeit chronischer Erkrankungen im gesamten Patientenkollektiv

An Tag 3 der Therapie im Mittel bei 2,5mg/dl ($\pm 3,2$) bezogen auf einen Normwert von 0,8mg/dl. Die GFR nach MDRD-Formel im Mittel bei 76,5 ml/min ($\pm 25,4$).

Ergebnisse



Die Gruppen der Patienten mit 5 mg Fondaparinux und 10 mg Fondaparinux s.c. täglich wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da sie als Randindikationen nur ausnahmsweise im klinischen Setting vorkamen.

Hierbei war der Anteil der Raucher in der Gruppe der niedrigdosierten Gabe relevant größer ebenso der Anteil der Patienten mit invasiv gesicherter KHK. In der Gruppe der hochdosiert antikoagulierten Patienten lag das Durchschnittsalter höher und der BMI war niedriger als in der niedrigdosierten Gruppe jedoch beides noch nicht relevant.

Ergebnisse

Der Fondaparinux-Spiegel lag in der Gruppe der hochdosiert antikoagulierten Patienten relevant höher.

Die Hauptdiagnose war in 43% der gestellten Fälle den strukturellen Herzerkrankungen zuzurechnen. In einem Drittel lag eine Herzrhythmusstörung als Aufnahmegrund vor. Die VTE machten 7,8% der Diagnosen aus. Nur 3,7% der Patienten in unserer Studie rekrutierten sich aus den elektiv einbestellten Patienten.

Tabelle 4: Gruppierung nach Hauptdiagnosen im Entlassbrief

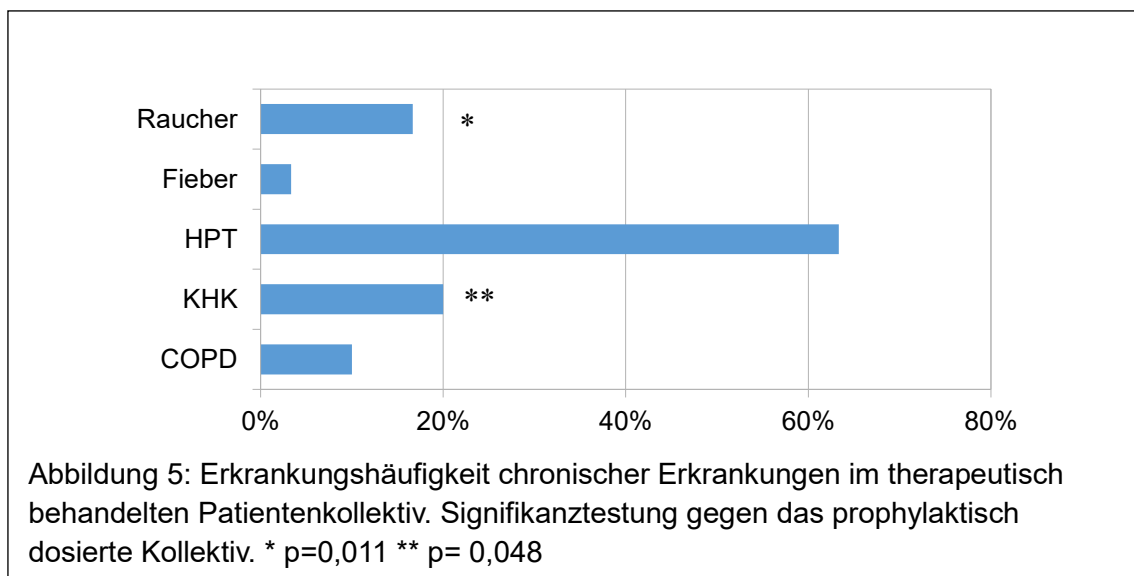
Hauptdiagnosen	Häufigkeit	Anzahl
Tachykardie	25,0%	20
LE	5,0%	4
AECOPD	5,0%	4
RR-Krise	5,0%	4
KHK	13,8%	11
STEMI	7,5%	6
NSTEMI	11,3%	9
Pneumonie	6,3%	5
kardiale Dekompensation	3,8%	3
AVNRT	1,3%	1
Bradykardie	1,3%	1
Brady-Tachy-Syndrom	1,3%	1
DCM	2,5%	2
GI-Beschwerden	1,3%	1
Nierenversagen	1,3%	1
Synkope	5,0%	4
Tako-Tsubo-Myokardie	1,3%	1
TVT	2,5%	2

4.2 Analyse des hochdosiert antikoagulierten Patientenkollektivs

Die Patienten in der Gruppe der hohen Dosierung waren im Mittel 70,9 ($\pm 14,0$) Jahre alt. Im Mittel waren die Patienten 172,6 ($\pm 8,3$) cm groß und 82,9 ($\pm 13,6$) kg schwer. Der durchschnittliche BMI lag bei 27,4 ($\pm 2,5$) kg/m².

	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz vs. niedrigdosiert
Alter [Jahre]	70,85	14,02	p=0,063
Größe [cm]	172,58	8,33	n.s.
Gewicht [kg]	82,91	13,62	n.s.
BMI	27,44	2,5	p=0,090
CRP Therapiebeginn [mg/dl]	2,2	3,48	n.s.
CRP an Tag 3 der Therapie [mg/dl]	1,8	2,16	n.s.
Kreatinin-Clearance [ml/min]	75,61	24,13	n.s.

10% der Patienten waren an COPD erkrankt. 20% hatten eine invasiv gesicherte KHK. Dies waren relevant weniger Probanden als im hochdosierten Patientenkollektiv (p=0,011). 63,3% waren bei arterieller Hypertonie antihypertensiv behandelt. 3,3% der Patienten hatten bei Aufnahme Fieber. Aktive Raucher waren 16,7% der Patienten. Dies waren relevant weniger Probanden als im hochdosierten Patientenkollektiv (p=0,048). 51,6% der Patienten waren weiblich.



Ergebnisse therapeutische Gruppe

Bei Beginn der Antikoagulation lag der CRP Wert im Mittel bei 2,2 ($\pm 3,5$) mg/dl. An Tag 3 der Therapie im Mittel bei 1,8 ($\pm 2,2$) mg/dl bezogen auf einen Normwert von 0,8 mg/dl. Die GFR nach MDRD-Formel im Mittel bei 75,6 ml/min ($\pm 24,1$).

Tabelle 6: Fondaparinux 7,5mg Spitzenspiegel 2h nach Gabe.

	Mittelwert [mg/l]	Standartabweichung [mg/l]	Signifikanz vs. Zielbereich
Tag0	0		
Tag 1	0,89	0,23	p<0,001
Tag 2	1,13	0,36	n.s.
Tag 3	0,99	0,46	n.s.
Tag 4	0,89	0,38	n.s.
Tag 5	1,16	0,64	n.s.
Tag 7	0,94	0,45	n.s.

Der Zielbereich der Fondaparinux-Spiegel liegt bei 1,23 mg/l (95% Konfidenzintervall $\pm 0,03$). An dem ersten Tag der Therapie wich der Mittelwert der untersuchten Patienten noch relevant von dem Zielwert ab.

In den nachfolgenden Tagen waren die Mittelwerte der untersuchten Patienten und der erwartete Spiegel nicht relevant unterschiedlich.

In der Gruppe der hochdosiert therapierten Patienten machten die Herzrhythmusstörungen 60% der Hauptdiagnosen bei Entlassung aus. An zweiter Stelle stand die Lungenembolie, sodass VTE insgesamt 15 % der Diagnosen ausmachte.

Tabelle 7: Hauptdiagnosen der initial hochdosiert behandelten Patienten bei Entlassung

Hauptdiagnosen	Häufigkeit	Anzahl
Tachykardie	52,6%	20
LE	10,5%	4
AECOPD	5,3%	2
RR-Krise	2,6%	1
KHK	5,3%	2
Pneumonie	5,3%	2
AVNRT	2,6%	1
Bradykardie	2,6%	1
Brady-Tachy-Syndrom	2,6%	1
Synkope	5,3%	2
TVT	5,3%	2

4.2.1 Aktivitätsverlauf der Hochdosisgruppe nach Alter

Die Patienten, die die hohe Dosierung erhielten, wurden nach dem Median des Gewichts in eine Subgruppe „jünger als 73,45 Jahre am Tag der Aufnahme“, respektive älter aufgeteilt.

In der weitergehenden Analyse wurden die unter 60-Jährigen und die über 70-Jährigen untersucht, ohne dass sich signifikante Unterschiede ergaben.

In der Gruppe der hochdosierten Antikoagulation korreliert das Alter relevant mit dem Gewicht (mittel) und invers mit der GFR (stark).

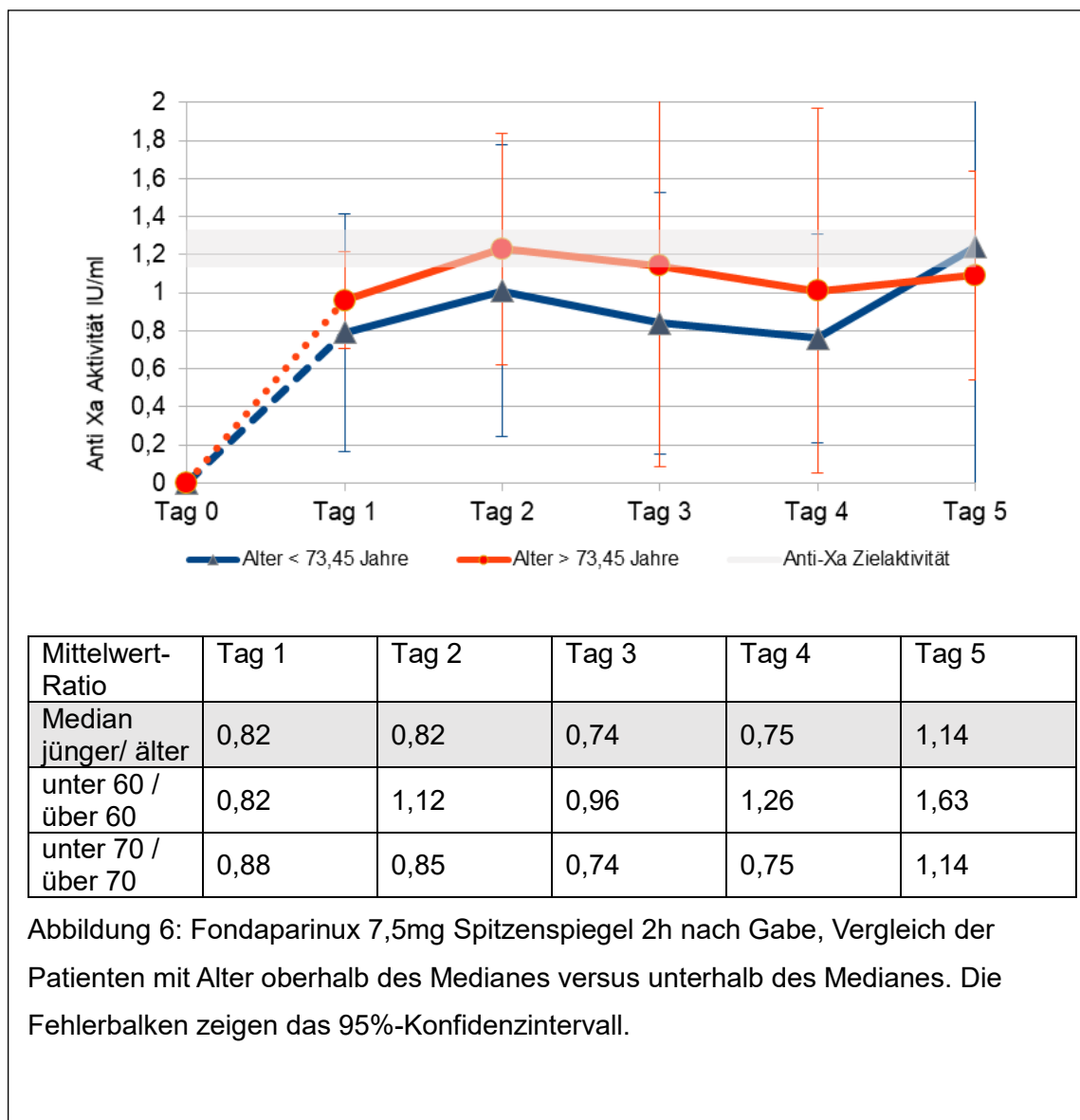
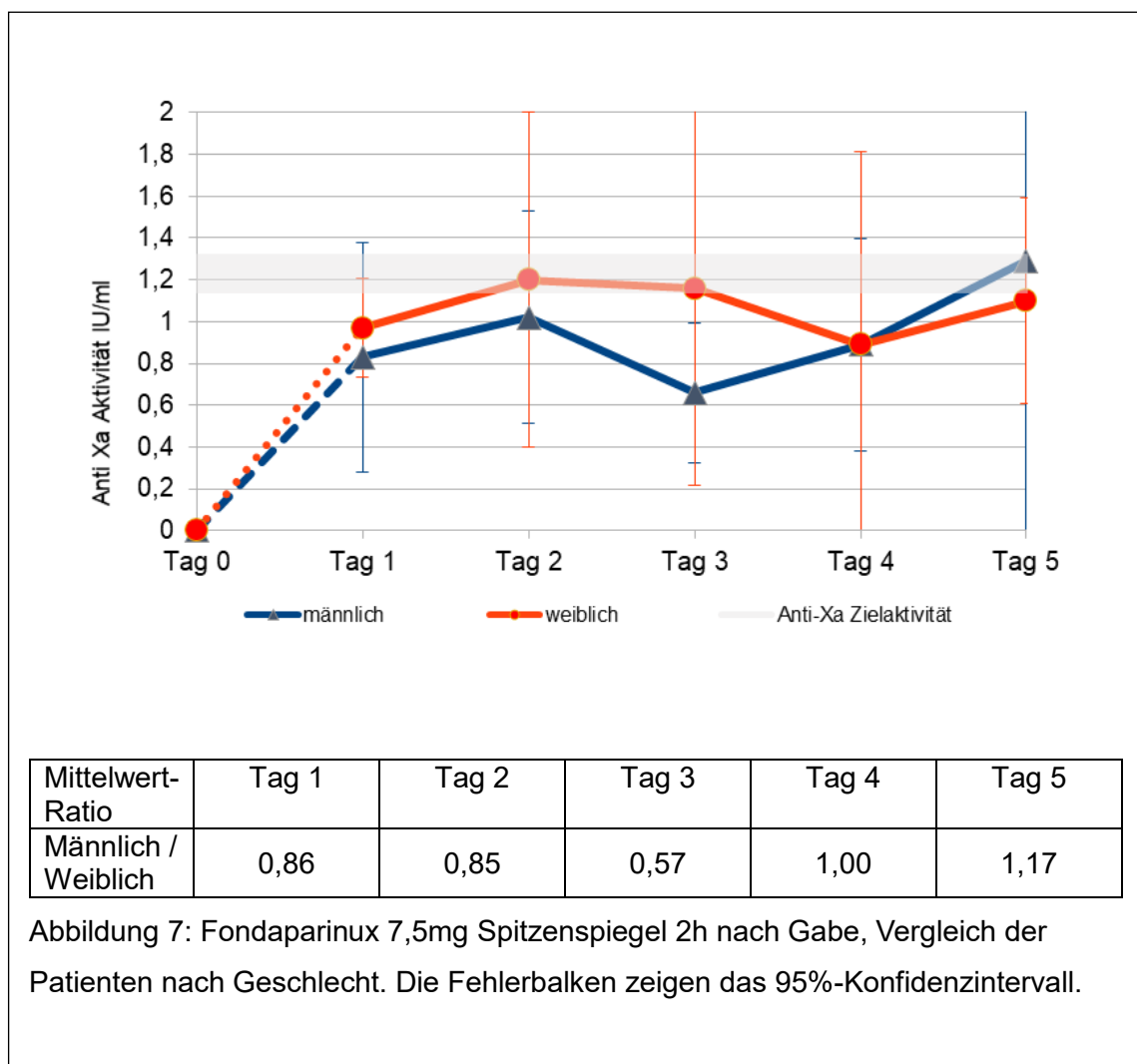


Abbildung 6: Fondaparinux 7,5mg Spitzenspiegel 2h nach Gabe, Vergleich der Patienten mit Alter oberhalb des Medianes versus unterhalb des Medianes. Die Fehlerbalken zeigen das 95%-Konfidenzintervall.

4.2.2 Peak-Aktivität im Geschlechtervergleich bei therapeutischer Dosierung

Die Patienten, die die hohe Dosierung erhielten, wurden nach Geschlecht in Subgruppen aufgeteilt. An keinem der untersuchten Tage erreichten die Unterschiede Signifikanzniveau.

In der Gruppe der hochdosierten Antikoagulation korreliert das Geschlecht weiblich relevant invers mit der Körpergröße (stark).



4.2.3 Peak-Aktivität in Abhängigkeit des Gewichts bei therapeutischer Dosierung

Die Patienten, die die hohe Dosierung erhielten, wurden nach dem Median des Gewichts in eine Subgruppe „leichter als 81,3 kg KG“ und „schwerer als 81,3 kg KG“ aufgeteilt. An keinem der untersuchten Tage erreichten die Unterschiede Signifikanzniveau. In der Subgruppenanalyse der unter 75 Kilogramm wiegenden Probanden ergab sich an Tag drei ein relevanter Unterschied zwischen den Serum Fondaparinux Spiegeln (1,24 mg/L vs. 0,77 mg/L, $p=0,004$). Dieser Unterschied zeigt sich in der Tendenz auch an den anderen untersuchten Tagen.

In der Gruppe der hochdosierten Antikoagulation korreliert das Gewicht relevant mit der Körpergröße (mittel), dem BMI (stark), invers mit dem CRP bei Aufnahme (mittel), invers mit dem Spiegel an Tag 1 (stark) und invers mit dem Alter (mittel).

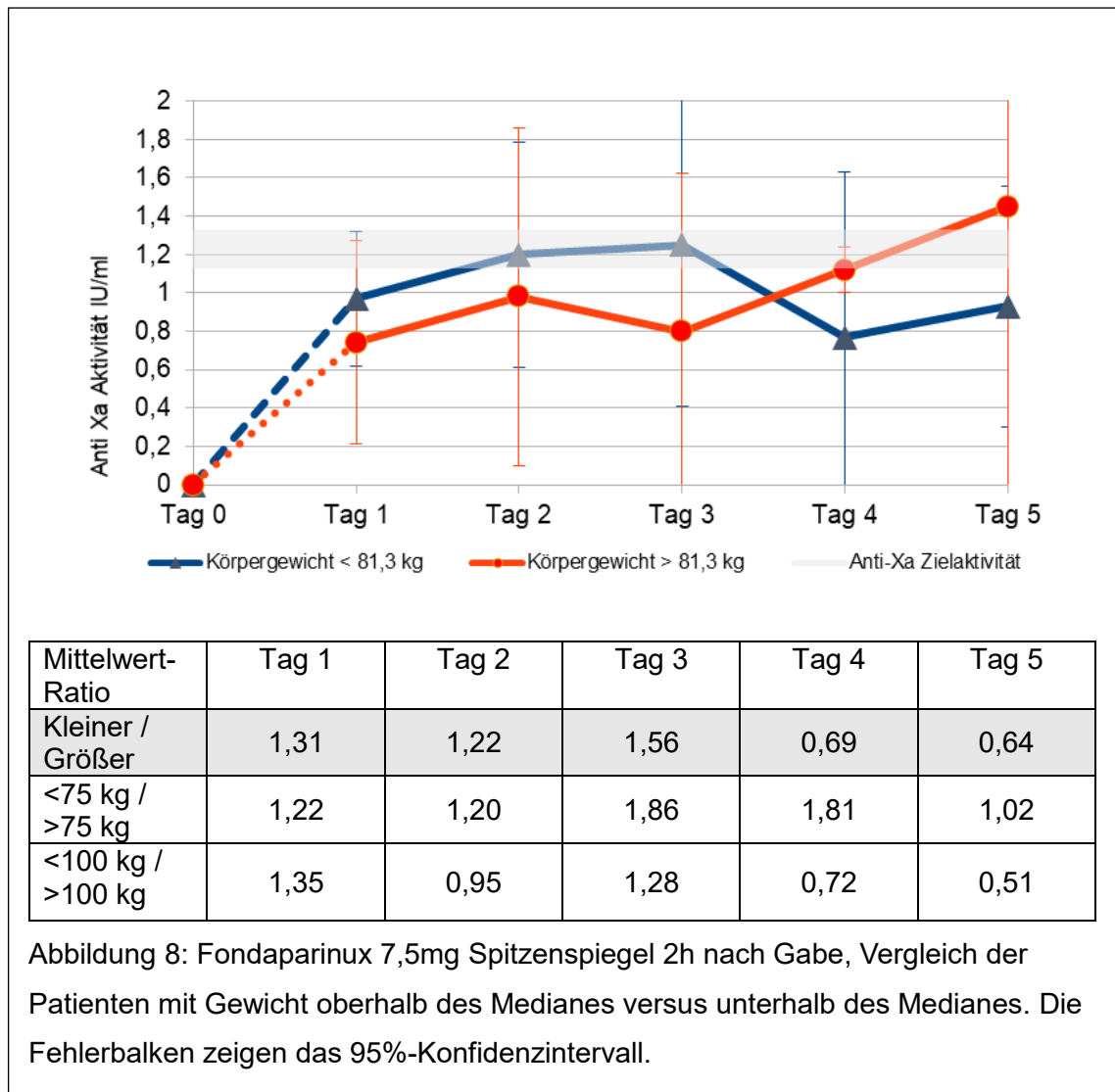


Abbildung 8: Fondaparinux 7,5mg Spitzenspiegel 2h nach Gabe, Vergleich der Patienten mit Gewicht oberhalb des Medianes versus unterhalb des Medianes. Die Fehlerbalken zeigen das 95%-Konfidenzintervall.

4.2.4 Maximalaktivitäten unter therapeutischer Dosierung bezogen auf die Körpergröße

Die Patienten, die die hohe Dosierung erhielten, wurden nach dem Median der Körpergröße in eine Subgruppe „kleiner als 171,5 cm“ und „größer als 171,5cm“ aufgeteilt. An keinem der untersuchten Tage erreichten die Unterschiede Signifikanzniveau.

In der Gruppe der hochdosierten Antikoagulation korreliert die Körpergröße relevant mit dem Gewicht (mittel), dem BMI (stark) und invers mit dem Spiegel an Tag 1 (stark).

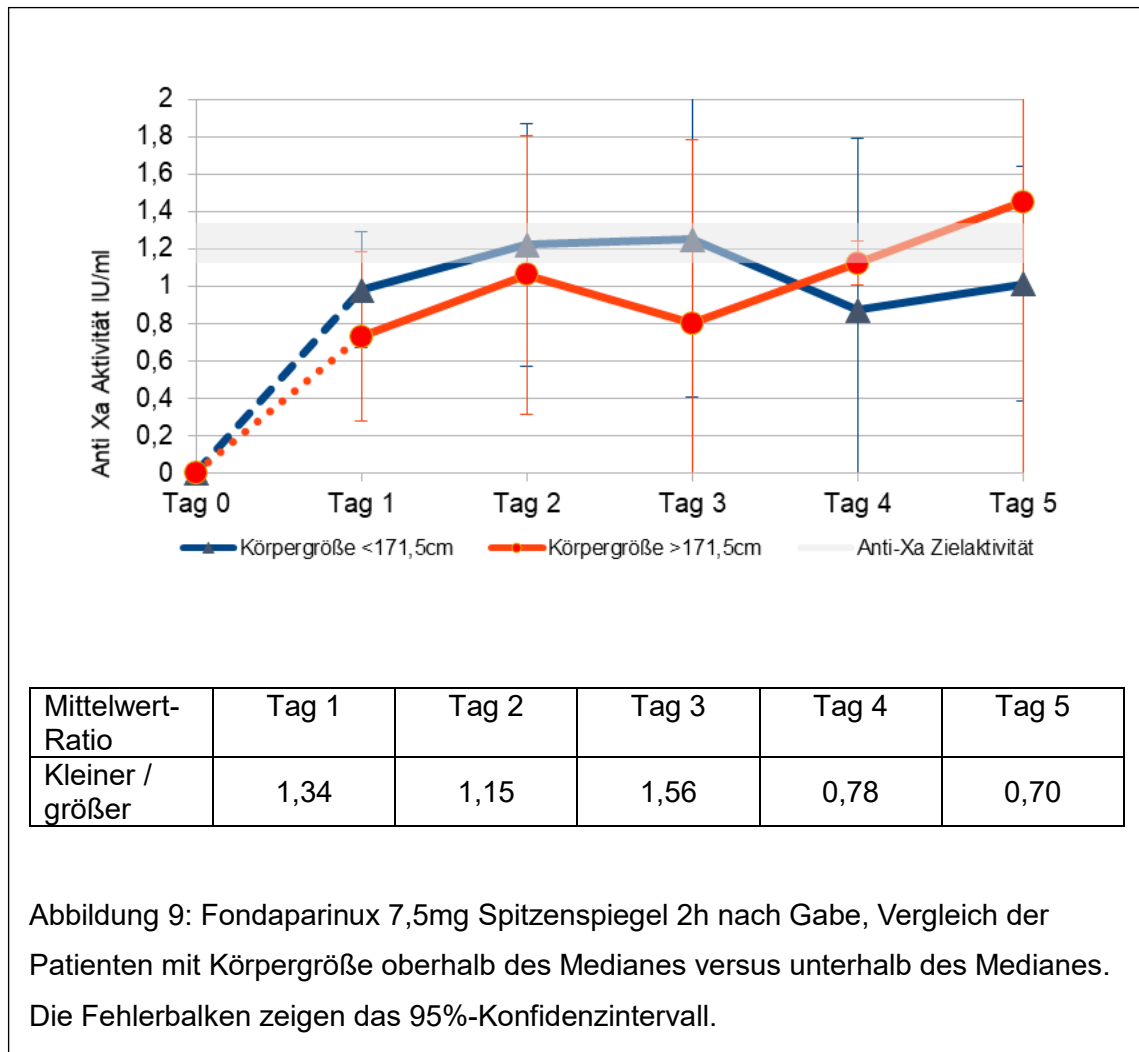


Abbildung 9: Fondaparinux 7,5mg Spitzenspiegel 2h nach Gabe, Vergleich der Patienten mit Körpergröße oberhalb des Medianes versus unterhalb des Medianes. Die Fehlerbalken zeigen das 95%-Konfidenzintervall.

4.2.5 Maximalaktivitäten unter therapeutischer Dosierung nach Body-Mass Index

Die Patienten, die die hohe Dosierung erhielten, wurden nach größer, respektive kleiner als der mediane BMI aufgeteilt. An keinem der untersuchten Tage erreichten die Unterschiede Signifikanzniveau.

In der Gruppe der hochdosierten Antikoagulation korreliert der BMI relevant mit dem Gewicht (stark).

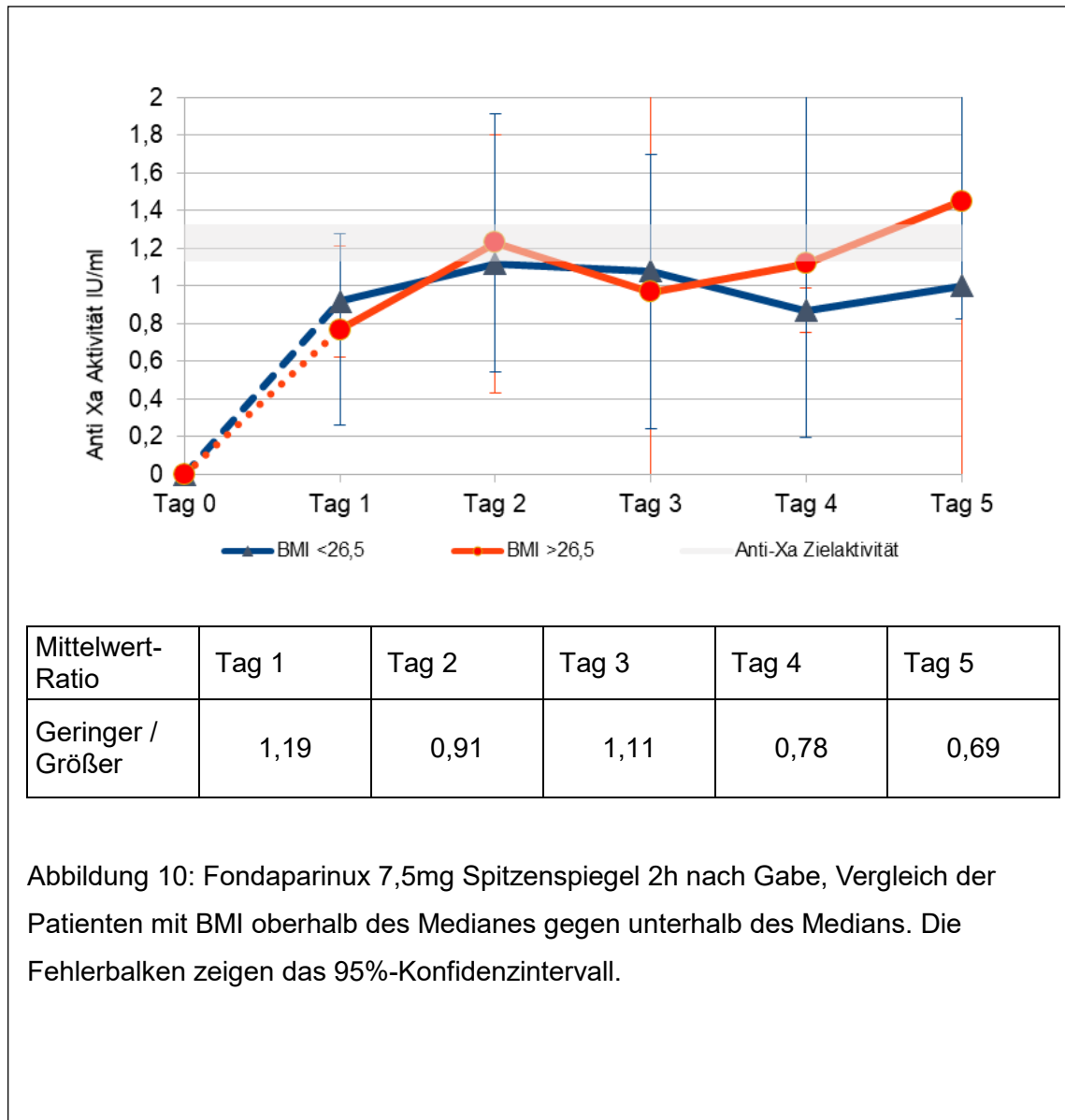
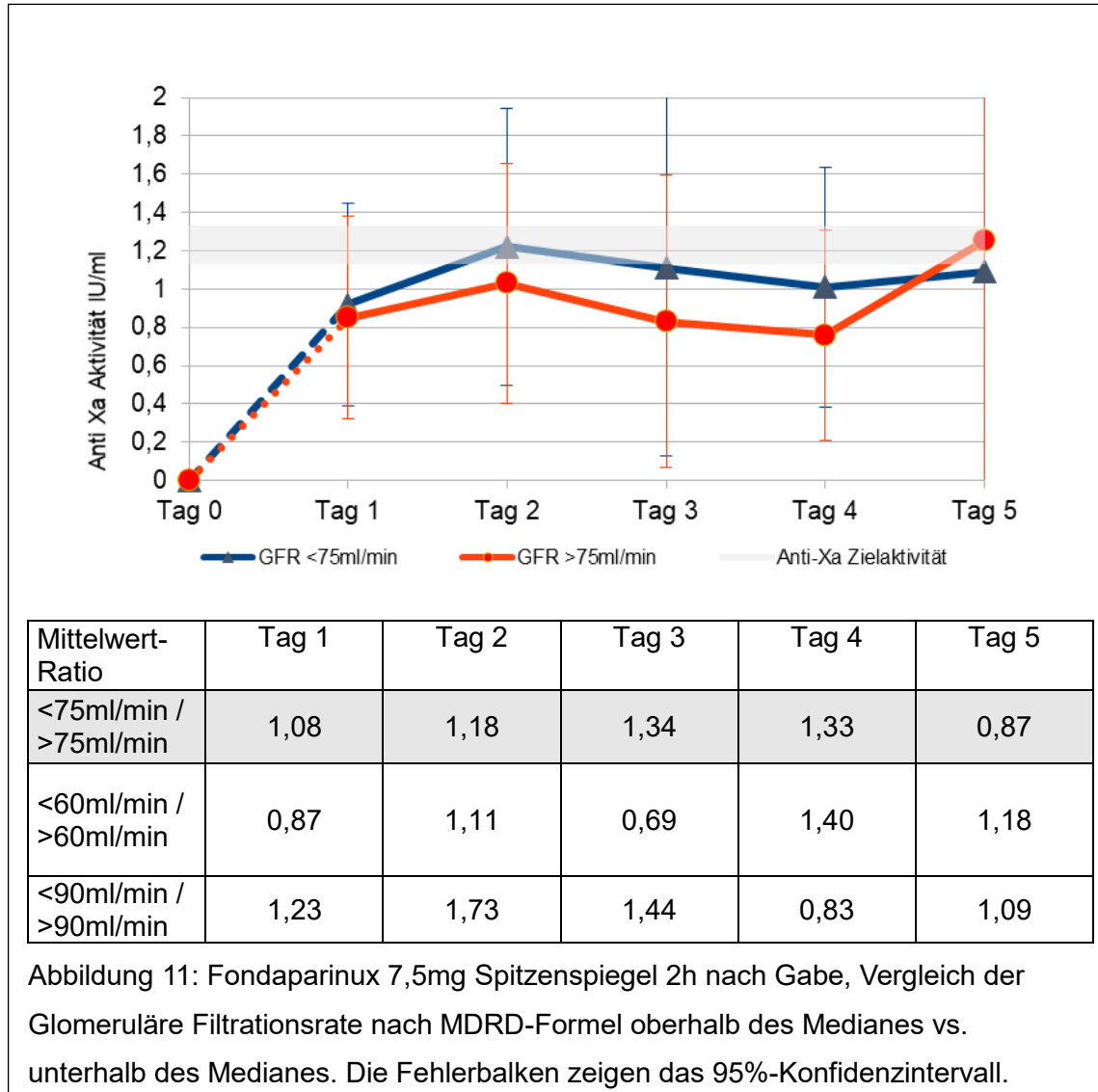


Abbildung 10: Fondaparinux 7,5mg Spitzenspiegel 2h nach Gabe, Vergleich der Patienten mit BMI oberhalb des Medianes gegen unterhalb des Medians. Die Fehlerbalken zeigen das 95%-Konfidenzintervall.

4.2.6 Aktivitätsverlauf der Hochdosisgruppe nach GFR

Die Patienten, die die hohe Dosierung erhielten, wurden nach dem Median der glomerulären Filtrationsrate in eine Subgruppe „geringer als 72 ml/min am Tag der Aufnahme“, respektive größer aufgeteilt. An keinem der untersuchten Tage erreichten die Unterschiede Signifikanzniveau.



In der weitergehenden Analyse wurden GFR < 60 ml/min untersucht. Hier zeigten sich leicht höhere Serumspiegel. Bei der Untersuchung der GFR über 90ml/min fanden sich geringere Serum-Fondaparinux-Spiegel, jedoch ohne die Grenze der Signifikanz zu erreichen.

In der Gruppe der hochdosierten Antikoagulation korreliert die GFR relevant invers mit dem Alter (stark). Die negative Korrelation der GFR bezüglich der Spiegel an den Tagen 1-4 und Tag 7 erreicht nicht das Signifikanzniveau.

4.2.7 Aktivitätsverlauf der Hochdosisgruppe beim Vorliegen einer invasiv gesicherten KHK

Die Patienten, die die hohe Dosierung erhielten, wurden nach Vorhandensein einer KHK aufgeteilt. An keinem der untersuchten Tage erreichten die Unterschiede Signifikanzniveau.

In der Gruppe der hochdosierten Antikoagulation korreliert das Vorliegen einer KHK relevant invers mit der GFR (mittel).

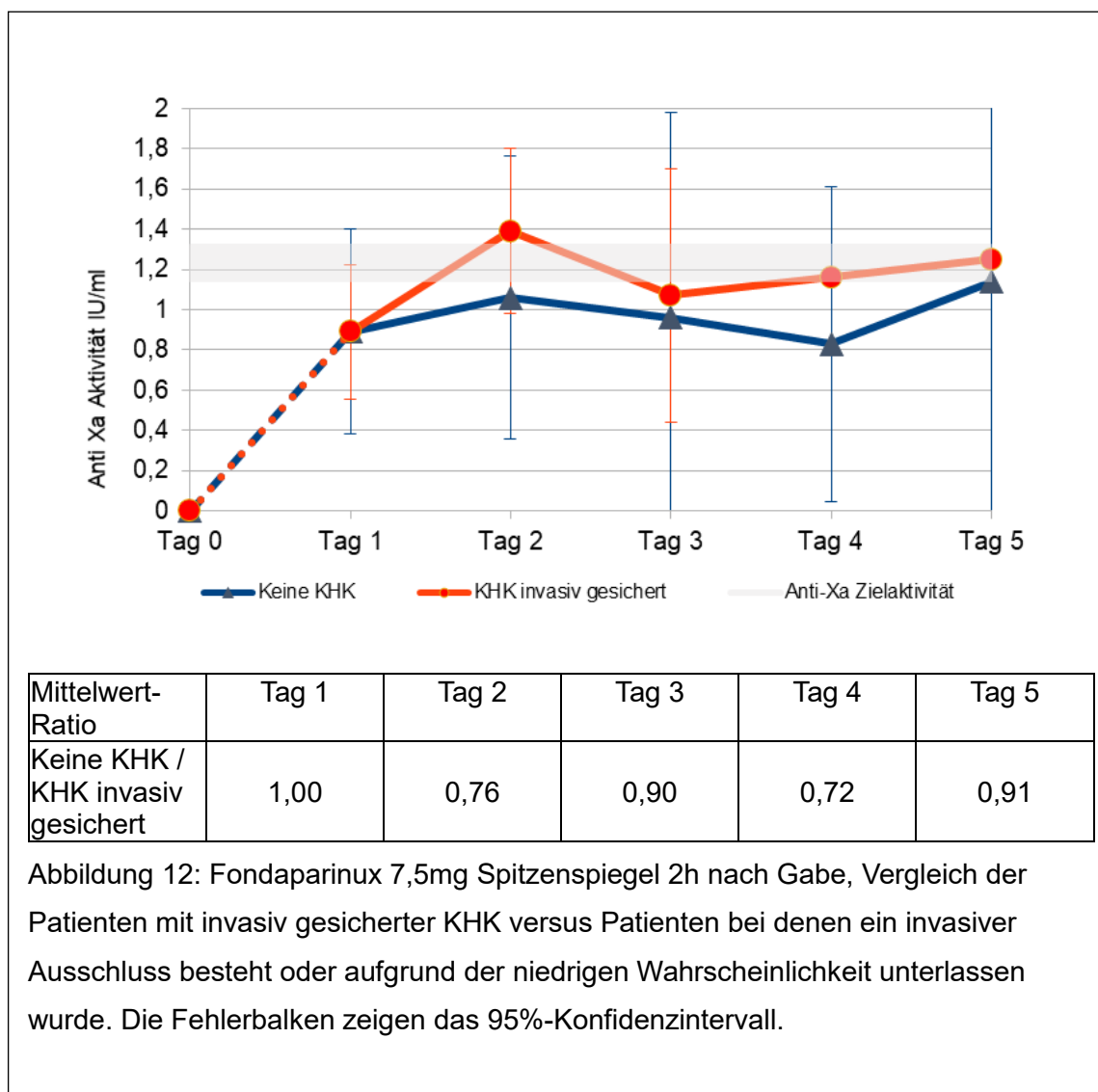


Abbildung 12: Fondaparinux 7,5mg Spitzenspiegel 2h nach Gabe, Vergleich der Patienten mit invasiv gesicherter KHK versus Patienten bei denen ein invasiver Ausschluss besteht oder aufgrund der niedrigen Wahrscheinlichkeit unterlassen wurde. Die Fehlerbalken zeigen das 95%-Konfidenzintervall.

4.2.8 Peak-Aktivität in Abhängigkeit des Vorliegens einer COPD bei hochdosierter Antikoagulation

Die Patienten, die die hohe Dosierung erhielten, wurden nach Vorhandensein einer COPD aufgeteilt. An keinem der untersuchten Tage erreichten die Unterschiede Signifikanzniveau.

In der Gruppe der hochdosierten Antikoagulation korreliert das Vorliegen einer COPD relevant mit dem CRP bei Aufnahme (mittel).

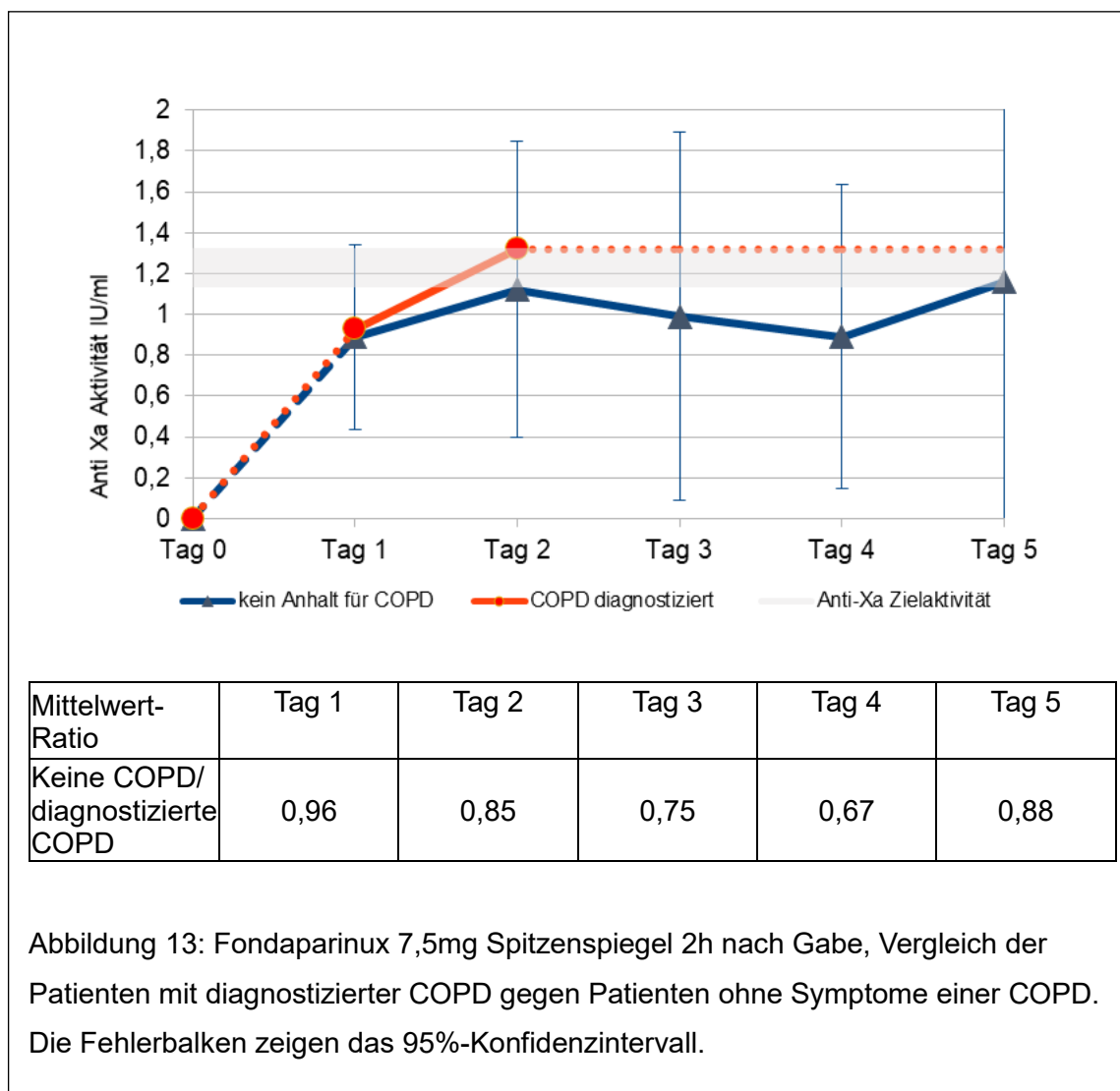


Abbildung 13: Fondaparinux 7,5mg Spitzenspiegel 2h nach Gabe, Vergleich der Patienten mit diagnostizierter COPD gegen Patienten ohne Symptome einer COPD. Die Fehlerbalken zeigen das 95%-Konfidenzintervall.

4.2.9 Spitzen-Aktivität der Hochdosisgruppe bei Rauchern

Die Patienten, die die hohe Dosierung erhielten, wurden nach „aktiver Rauchgewohnheit im stationären Aufenthalt >1 Zigarette/Tag“ respektive „nicht (aktiver) Raucher“ aufgeteilt. An keinem der untersuchten Tage erreichten die Unterschiede Signifikanzniveau.

In der hochdosierten Gruppe gab es relevant weniger Raucher (17% in der Hochdosisgruppe im Vergleich zu 39% unter der prophylaktischen Dosierung).

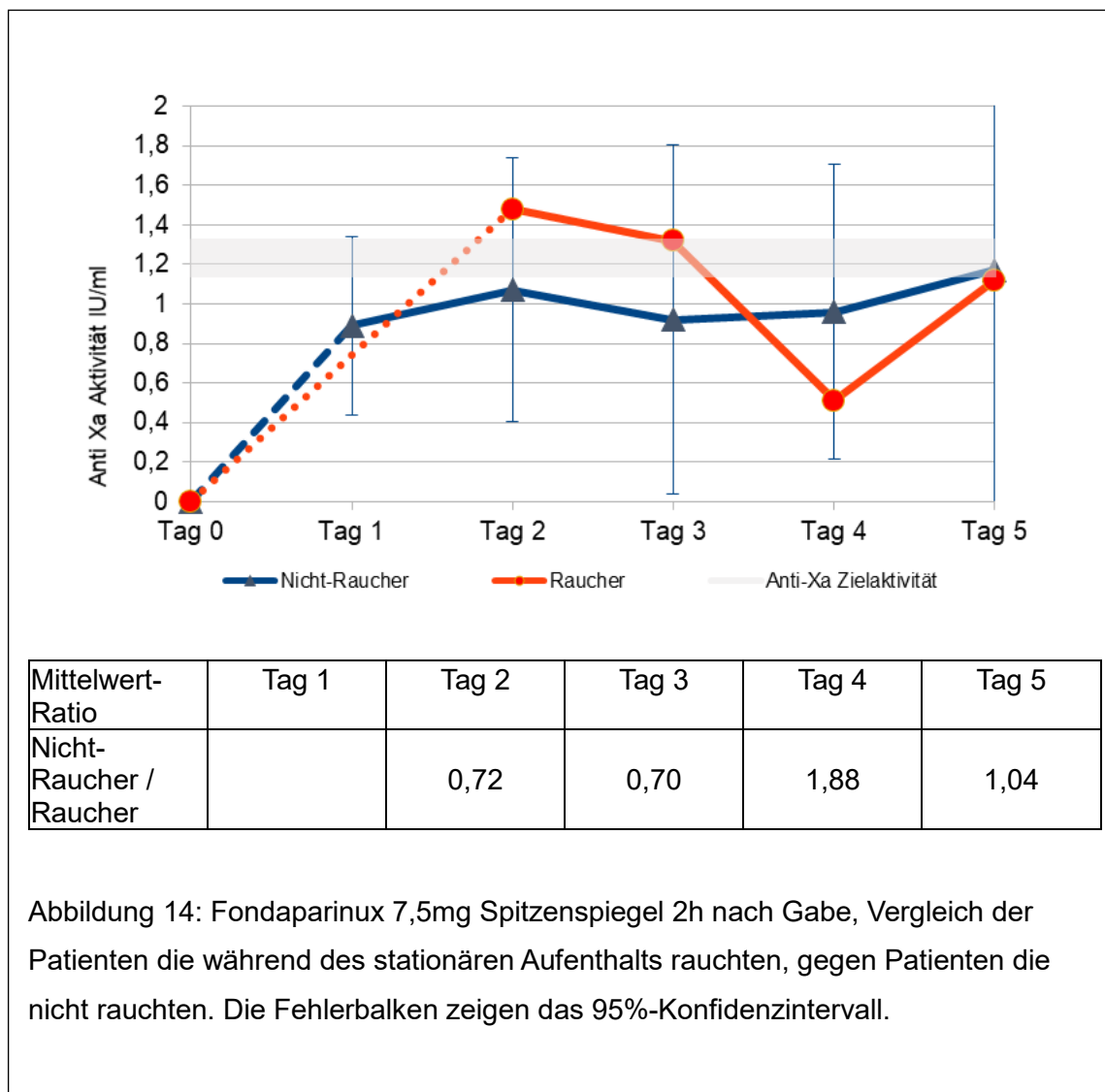


Abbildung 14: Fondaparinux 7,5mg Spitzenspiegel 2h nach Gabe, Vergleich der Patienten die während des stationären Aufenthalts rauchten, gegen Patienten die nicht rauchten. Die Fehlerbalken zeigen das 95%-Konfidenzintervall.

4.2.10 Aktivitätsverlauf der Hochdosisgruppe nach vorliegender arterieller Hypertonus

Die Patienten, die die hohe Dosierung erhielten, wurden nach „mindestens ein antihypertensives Medikament“ respektive „kein HPT“ aufgeteilt. An keinem der untersuchten Tage erreichten die Unterschiede Signifikanzniveau.

In der Gruppe der hochdosierten Antikoagulation korreliert das Vorliegen eines HPT relevant mit dem Alter (stark) und invers mit der GFR (stark).

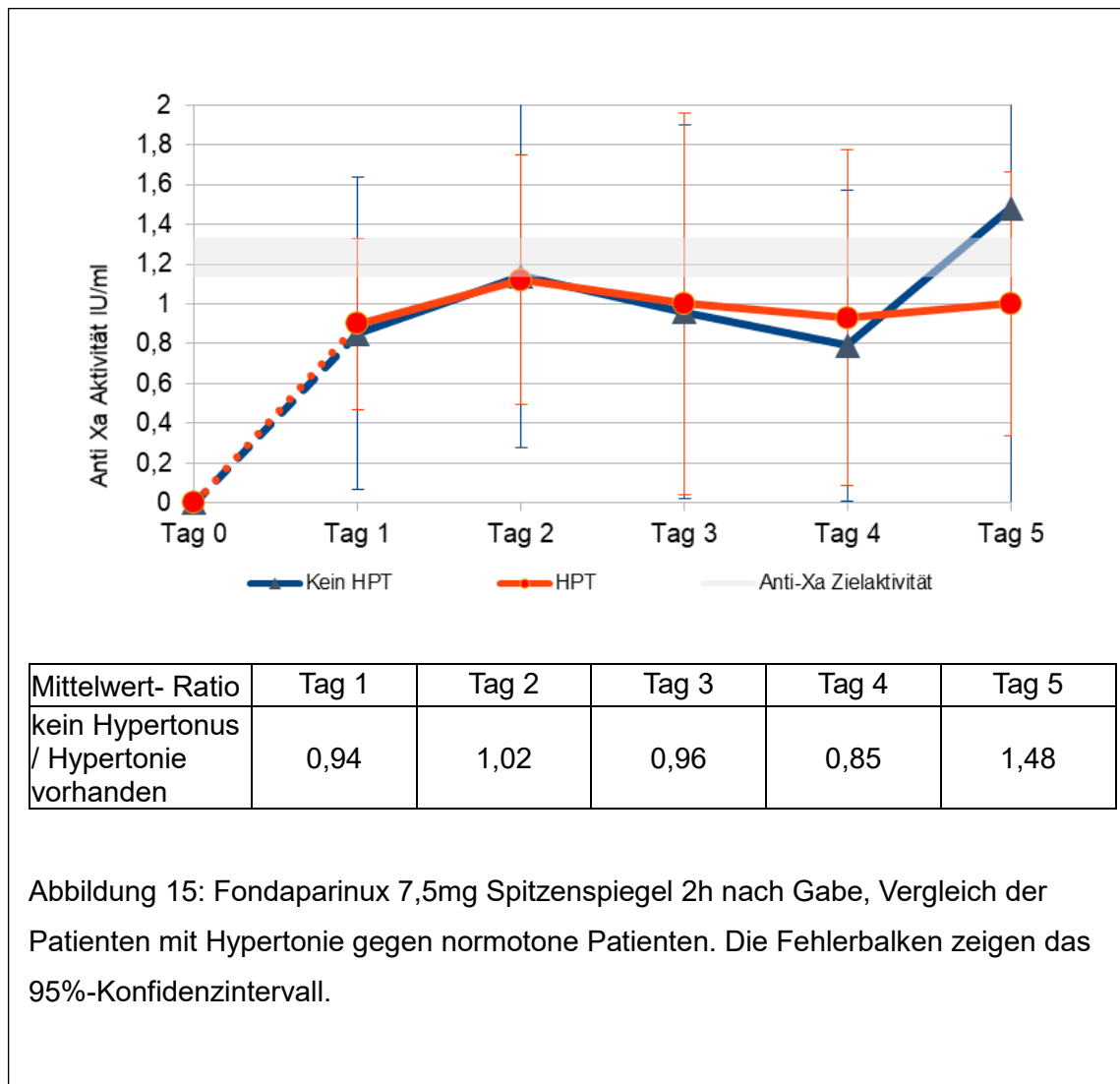
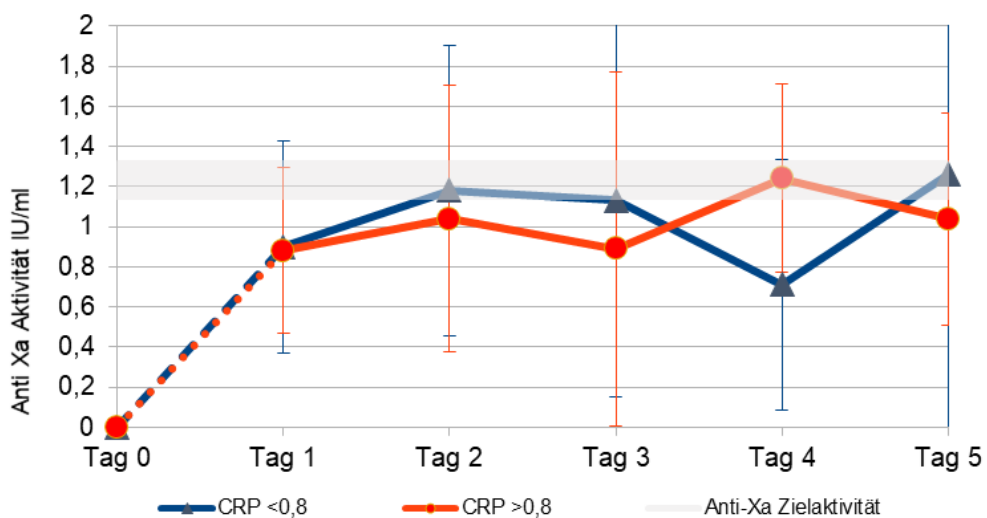


Abbildung 15: Fondaparinux 7,5mg Spitzenspiegel 2h nach Gabe, Vergleich der Patienten mit Hypertonie gegen normotone Patienten. Die Fehlerbalken zeigen das 95%-Konfidenzintervall.

4.2.11 Peak-Aktivität der Hochdosisgruppe nach CRP am Tag des Therapiebeginns

Die Patienten, die die hohe Dosierung erhielten, wurden nach CRP > 0,8mg/dl respektive <0,8mg/dl am Tag des Therapiebeginns aufgeteilt. An keinem der untersuchten Tage erreichten die Unterschiede Signifikanzniveau. 60% der CRP-Werte lagen am Tag der Aufnahme unterhalb des Normwertes von 0,8 mg/dl und an Tag 3 lagen 51% der Werte unterhalb.

In der Gruppe der hochdosierten Antikoagulation korreliert das CRP am Aufnahmetag relevant mit dem CRP an Tag 3 (stark) und dem Vorliegen einer COPD.



Mittelwert-Ratio	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
CRP normal / CRP erhöht	1,02	1,13	1,27	0,57	1,21

Abbildung 16: Fondaparinux 7,5mg Spitzenspiegel 2h nach Gabe, Vergleich der Patienten mit unauffälligem CRP gegen Patienten mit erhöhtem CRP. Die Fehlerbalken zeigen das 95%-Konfidenzintervall.

4.2.12 Aktivitätsverlauf der Hochdosisgruppe nach CRP am Tag 3 nach Therapiebeginn

Die Patienten, die die hohe Dosierung erhielten, wurden nach CRP > 0,8mg/dl respektive <0,8 mg/dl an Tag 3 nach Therapiebeginn aufgeteilt. An keinem der untersuchten Tage erreichten die Unterschiede Signifikanzniveau.

Weitergehend wurde analysiert ob ein steigender oder fallender CRP- Wert einen Einfluss auf den Serumspiegel hatte. Die Serumspiegel der Probanden, bei denen der CRP Wert um mehr als 1mg/dl anstieg, unterschieden sich nicht relevant von denen ohne CRP Anstieg.

In der Gruppe der hochdosierten Antikoagulation korreliert das CRP an Tag 3 relevant mit dem CRP bei Aufnahme (stark).

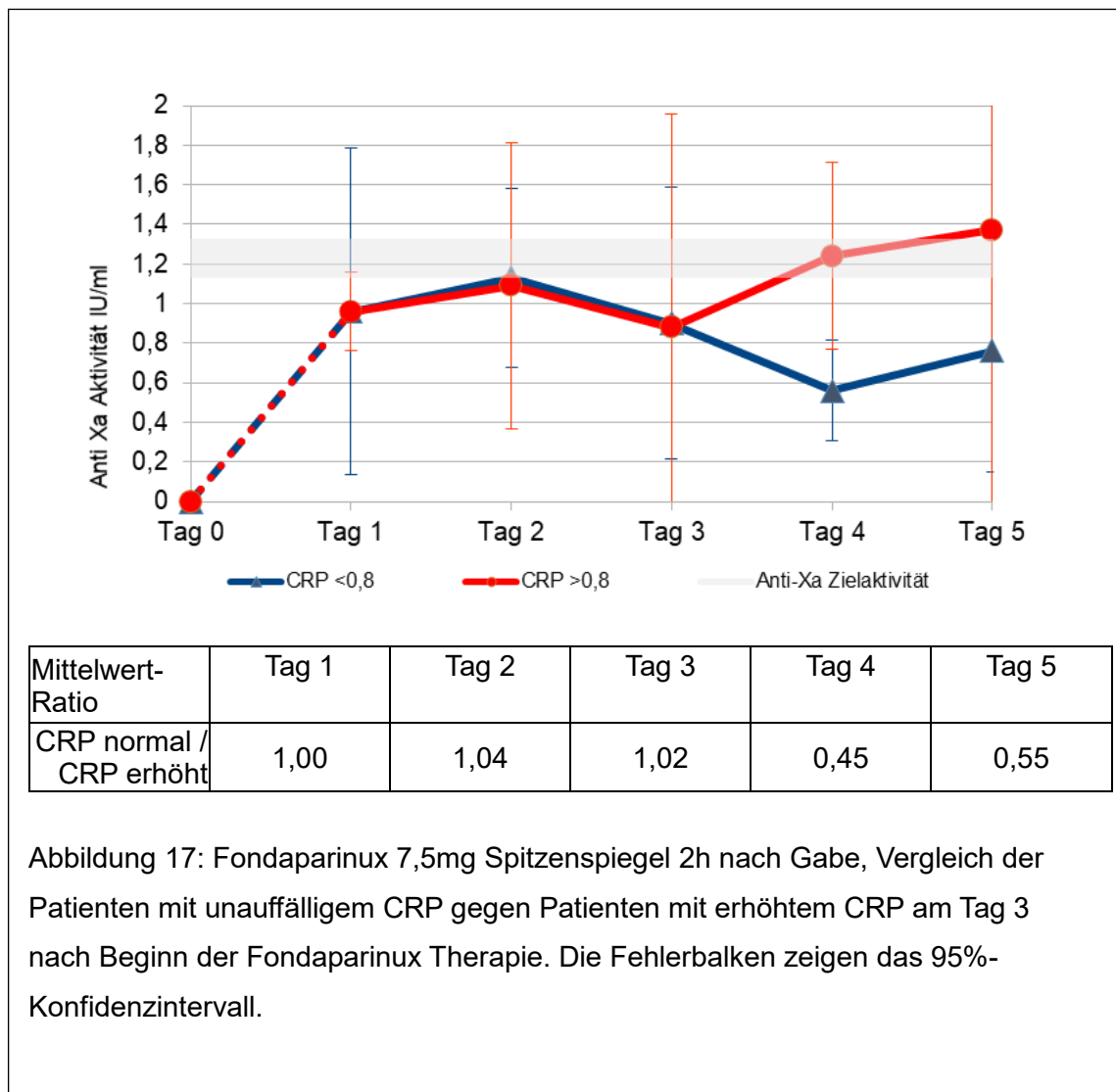


Abbildung 17: Fondaparinux 7,5mg Spitzenspiegel 2h nach Gabe, Vergleich der Patienten mit unauffälligem CRP gegen Patienten mit erhöhtem CRP am Tag 3 nach Beginn der Fondaparinux Therapie. Die Fehlerbalken zeigen das 95%-Konfidenzintervall.

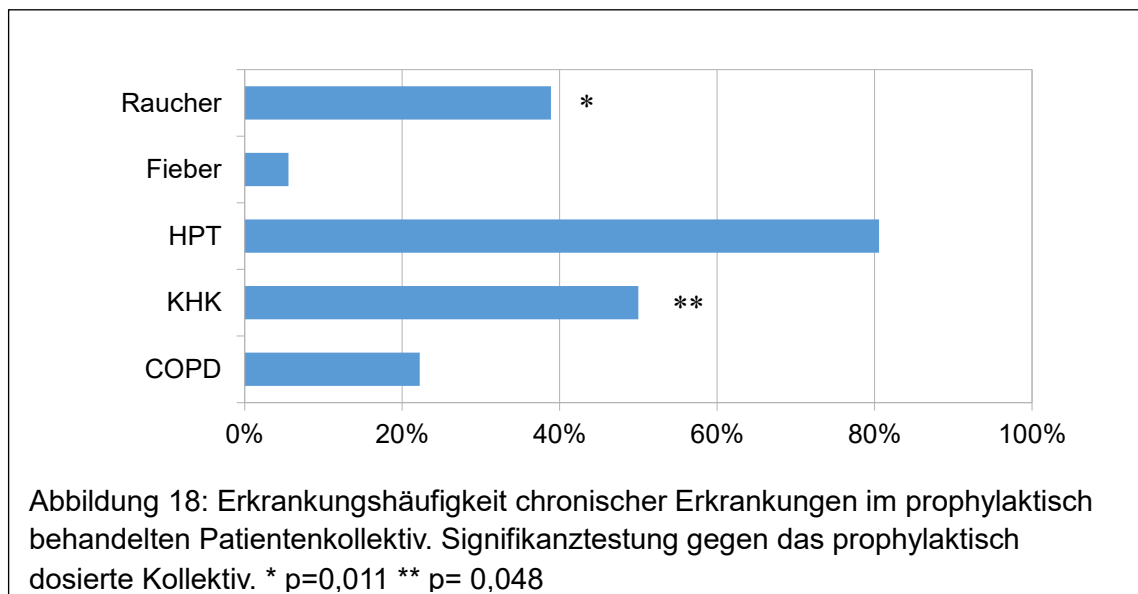
4.3 Analyse der biometrischen Daten des niedrigdosiert antikoagulierten Patientenkollektivs

Die Patienten in der Gruppe der niedrigdosierten Dosierung waren im Mittel 64,9 ($\pm 12,2$) Jahre alt. Im Mittel waren die Patienten 173,0 ($\pm 7,7$) cm groß und 89,8 ($\pm 22,1$) kg schwer. Der BMI lag im Durchschnitt bei 29,8 ($\pm 4,6$) kg/m².

Tabelle 8: Anthropometrische Größen des niedrig-dosierten Patientenkollektivs

Merkmalsausprägung im niedrigdosierten Patientenkollektiv			
	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert vs. hochdosiert
Alter [Jahre]	64,93	12,21	p=0,063
Größe [cm]	173	7,71	n.s.
Gewicht [kg]	89,82	22,06	n.s.
BMI	29,77	5,81	p=0,090
CRP Therapiebeginn [mg/dl]	2,19	4,26	n.s.
CRP an Tag 3 der Therapie [mg/dl]	2,92	3,73	n.s.
Kreatinin-Clearance [ml/min]	77,41	26,89	n.s.

22% der Patienten waren an COPD erkrankt. 50% hatten eine invasiv gesicherte KHK. Dies waren relevant mehr Probanden als im hochdosierten Patientenkollektiv (p=0,011). 81% waren bei arterieller Hypertonie antihypertensiv behandelt. 5,6% der Patienten hatten bei Aufnahme Fieber. Aktive Raucher waren 38,9% der Patienten. Dies waren relevant mehr Probanden als im hochdosierten Patientenkollektiv (p=0,048). 35,9% der Patienten waren weiblich.



Bei Beginn der Antikoagulation lag der CRP Wert im Mittel bei 2,2 ($\pm 4,3$) mg/dl. An Tag

Ergebnisse prophylaktische Gruppe

3 der Therapie im Mittel bei 2,9 ($\pm 3,7$) mg/dl bezogen auf einen Normwert von 0,8mg/dl. Die GFR nach MDRD-Formel im Mittel bei 77,4 ml/min ($\pm 26,9$).

Tabelle 9: Fondaparinux 2,5mg Spitzenspiegel 2h nach Gabe.

	Mittelwert	Standartabweichung	Signifikanz vs. Zielbereich
Tag 0	0		
Tag 1	0,26	0,13	p<0,001
Tag 2	0,33	0,17	p=0,007
Tag 3	0,36	0,14	p=0,008
Tag 4	0,41	0,23	n.s.
Tag 5	0,36	0,15	n.s.
Tag 7	0,44	0,24	n.s.

Der Zielbereich der Fondaparinux-Spiegel liegt nach Literaturangaben bei 0,445 mg/L (95% Konfidenzintervall $\pm 0,055$). An den ersten 3 Tagen der Therapie wich der Mittelwert der untersuchten Patienten noch relevant von dem Zielwert ab.

In den nachfolgenden Tagen waren die Mittelwerte der untersuchten Patienten und der erwartete Spiegel nicht relevant unterschiedlich.

Bei den Hauptdiagnosen machten Ausschluss KHK, Progress der (vorbekannt) KHK, NSTEMI sowie STEMI 57,5% der vergebenen Hauptdiagnosen aus. Pulmonale Erkrankungen stellten einen Anteil von 12,5%.

Tabelle 10: Hauptdiagnosen der Patienten bei Entlassung

Hauptdiagnosen	Häufigkeit	Anzahl
AECOPD	4,5%	2
RR-Krise	6,8%	3
KHK	20,5%	9
STEMI	13,6%	6
NSTEMI	20,5%	9
Ausschluss KHK	2,3%	1
Pneumonie	6,8%	3
kardiale Dekompensation	6,8%	3
Bradykardie	2,3%	1
DCM	4,5%	2
GI-Beschwerden	2,3%	1
Nierenversagen	2,3%	1
Synkope	4,5%	2
Tako-Tsubo-Myokardie	2,3%	1

4.3.1 Aktivitätsverlauf der Niedrigdosisgruppe nach Alter

Die Patienten, die die niedrige Dosierung erhielten, wurden nach dem Median des Gewichts in eine Subgruppe „jünger als 66,86 Jahre am Tag der Aufnahme“, respektive älter aufgeteilt. An keinem der untersuchten Tage erreichten die Unterschiede Signifikanzniveau.

In der weitergehenden Analyse wurden die unter 60-Jährigen und die über 70-Jährigen untersucht, ohne dass sich relevante Unterschiede ergaben. In der Gruppe der niedrigdosierten Antikoagulation korreliert das Alter relevant invers mit der GFR (stark).

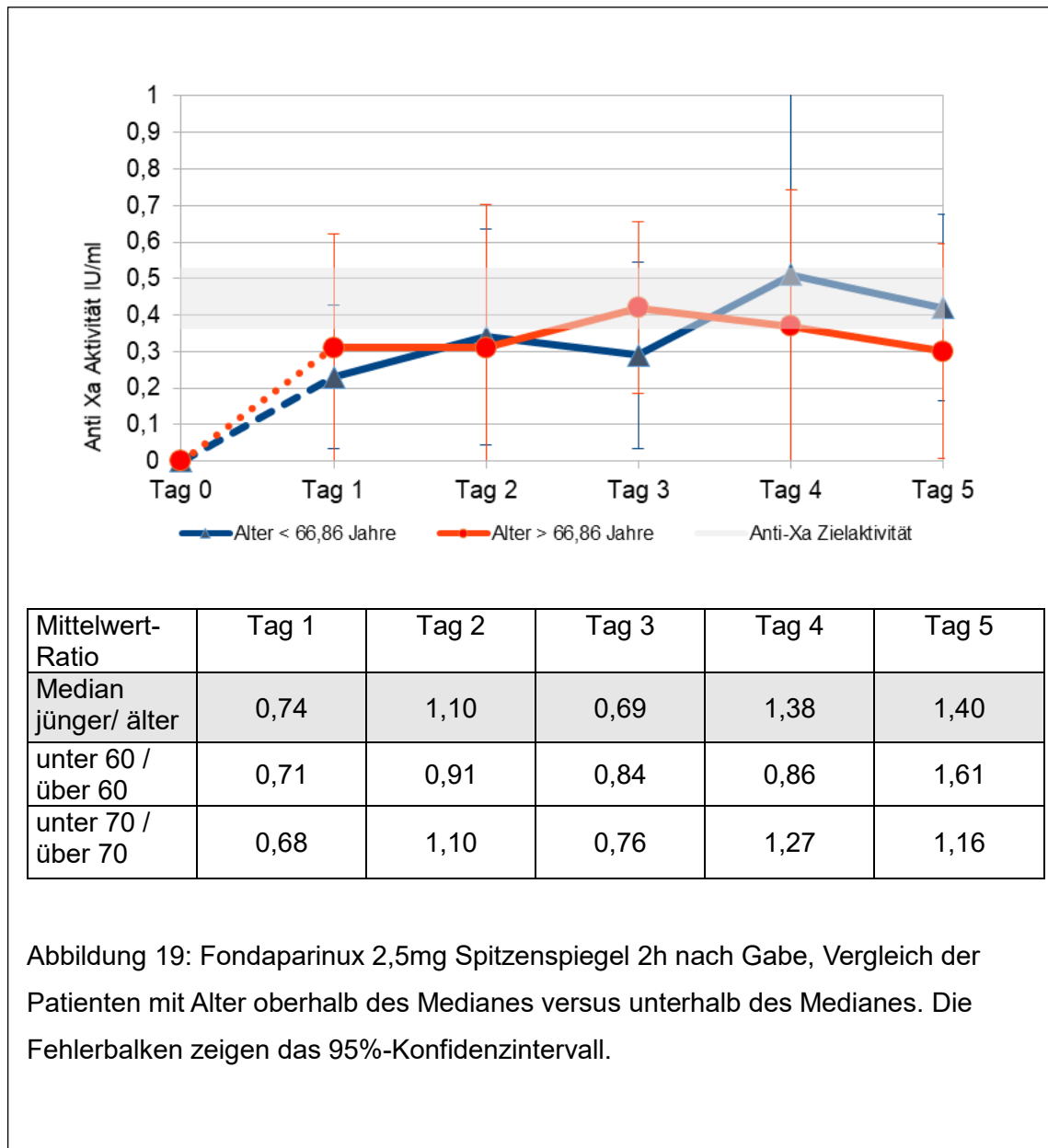
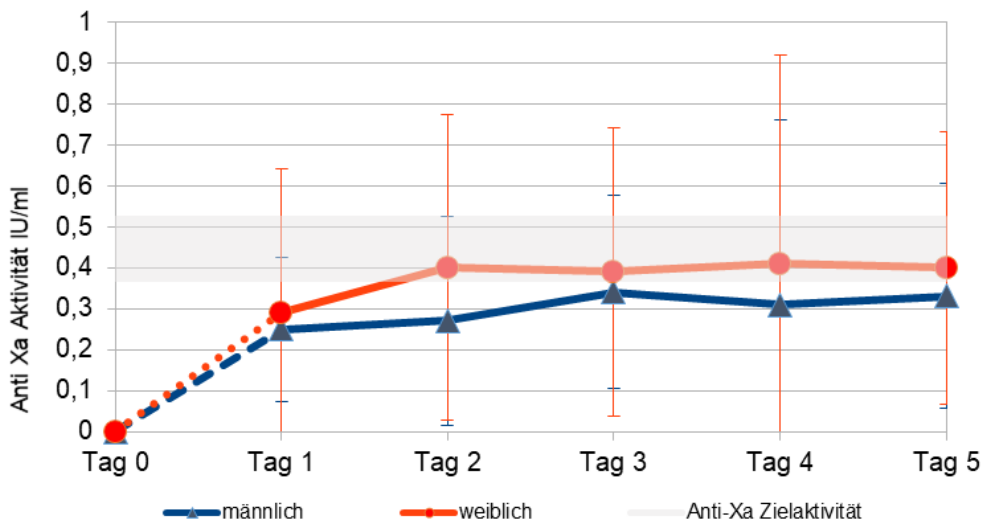


Abbildung 19: Fondaparinux 2,5mg Spitzenspiegel 2h nach Gabe, Vergleich der Patienten mit Alter oberhalb des Medianes versus unterhalb des Medianes. Die Fehlerbalken zeigen das 95%-Konfidenzintervall.

4.3.2 Peak-Aktivität im Geschlechtervergleich bei prophylaktischer Dosierung

Die Patienten, die die niedrige Dosierung erhielten wurden nach Geschlecht in Subgruppen aufgeteilt. An keinem der untersuchten Tage erreichten die Unterschiede Signifikanzniveau.

In der Gruppe der niedrigdosierten Antikoagulation ist das Geschlecht relevant mit einer geringeren Körpergröße assoziiert (stark).



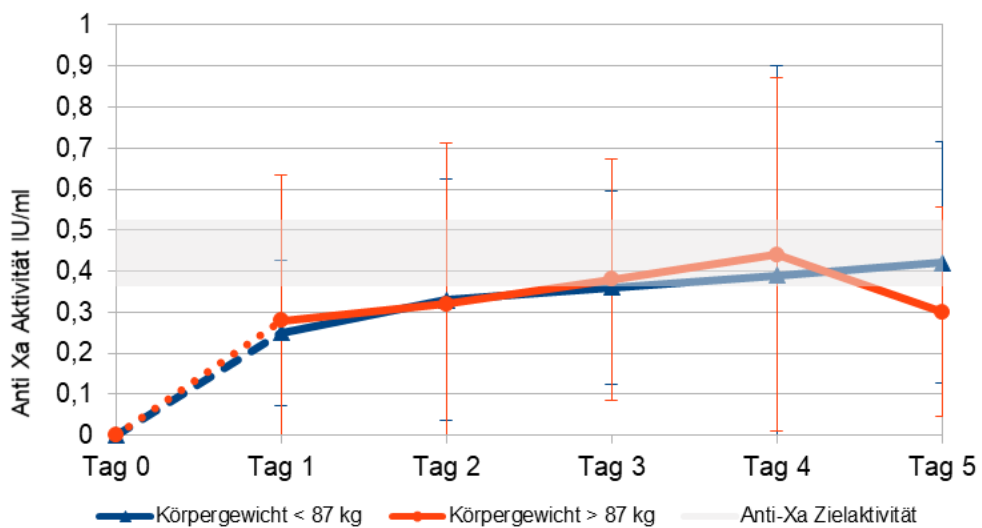
Mittelwert-Ratio	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
Männlich / Weiblich	0,86	0,68	0,87	0,76	0,83

Abbildung 20: Fondaparinux 2,5mg Spitzenspiegel 2h nach Gabe, Vergleich der Patienten nach Geschlecht. Die Fehlerbalken zeigen das 95%-Konfidenzintervall.

4.3.3 Peak-Aktivität in Abhängigkeit des Gewichts bei prophylaktischer Dosierung

Die Patienten, die die niedrige Dosierung erhielten, wurden nach dem Median des Gewichts in eine Subgruppe „leichter als 87kg KG“ und „schwerer als 87kg KG“ aufgeteilt. An keinem der untersuchten Tage erreichten die Unterschiede Signifikanzniveau. In der Subgruppenanalyse der unter 75kg wiegenden lag der Spiegel etwas höher an Tag 2 der Untersuchung (Mittelwert 0,41 mg/l vs. 0,28 mg/l). In der Subgruppenanalyse der über 100kg wiegenden lag der Spiegel an den Tagen 2 und 3 ebenfalls nicht relevant, jedoch messbar höher (Mittelwert 0,44 mg/l vs. 0,3 mg/l).

In der Gruppe der niedrigdosierten Antikoagulation korreliert das Gewicht relevant mit der Körpergröße (stark) und dem BMI (stark).



Mittelwert-Ratio	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
Kleiner / Größer	0,89	1,03	0,95	0,89	1,40
<75 kg / >75 kg	0,93	1,46	0,87	0,89	1,21
<100 kg / >100 kg	1,04	0,68	0,79	0,79	1,03

Abbildung 21: Fondaparinux 2,5mg Spitzenspiegel 2h nach Gabe, Vergleich der Patienten mit Gewicht oberhalb des Medianes versus unterhalb des Medianes. Die Fehlerbalken zeigen das 95%-Konfidenzintervall.

4.3.4 Maximalaktivitäten unter prophylaktischer Dosierung bezogen auf die Körpergröße

Die Patienten, die die niedrige Dosierung erhielten, wurden nach dem Median der Körpergröße in eine Subgruppe „kleiner als 172,5 cm“ und „größer als 172,5cm“ aufgeteilt. An keinem der untersuchten Tage erreichten die Unterschiede Signifikanzniveau.

In der Gruppe der niedrigdosierten Antikoagulation korreliert die Körpergröße relevant mit dem Gewicht (stark).

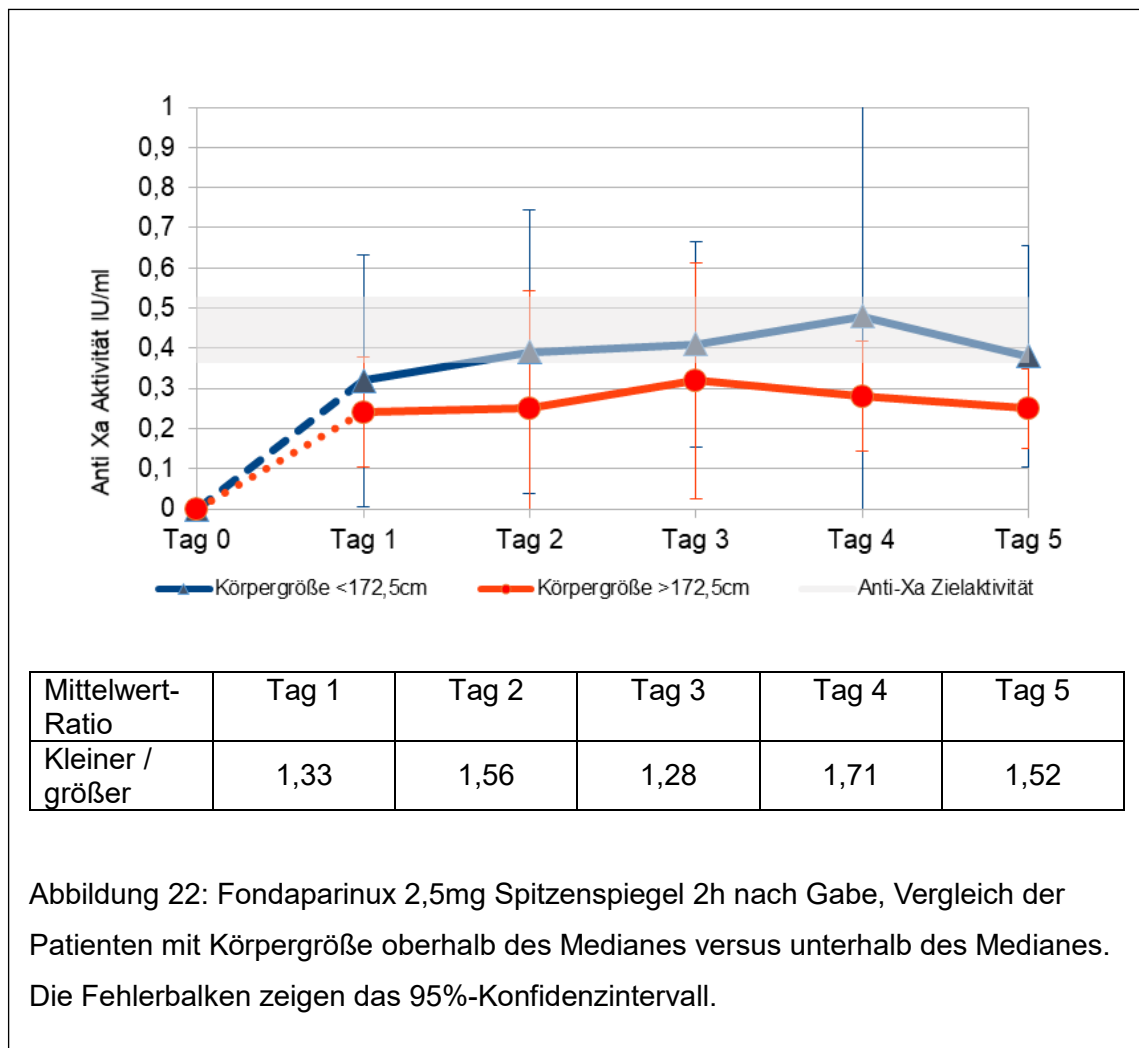


Abbildung 22: Fondaparinux 2,5mg Spitzenspiegel 2h nach Gabe, Vergleich der Patienten mit Körpergröße oberhalb des Medianes versus unterhalb des Medianes. Die Fehlerbalken zeigen das 95%-Konfidenzintervall.

4.3.5 Maximalaktivitäten unter prophylaktischer Dosierung nach Body-Mass Index

Die Patienten, die die niedrige Dosierung erhielten, wurden nach größer, respektive kleiner als der mediane BMI aufgeteilt. An keinem der untersuchten Tage erreichten die Unterschiede Signifikanzniveau.

In der Gruppe der niedrigdosierten Antikoagulation korreliert der BMI relevant mit dem Gewicht (stark).

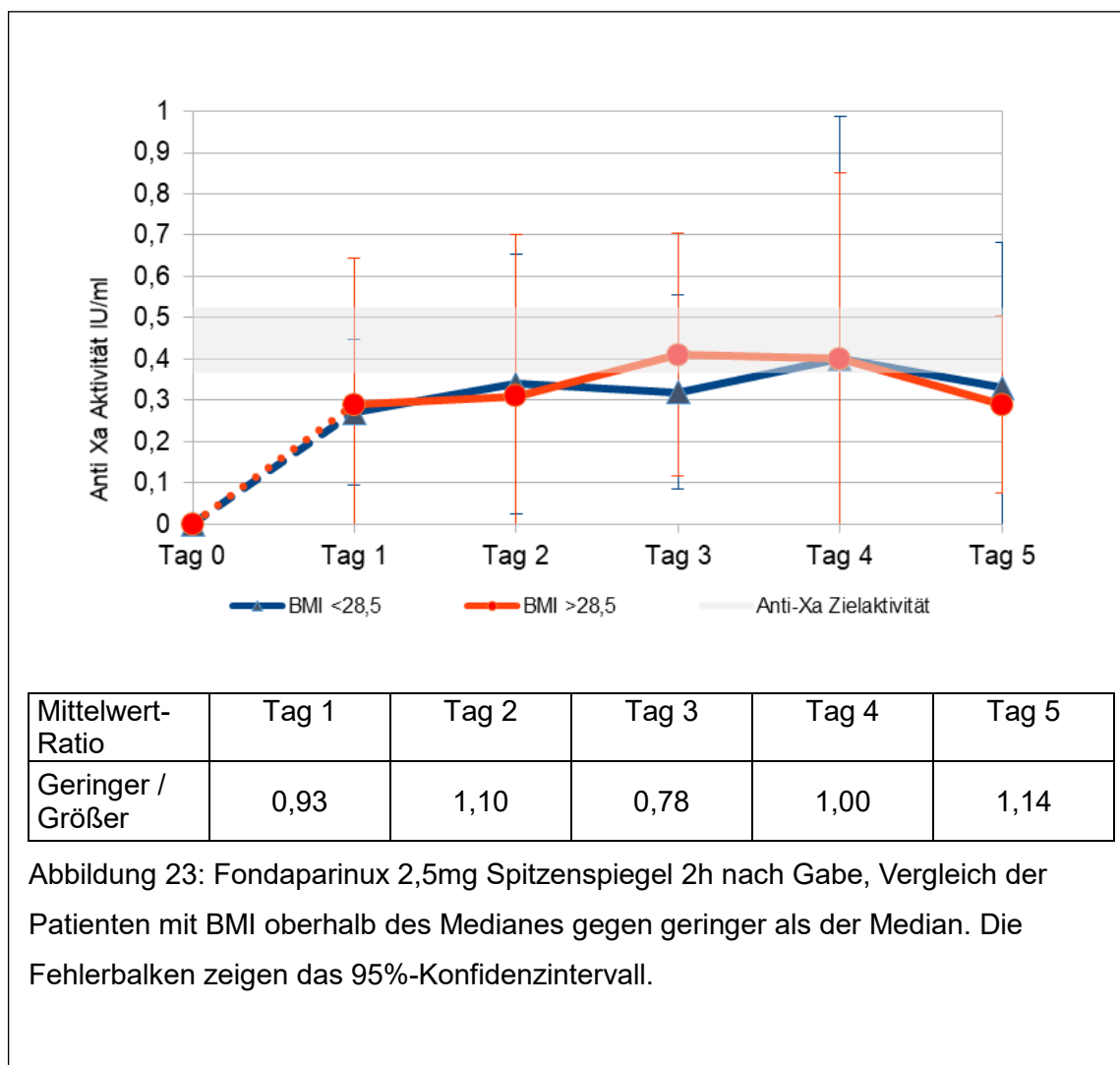
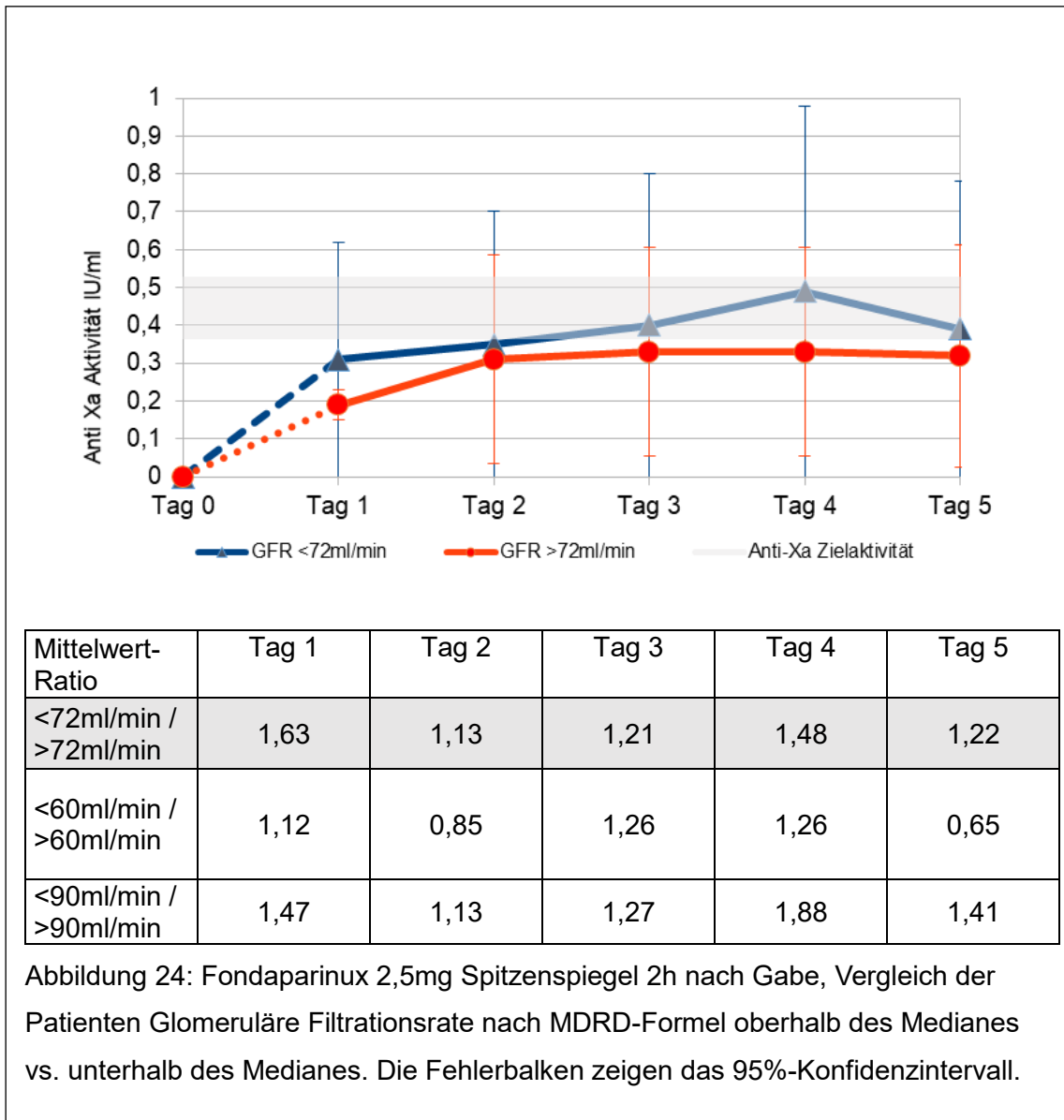


Abbildung 23: Fondaparinux 2,5mg Spitzenspiegel 2h nach Gabe, Vergleich der Patienten mit BMI oberhalb des Medianes gegen geringer als der Median. Die Fehlerbalken zeigen das 95%-Konfidenzintervall.

4.3.6 Aktivitätsverlauf der Niedrigdosisgruppe nach GFR

Die Patienten, die die niedrige Dosierung erhielten, wurden nach dem Median der glomerulären Filtrationsrate in eine Subgruppe „geringer als 72 ml/min am Tag der Aufnahme“, respektive größer aufgeteilt. An keinem der untersuchten Tage erreichten die Unterschiede Signifikanzniveau.



In der weitergehenden Analyse wurden GFR<60 ml/min untersucht. Hier zeigten sich leicht höhere Serumspiegel. Bei der Untersuchung der GFR über 90ml/min fanden sich an Tag 1 und 4 relevant geringere Serum-Fondaparinux-Spiegel (p=0,036 respektive p=0,041) als bei den übrigen Probanden. Die mittleren Spiegel lagen an Tag eins

Ergebnisse prophylaktische Gruppe

unterhalb und in der Folge im unteren Referenzbereich.

In der Gruppe der niedrigdosierten Antikoagulation korreliert die GFR relevant mit einer COPD (mittel) und invers mit dem Alter (stark). Die negative Korrelation der GFR bezüglich der Spiegel an den Tagen 1-7 erreicht nicht das Signifikanzniveau.

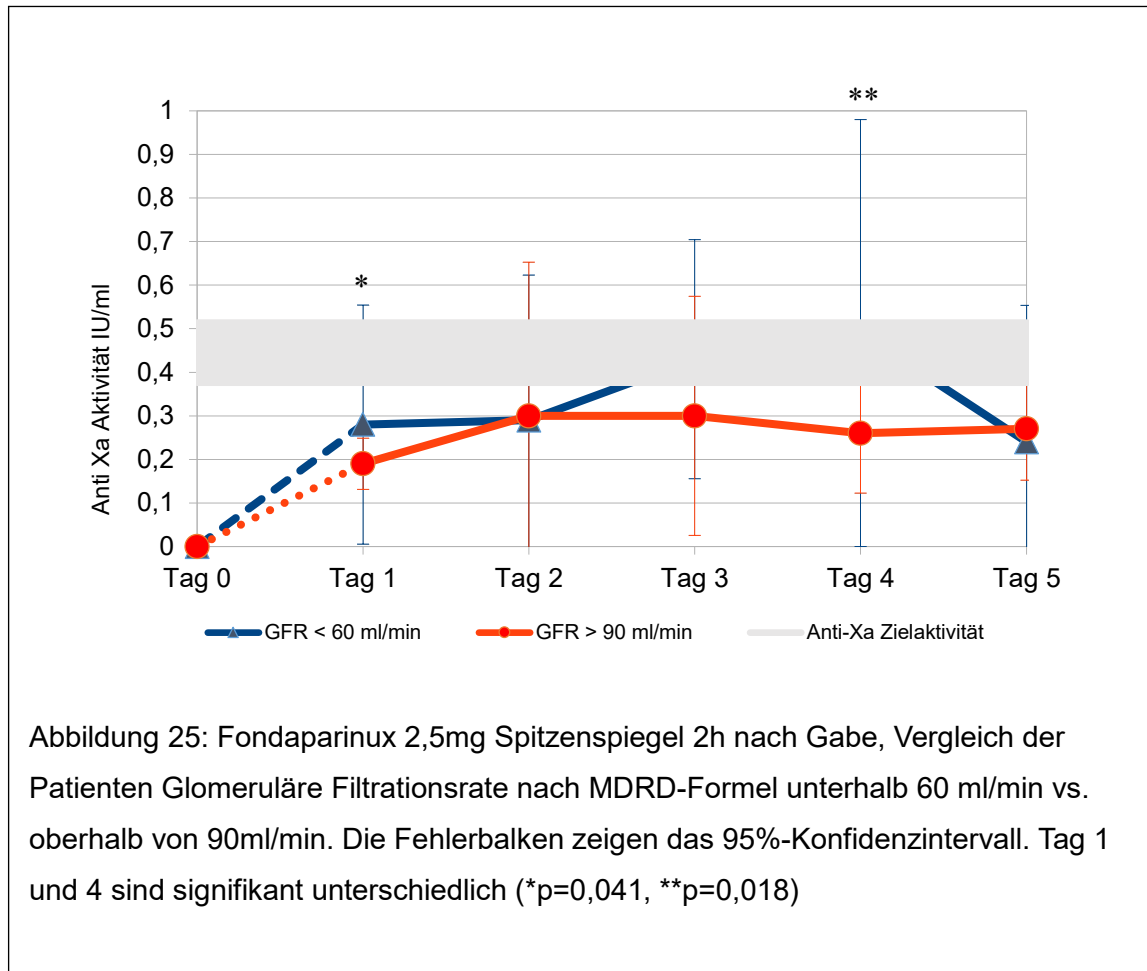
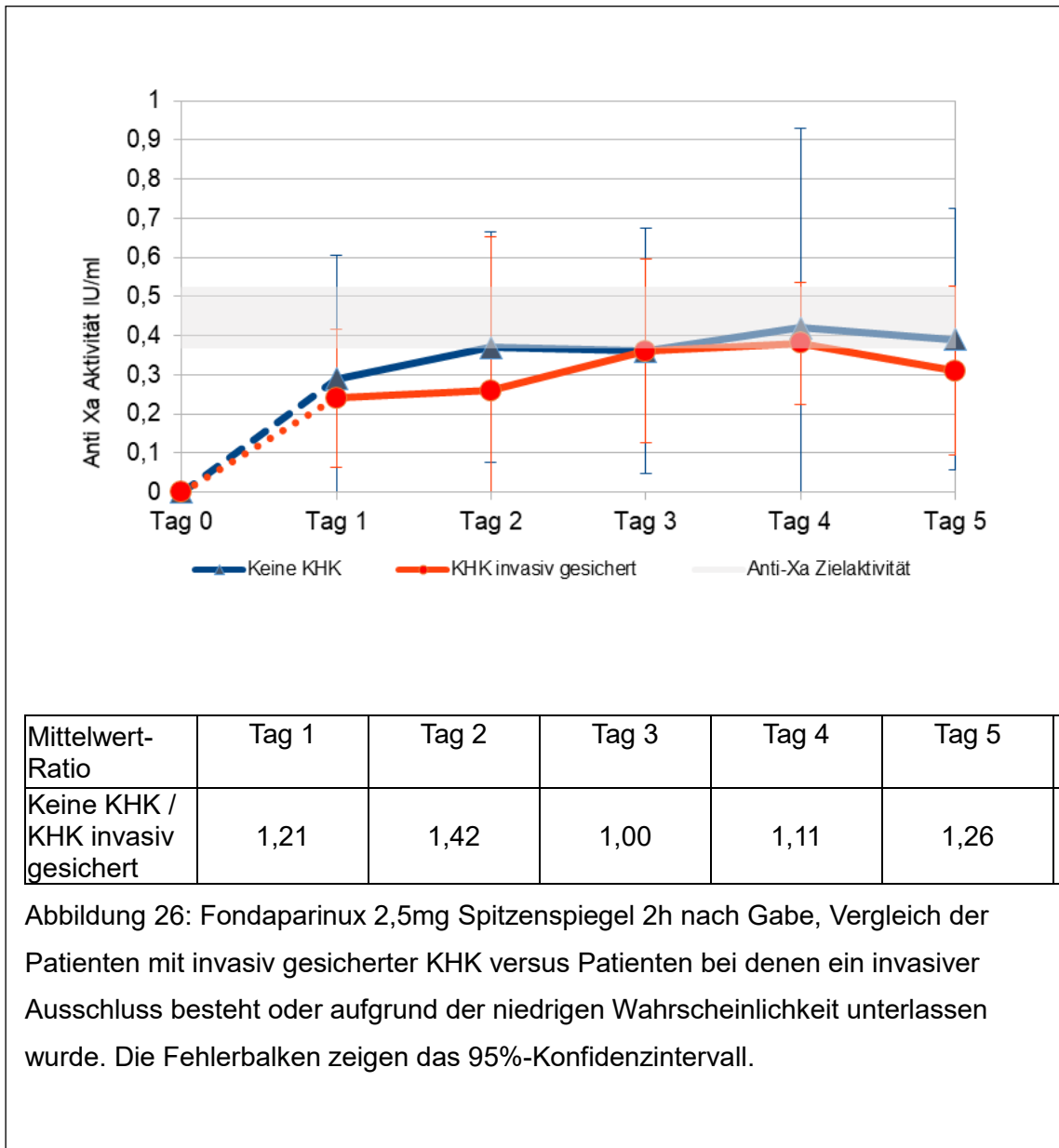


Abbildung 25: Fondaparinux 2,5mg Spitzenspiegel 2h nach Gabe, Vergleich der Patienten Glomeruläre Filtrationsrate nach MDRD-Formel unterhalb 60 ml/min vs. oberhalb von 90ml/min. Die Fehlerbalken zeigen das 95%-Konfidenzintervall. Tag 1 und 4 sind signifikant unterschiedlich (*p=0,041, **p=0,018)

4.3.7 Aktivitätsverlauf der Niedrigdosisgruppe bei Vorliegen einer invasiv gesicherten KHK

Die Patienten, die die niedrige Dosierung erhielten, wurden nach Vorhandensein einer KHK aufgeteilt. An keinem der untersuchten Tage erreichten die Unterschiede Signifikanzniveau.

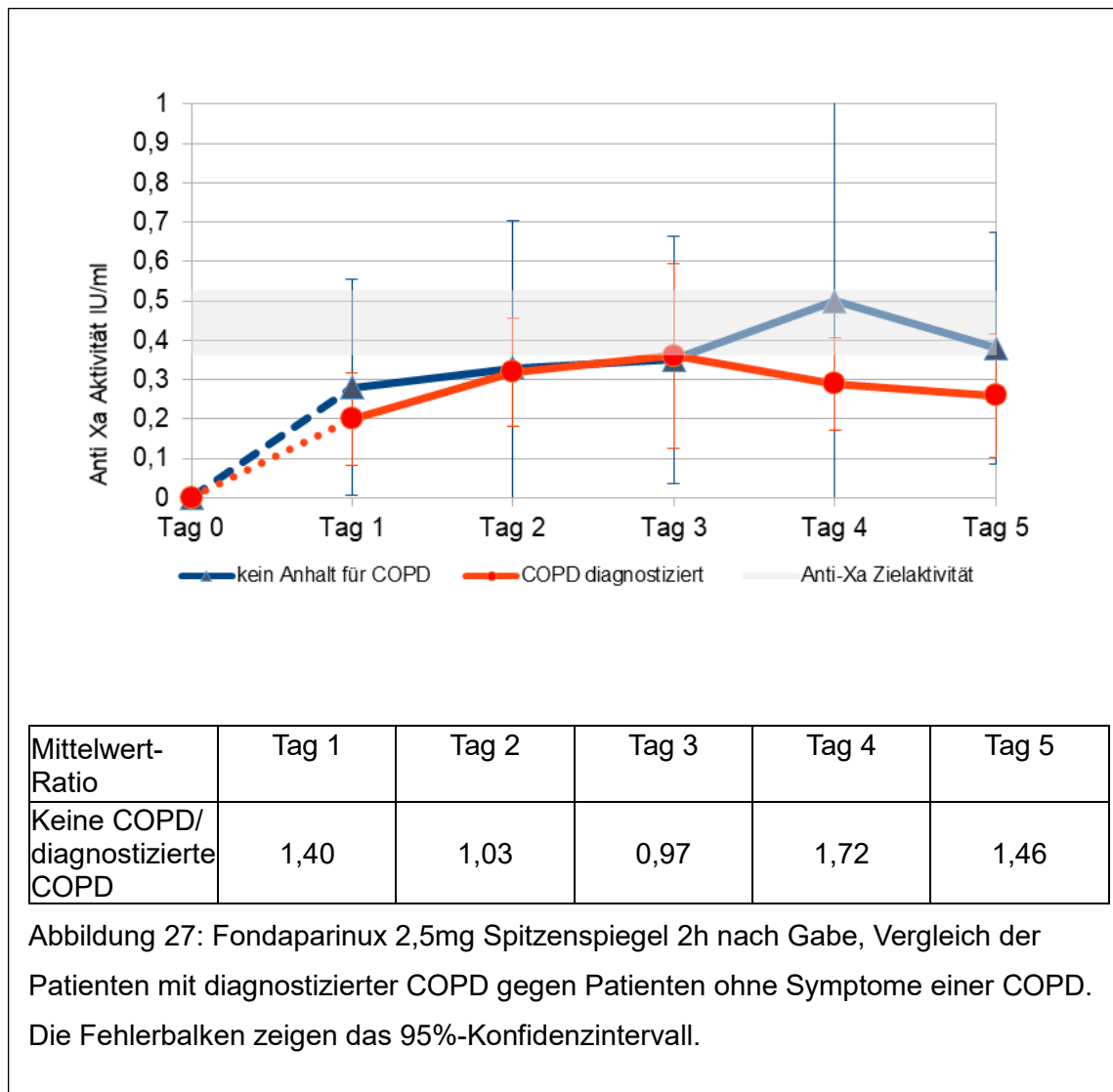
Die gesicherte KHK korrelierte mit keiner Variablen relevant.



4.3.8 Peak-Aktivität unter niedrigdosierter Antikoagulation bei vorliegender COPD

Die Patienten, die die niedrige Dosierung erhielten, wurden nach Vorhandensein einer COPD aufgeteilt. An keinem der untersuchten Tage erreichten die Unterschiede Signifikanzniveau.

In der Gruppe der niedrigdosierten Antikoagulation korreliert das Vorliegen einer COPD relevant mit der GFR (mittel).



4.3.9 Spitzen-Aktivität der niedrigdosierten Gruppe bei Rauchern

Die Patienten, die die niedrige Dosierung erhielten, wurden nach „aktiver Rauchgewohnheit im stationären Aufenthalt >1 Zigarette/Tag“ respektive „nicht (aktiver) Raucher“ aufgeteilt. An keinem der untersuchten Tage erreichten die Unterschiede Signifikanzniveau.

In der Gruppe der niedrigdosierten Antikoagulation korreliert ein fortgesetzter Nikotinkonsum relevant invers mit der Anti Xa Aktivität an Tag 3 (mittel).

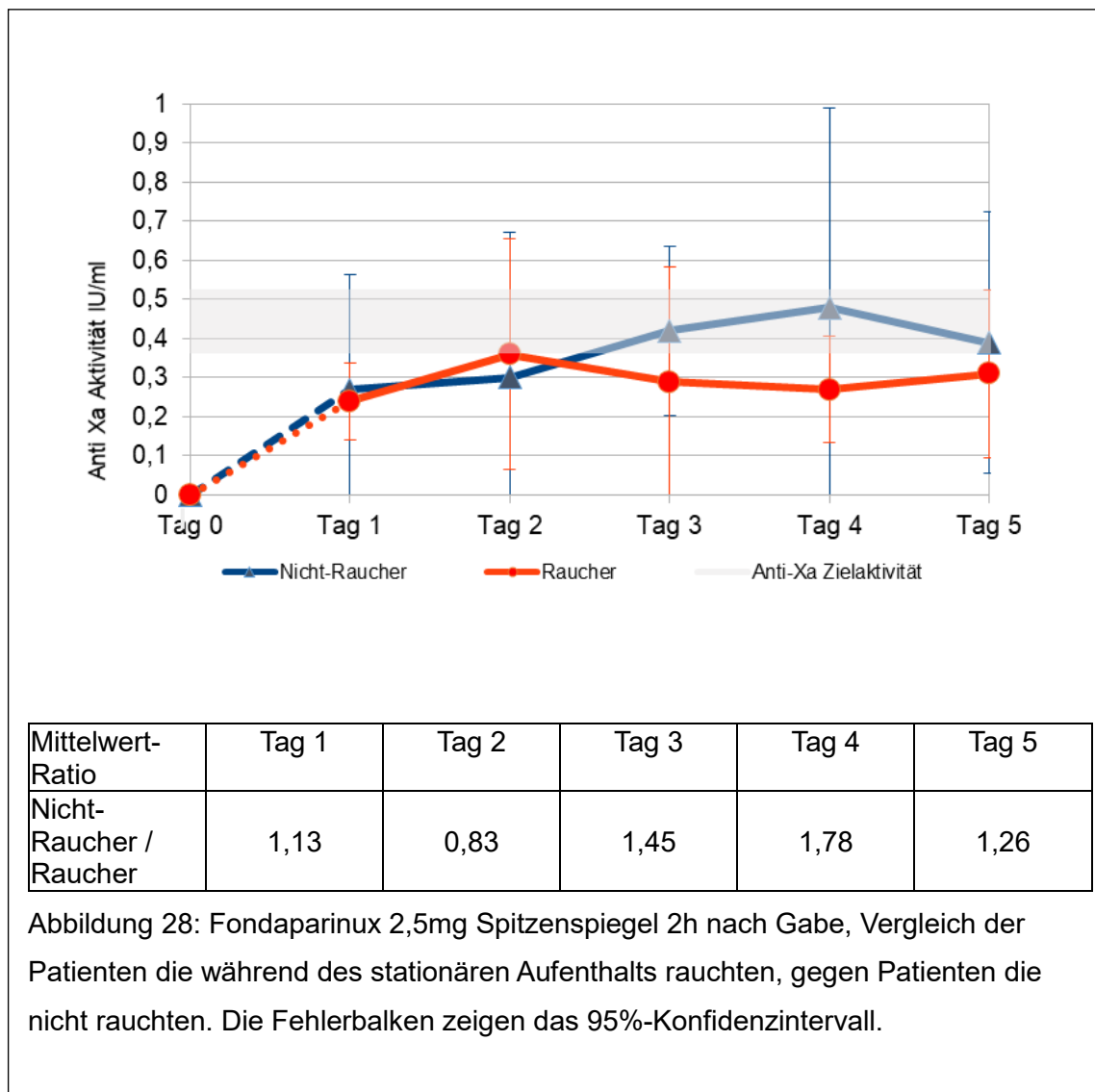


Abbildung 28: Fondaparinux 2,5mg Spitzenspiegel 2h nach Gabe, Vergleich der Patienten die während des stationären Aufenthalts rauchten, gegen Patienten die nicht rauchten. Die Fehlerbalken zeigen das 95%-Konfidenzintervall.

4.3.10 Aktivitätsverlauf der Niedrigdosisgruppe nach vorliegendem arteriellen Hypertonus

Die Patienten, die die niedrige Dosierung erhielten, wurden nach „mindestens ein antihypertensives Medikament“ respektive „kein HPT“ aufgeteilt. An keinem der untersuchten Tage erreichten die Unterschiede Signifikanzniveau.

In der Gruppe der niedrigdosierten Antikoagulation korreliert der HPT mit keiner Variablen relevant.

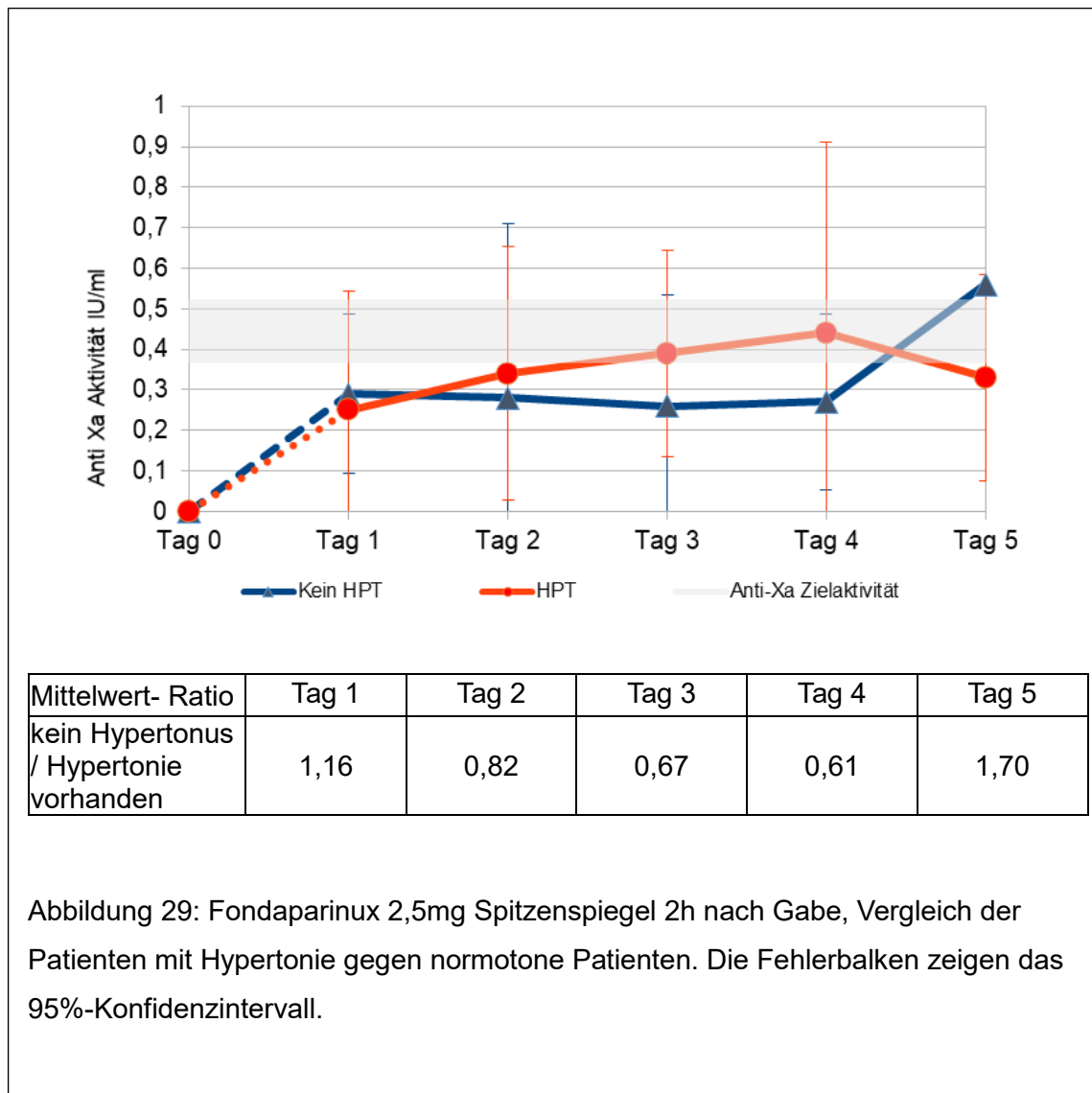


Abbildung 29: Fondaparinux 2,5mg Spitzenspiegel 2h nach Gabe, Vergleich der Patienten mit Hypertonie gegen normotone Patienten. Die Fehlerbalken zeigen das 95%-Konfidenzintervall.

4.3.11 Peak-Aktivität der Niedrigdosisgruppe nach CRP am Tag des Therapiebeginns

Die Patienten, die die niedrige Dosierung erhielten, wurden nach CRP > 0,8 mg/dl respektive <0,8 mg/dl am Tag des Therapiebeginns aufgeteilt. An keinem der untersuchten Tage erreichten die Unterschiede Signifikanzniveau. 67,5% der CRP-Werte lagen am Tag der Aufnahme unterhalb von des Normwertes von 0,8 mg/dl und an Tag 3 lagen 36,5% der Werte unterhalb.

In der Gruppe der niedrigdosierten Antikoagulation korreliert das CRP am Aufnahmetag relevant mit dem CRP an Tag 3 (stark).

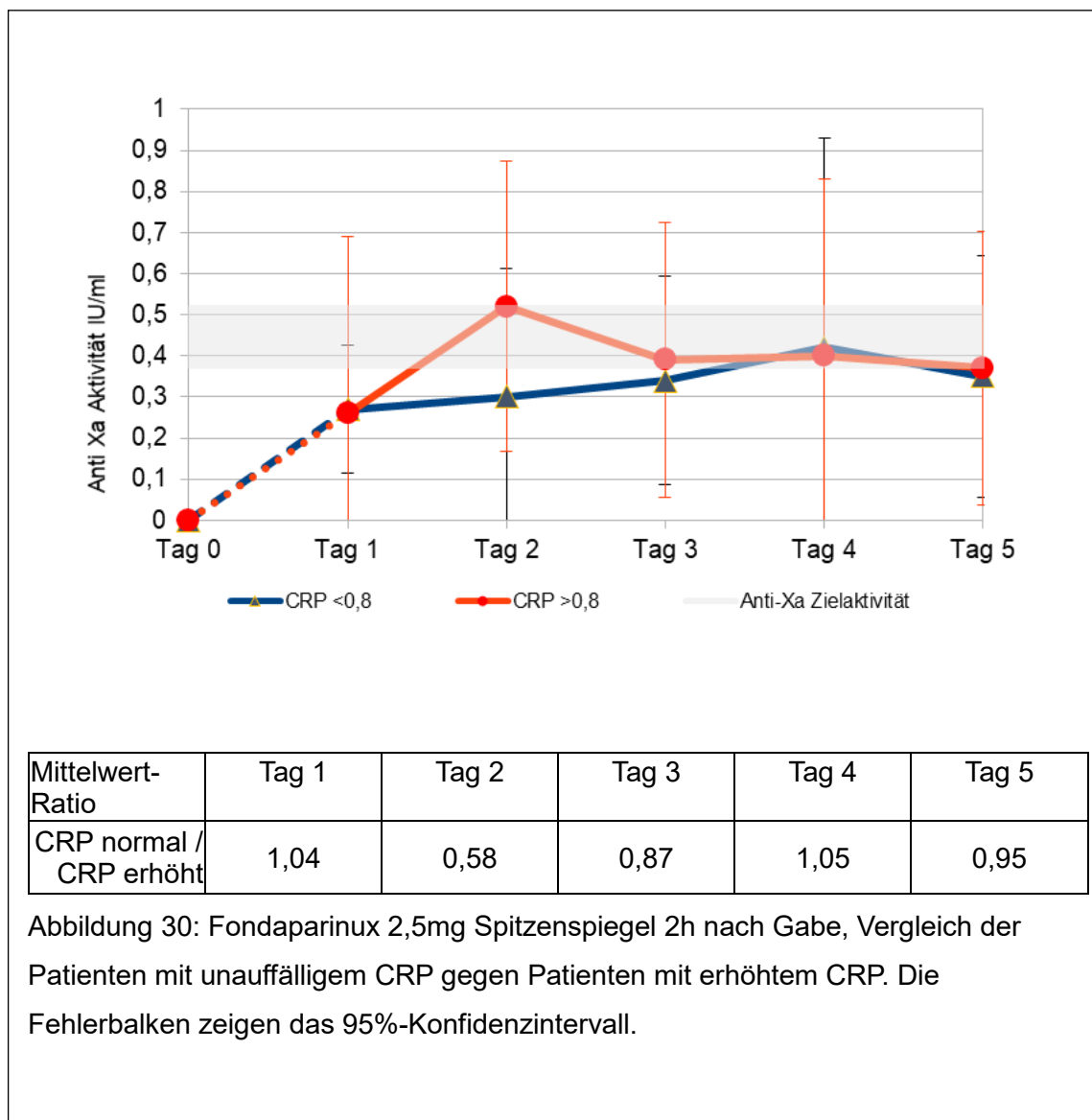


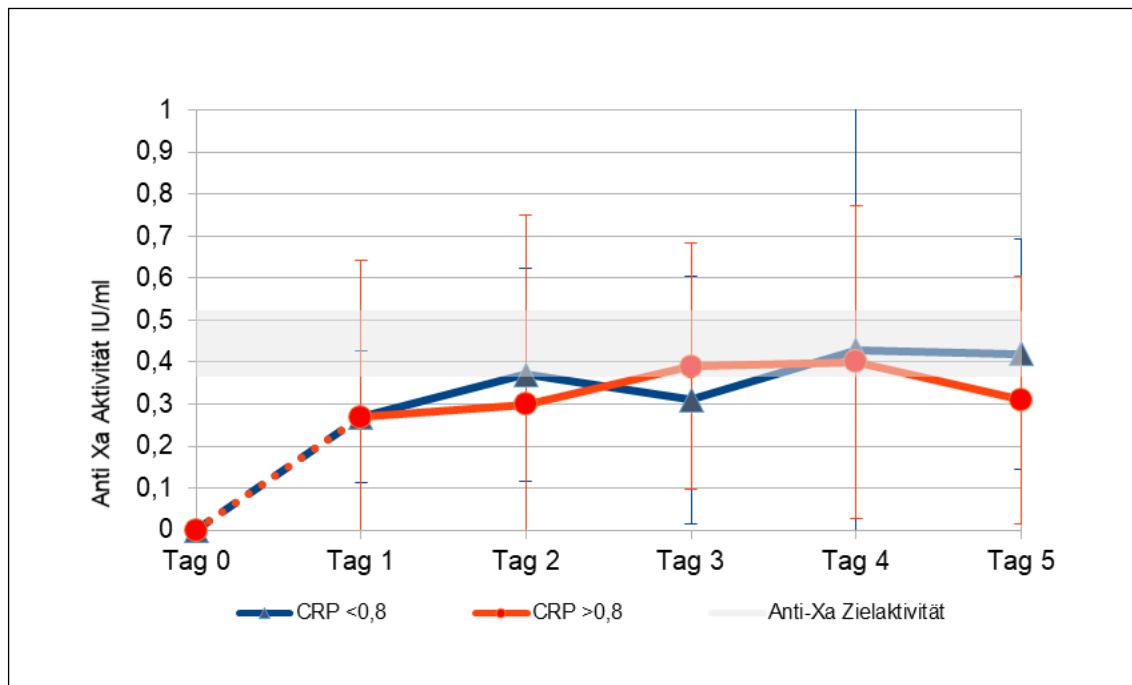
Abbildung 30: Fondaparinux 2,5mg Spitzenspiegel 2h nach Gabe, Vergleich der Patienten mit unauffälligem CRP gegen Patienten mit erhöhtem CRP. Die Fehlerbalken zeigen das 95%-Konfidenzintervall.

4.3.12 Aktivitätsverlauf der Niedrigdosisgruppe nach CRP am Tag 3 nach Therapiebeginn

Die Patienten, die die niedrige Dosierung erhielten, wurden nach CRP > 0,8 mg/dl respektive <0,8 mg/dl am Tag 3 nach Therapiebeginn aufgeteilt. An keinem der untersuchten Tage erreichten die Unterschiede Signifikanzniveau.

Weitergehend wurde analysiert, ob ein steigender oder fallender CRP- Wert einen Einfluss auf den Serumspiegel hatte. Die Serumspiegel der Probanden, bei denen der CRP Wert um mehr als 1mg/dl anstieg, waren nicht relevant unterschiedlich von denen ohne CRP Anstieg.

In der Gruppe der niedrigdosierten Antikoagulation korreliert das CRP am Aufnahmetag relevant mit dem CRP bei Aufnahme (stark).



Mittelwert-Ratio	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
CRP normal / CRP erhöht	1,00	1,23	0,79	1,08	1,35

Abbildung 31: Fondaparinux 2,5mg Spitzenspiegel 2h nach Gabe, Vergleich der Patienten mit unauffälligem CRP gegen Patienten mit erhöhtem CRP am Tag 3 nach Beginn der Fondaparinux Therapie. Die Fehlerbalken zeigen das 95%-Konfidenzintervall.

5 Diskussion

Mit der Antikoagulation als Therapie bei venothrombotischen Erkrankungen, Vorhofflimmern und dem akuten Koronarsyndrom ist die Wahl und Steuerung der korrekten Antikoagulation eine bedeutende ärztliche Therapieentscheidung [34]. Die Wahl der Antikoagulanz erfolgt anhand der Zulassung und in Abwägung der individuell zu erwartenden Komplikationen. Nach der Auswahl der Antikoagulanz wird außer in Ausnahmefällen nur bei dem Heparin-Perfusor und Phenprocoumon eine direkte Gerinnungskontrolle durchgeführt. Indirekte Zeichen der suffizienten Therapie werden durch klinische Untersuchungen regelmäßig überprüft, zeigen jedoch erst durch Komplikationen eine Über- oder Unterdosierung an. Wenn eine Kontrolle der Gerinnungswerte einen Aktivitätsverlauf ausreichend gut vorhersagen kann, können mögliche ungünstige Verläufe verhindert werden. Gleichzeitig kann über den Spiegelverlauf gegebenenfalls die gewünschte Wirkung der Therapie weiter gesteigert werden, zum Beispiel durch Dosisanpassung bis zum Erreichen des steady-states. Gleichzeitig kann anhand der Anti Xa Aktivität die Wirkung der verschiedenen Antikoagulanzien untereinander vergleichbar gemacht werden, um perspektivisch die Wahl der Substanz nach der „notwendigen Quantität der Gerinnungshemmung“ zu steuern.

Die Gerinnungsfähigkeit des Blutes wird meist durch die INR und PTT bestimmt. Bei Verdacht auf eine Koagulopathie können sowohl die Mengen und Aktivitäten der Einzelfaktoren bestimmt werden, als auch andere Mechanismen der Gerinnung [45]. Eine routinemäßige Bestimmung der Screeningparameter vor einem chirurgischen Eingriff wird in Hinsicht auf akute Blutungskomplikationen zwar durchgeführt, nicht jedoch bei der Auswahl der Antikoagulation.

Ein möglicher Zielparameter um das Maß des Eingriffs in die Gerinnungsfähigkeit des Blutes zu beschreiben ist die Anti Faktor Xa Aktivität. Der Verlauf der Anti Faktor Xa Aktivität ist ein relevanter Baustein um bei verschiedenen Patienten Schlüsse ziehen zu können, wann eine ausreichende Hemmung der Gerinnung eingetreten ist und wie sich diese im Verlauf entwickelt. Verschiedene Konstellationen sind denkbar, die eine Änderung der Gerinnungshemmung intraindividuell bedeuten können. Die prominenteste Variable ist Konzentrationsänderungen durch Änderung der Eliminationsgeschwindigkeit. Anhand der Nierenfunktion wird die Indikation von Fondaparinux und anderen Antikoagulanzien auf eine GFR größer als 30ml/min eingeschränkt. Die Nierenfunktion ist stark von dem intravasalen Volumen abhängig.

So führt eine Exsikkose regelmäßig zum Nierenversagen. Das Intravasale Volumen ist aber auch von einer Vielzahl anderer Variablen abhängig, zum Beispiel der Körpergröße und dem Geschlecht. Aber auch eine Schwangerschaft hat große Auswirkungen sowohl auf das Intravasale Volumen als auch die Koagulabilität.

Das Körpergewicht, beziehungsweise die Änderung des Körpergewichts über die Zeit ist das klinisch relevanteste Mittel um das Intravasalvolumen im ambulanten Sektor unter Kontrolle zu halten [46-48]. In dieser Arbeit haben wir versucht diese Faktoren in Bezug auf die Wirkung von Fondaparinux zu adressieren. Da Fondaparinux seine Wirkung über AT3 vermittelt, wurden die Faktoren Rauchen und Entzündung ebenfalls untersucht, weil sowohl direkt, als auch über die Akute-Phase-Reaktion eine Veränderung des AT3 Spiegels induziert werden kann [55].

Der Verlauf des Faktor Anti Xa Spiegel ist nicht nur wegen Fondaparinux interessant. Die nähere Beschreibung der Anti - Faktor X Aktivität kann helfen die anderen Antikoagulantien genauer zu beschreiben.

In der vorliegenden Studie wurde die Patientensicherheit anhand von Serumspiegeln im Patientenkollektiv des St. Marienkrankenhauses Siegen überprüft. Insgesamt liegen die Spitzenspiegel von 72 Probanden im Alter von 22 bis 88 Jahren vor. Die Spitzenspiegel lagen im unteren Referenzbereich und zeigten messbare jedoch keine relevanten Abweichungen anhand der ausgewählten Einflussgrößen.

5.1 Diskussion der Methoden

Durch die Bestimmung an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen konnte dokumentiert werden, wie sich der Plasmaspiegel im Zielbereich einstellt. Auch eine Akkumulation hätte sich im Verlauf der 5 Tage gezeigt. Aufgrund der kurzen Liegedauern unserer Patienten (4,4 Tage) war eine längere Beobachtung nicht zu realisieren. Die klinische Realität, dass zügig auf eine orale Antikoagulation umgestellt wird, limitierte unsere Beobachtungszeit in der hochdosierten Gruppe zusätzlich. Dass die Therapie mit Fondaparinux in der Regel kürzer als die in der Fachinformation empfohlenen 5 Tage durchgeführt wird, ist eine wichtige Beobachtung. Dabei gilt diese Empfehlung der Fachinformation unabhängig davon, ob es sich um eine niedrig oder hochdosierte Therapie handelt. Die häufigste Ursache, die zur Entscheidung für eine niedrigdosierte Fondaparinux-Therapie geführt hat, war die Kombination aus reduzierter Mobilität und Verdacht auf ACS. Im Gegensatz zur geringeren Mobilität im Krankenhaus besteht die Gerinnungsaktivierung in den Koronargefäßen nach Entlassung weiter. Die duale Plättchenhemmung nach Stentimplantation wird entsprechend für ein Jahr

durchgeführt. Da die niedrigdosierte Therapie mit Fondaparinux normalerweise mit Entlassung beendet wird, verringert sich die Dauer der Therapie mit kürzerer Liegedauer. Mit dem Abfall der Therapiedauer unter die empfohlenen 5 Tage ist es fraglich, ob dieser Effekt der kürzeren niedrigdosierten Antikoagulation in Zukunft zu einer Verschlechterung des Gesamt-Outcomes bei dieser Patientengruppe führen könnte. Neue Medikamente wie Betrixaban adressieren genau dieses Problem. In einer Studie von Ageno wurde das Therapieintervall von Enoxaparin mit 10 ± 4 Tage mittels Betrixaban auf 35-42 Tage ausgedehnt. Hierbei konnte die Rate an VTE-Komplikationen noch weiter reduziert werden [61]. Daher sollte unter dem Gesichtspunkt der kurzen Liegedauern die Möglichkeit der ambulant fortgesetzten niedrigdosierten Therapie dringend geprüft werden.

Bei der hochdosierten Therapie war die häufigste Indikation zur Antikoagulation das Vorhofflimmern. Früher war die Langzeit-Antikoagulation die Domäne der VKA. Jetzt sind die NOACs die bevorzugte Medikamentengruppe. Bei den VKA war aufgrund des Wirkungsmechanismus ein überlappender Beginn der Antikoagulation zwingend. Bei den NOACs ist ein Erreichen der steady-state Aktivität nach der ersten Gabe zu erwarten, da die Halbwertszeiten vergleichsweise kurz sind. Aufgrund der kurzen stationären Liegedauern würde eine parenterale Antikoagulation mit Fondaparinux über 5 Tage vor Wechsel auf eine Form der oralen Antikoagulation dazu führen, dass der Patient in der Regel mit Fondaparinux entlassen wird. Als Folge würde die Entscheidung welche orale Antikoagulation genutzt wird nicht mehr in der Klinik, sondern durch den Hausarzt getroffen. Da der Hausarzt die Therapie dauerhaft begleitet, ist eine Steuerung durch den Hausarzt günstiger.

Bei der Wahl der statistischen Analysemethodik standen verschiedene statistische Verfahren als Möglichkeiten zur Verfügung. Wir entschieden uns für Welch's t-Test, weil in unserer Studie pro Zeitpunkt nicht mehr als 20 Datenpunkte vorlagen. Dieser Test ist dem student's t-Test bei kleinen Stichproben überlegen. Um die Aussagekraft zu verbessern wurde durch den Median-split die Größe der Gruppen optimiert. Um die Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu ermöglichen wurden ebenfalls klassische Grenzen analysiert, wie zum Beispiel 60 ml/min und 90 ml/min bei der GFR.

Bei der hochdosierten Gabe von Fondaparinux wird die Dosis nach Gewicht angepasst. Im klinischen Alltag betrifft dies jedoch nur Randgruppen. Patienten mit unter 50 kg bei ausreichender Nierenfunktion um Fondaparinux zu erhalten wurden keine gefunden. Zwei Probanden erhielten 10mg Fondaparinux subkutan.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Diskussion des Gesamt-Patientenkollektives

In der Untersuchung zeigt sich, dass unser gesamtes Patientenkollektiv im Schnitt gleich groß (-0cm), schwerer (+10,2kg) und vor allem deutlich älter (+23,65 Jahre) als der Bevölkerungsdurchschnitt ist. [35] Der BMI lag durchschnittlich höher (+2,8 Punkte). Dass die Patienten gleich groß wie der Bevölkerungsschnitt sind, war zu erwarten, nicht jedoch, dass unserer Patienten schwerer und adipöser sind als der Schnitt der Bevölkerung. Man kann dieses Ergebnis als weiteren Indikator für den Zusammenhang von erhöhtem Körpergewicht und Erkrankungshäufigkeit werten. Dass der Altersschnitt der Patienten oberhalb des Bevölkerungsdurchschnitts liegt, war aufgrund der Zunahme der Morbidität im Alter zu erwarten.

Im Vergleich zur deutschen Bevölkerung liegt die Prävalenz von COPD bei dem untersuchten Patientenkollektiv etwas höher (16% vs. 13,3%) [36]. Die Prävalenz der Hypertonie lag in unserem Patientenkollektiv bei 73% und ist damit deutlich oberhalb der Prävalenz in der Bevölkerung im gleichen Alter (54% der Menschen über 65 Lebensjahre). Die Prävalenz der invasiv gesicherten KHK ist deutlich höher als die Prävalenz der KHK bei der übrigen Bevölkerung bezogen auf das Alter (38% vs. 23,3%/28%) [37]. Hierbei ist die Ursache vor allem darin zu sehen, dass die Studienteilnehmer sich aus der kardiologischen Abteilung rekrutierten und die Gabe von Fondaparinux gerade bei NSTEMI und IAP indiziert ist. Patienten mit einem aktiven Nikotinabusus waren in dem niedrig bzw. hochdosierten Patientenkollektiv deutlich überrepräsentiert (18% bzw. 38% im Vergleich zu etwa 11% bei über 65-Jährigen) [38]. Die Größenordnung des Ergebnisses wird an dieser Stelle noch unterschätzt, da mehrere der Patienten dem Autor gegenüber angegeben hatten, aus dem aktuellen Anlass der stationären Aufnahme das Rauchen aufgeben zu wollen. Hierdurch wurden diese als nicht aktive Raucher gezählt, obwohl die Abstinenzrate erfahrungsgemäß gering ist (3 - 30% Abstinenz nach 1 Jahr) [62].

5.2.2 Hypothese Eins: Der Ziel-Plasmaspiegel wird in therapeutischer und prophylaktischer Dosis von Fondaparinux innerhalb von einer Gabe erreicht

Im steady state liegt die Zielaktivität bei hochdosierter Antikoagulation bei 1,20-1,26 mg/l, wie der Fachinformation zu entnehmen ist. Der Zielbereich der niedrigdosierten Antikoagulation mit Fondaparinux liegt zwischen 0,39 und 0,5 mg/l. Nach eigenen

Berechnungen wäre nach der ersten Gabe ein Wert zu erwarten gewesen, der 77% der Referenz entspricht, weil der Spitzenspiegel im Steady state auf das 1,3-fache ansteigt. Für die hochdosierte Antikoagulation läge der Mittelwert 2h nach der ersten Gabe also zwischen 0,92 – 0,97 mg/l und für die niedrigdosierte Antikoagulation zwischen 0,30 – 0,38 mg/l. Bei der Gruppe der hochdosiert antikoagulierten Patienten lag der Mittelwert der Anti-Xa Aktivität an Tag eins zunächst bei 0,89mg/l. Der Mittelwert der Anti-Xa Aktivität an Tag 1 lag bei der niedrigen Dosierung in unseren Untersuchungen zunächst bei 0,26mg/l.

Eine Möglichkeit diese Problematik zu adressieren wäre eine loading-dose, wie sie bereits bei verschiedenen Medikamenten praktiziert wird. Bei Patienten mit einem hohen Körpergewicht bei reduzierter Nierenfunktion wird nach 10mg initial auf 7,5mg reduziert. Leider konnte in der vorliegenden Studie diese Randindikation nicht näher beleuchtet werden, obwohl hier der Effekt der loading-dose ohne eine off-label Anwendung zu beobachten wäre. Da eine gezielte Rekrutierung ausreichender Patientenzahlen hierbei nicht realisierbar sein wird, wäre in einer nachfolgenden Studie zu prüfen, ob eine höhere Initialdosis zu einem sofortigen steady-state und nachfolgend zu einem besseren Outcome führt.

5.2.3 Hypothese Zwei: Der Plasmaspiegel bleibt in den folgenden Tagen im Zielkorridor von 1,20-1,26 mg/l, respektive 0,39-0,50 mg/l.

An den nachfolgenden Messtagen liegen die Mittelwerte unserer Messungen näher am Zielbereich des steady-state. In der Gruppe der hochdosierten Therapie liegen unsere Messergebnisse ab Tag 2 nicht mehr relevant außerhalb des Zielbereichs. Die Plasmaspiegelzunahme entspricht dem 1,27-fachen.

In der niedrigen Dosierung wurde der Zielbereich an Tag 4 erreicht. Hier war der Mittelwert unserer Messungen erstmalig innerhalb des Zielbereichs und der Standard error of mean schloss die Mitte des Referenzbereiches ein. Der Anstieg der Konzentration entspricht der Zunahme der Plasmaspitzenkonzentration auf das 1,58-fache der initialen Spitzenkonzentration. Dennoch sind unsere Messungen zu allen Zeitpunkten im Bereich niedriger Ziel-Plasmaspiegel zu finden.

Das Erreichen des steady-state ist abhängig von der Halbwertszeit und wird regelmäßig nach der fünffachen HWZ angenommen. Das Verhältnis des Wirkstoffspiegels im steady-state zu dem Spiegel nach einer Gabe ist abhängig von dem Verhältnis der Halbwertszeit zum Dosierungsintervall. Unsere Daten sind

bezüglich der Zeit bis zum Erreichen des steady-state bei niedriger Dosierung im Einklang mit den Fachinformationen. Eine Akkumulation trat in beiden Gruppen bis Tag 7 nicht auf.

Es zeigte sich also insgesamt eher eine Unterdosierung der Patienten, in der prophylaktisch antikoagulierten Gruppe deutlicher, als in der hochdosierten. Gleichzeitig haben wir beobachtet, dass die Therapie selten für länger als 4 Tage durchgeführt wird, sodass die Plasma Anti-Xa Aktivität im worst-case Szenario nur einen Tag im Zielbereich liegt.

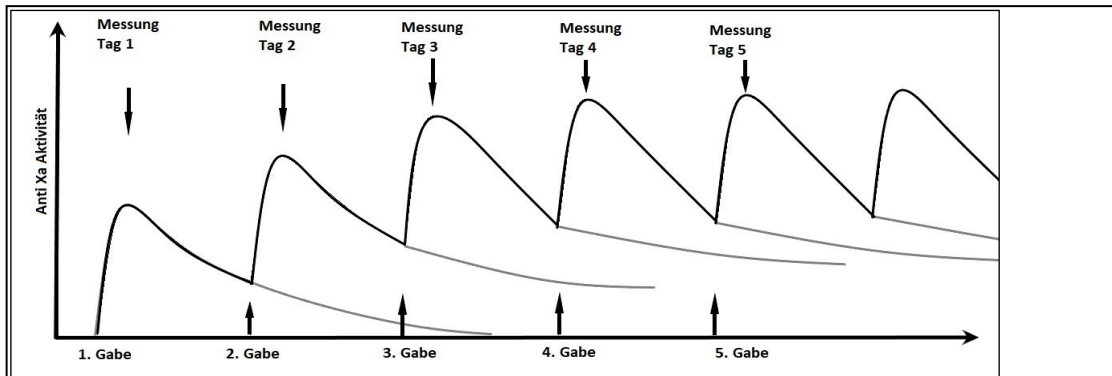


Abbildung 32: Schematische Darstellung der Serum-Anti Xa Aktivität

Im Unterschied zur niedrigen Dosierung erreichte der Mittelwert der hohen Dosierung bereits an Tag 2 den steady-state. Hierfür gibt es verschiedene Erklärungsmöglichkeiten. Einerseits wäre dieser Effekt bei einer reduzierten HWZ möglich. Bekannt ist, dass die Clearance im Plasma pro 10kg Körpergewicht um 9% zunimmt. Bei unseren Patienten, die im Schnitt 10,2 kg schwerer als der Durchschnitt der Bevölkerung waren, würde sich die HWZ auf minimal 15 Stunden verkürzen. Alleine hierdurch wäre ein steady-state nach 3 Tagen zu erwarten. Ein weiterer Effekt könnte die Wiederherstellung der Euvolämie sein. Bei Krankenhauseinweisungen ist eine Exsikkose bei alten Patienten in 25% der Fälle mitverantwortlich [49]. Zu Beginn des Aufenthalts wird regelmäßig ein bestehendes Flüssigkeitsdefizit ausgeglichen. Wir vermuten, dass die initial reduzierte Nierenfunktion zu einem schnelleren Erreichen des steady-state beiträgt.

Initial zu niedrige Plasmaspiegel sind in diesem Umfang bei anderen Präparaten nicht zum Teil nicht zu erwarten. Aufgrund der geringeren Halbwertszeiten erreichen Apixaban und Rivaroxaban den steady-state früher, laut Fachinformation ab dem ersten Tag. Bei Apixaban wird die maximale Anti Faktor Xa Aktivität mit 1,4 – 4,8 IE/ml erwartet. Rivaroxaban erreicht eine maximale Anti Faktor Xa Aktivität von 0,274 IE/ml. Unfraktioniertes Heparin hat eine Halbwertszeit von etwa 90 Minuten. Die

Halbwertszeit ist konzentrationsabhängig, da Heparin über verschiedene Mechanismen eliminiert wird und ein wenig spezifisches Plasmaproteinbindungsverhalten zeigt. Hier ist theoretisch der steady-state nach 7,5 Stunden erreicht. Als laborchemische Referenz wird die Anti-Faktor Xa Aktivität von Heparin bei niedriger Dosierung mit 0,1 – 0,4 U/ml 3 bis 4 Stunden nach Applikation angegeben. Bei hoher Dosierung von UFH wird der Zielbereich mit 0,3 – 0,7 U/ml angegeben. Aggarwal untersuchte in einer Studie 2019 die Anti Xa Aktivität bei Probanden mit UFH mit 5.000 IE und 7.500 IE drei Mal täglich [59]. Auch hier wurden einmalig die peak-Aktivität und die Tal-Aktivität bestimmt. Mehrere Bestimmungen des Spitzenspiegels vor Erreichen des steady-states wären hier aufgrund der variablen Halbwertszeit von UFH je nach Dosis nötig. Die multiplen Targets von UFH außerhalb der Anti Xa Aktivität über AT3 sind Akute-Phase Proteine, sodass eine Beeinflussung der Aktivitäten durch Entzündungsprozesse noch relevanter sein können als bei dem sehr spezifisch wirkenden Fondaparinux.

Der Zielbereich bei therapeutischer Antikoagulation mit NMH wird mit 0,8 – 1,5 U/ml angegeben. Die Plasma peak-Konzentration wird nach 3 bis 5 Stunden erreicht, während die Halbwertszeit zwischen 5 und 7 Stunden liegt [57]. In einer Studie von Al Otib von 2017 wurde die Anti Xa Spitzenaktivität bei 0,5 mg/kg KG/Tag Enoxaparin bei fettleibigen Patienten gemessen [58]. An Tag drei der Therapie lag die Anti Xa Aktivität bei 88% der Patienten vier Stunden nach subkutaner Verabreichung im Zielbereich von 0,2 – 0,6 U/ml. Im Gegensatz zu unserer Studie wurde nur Tag 3 untersucht. Hier wurde gezeigt, dass die Dosis, entsprechend des tatsächlichen Körpergewichts, passende Zielaktivitäten ermöglicht. Bei Fondaparinux ist eine Anpassung an das Körpergewicht auch bei extremer Fettleibigkeit oder Körpergröße nicht vorgesehen.

Tabelle 11: Plasma-Spitzenkonzentration bei verschiedenen Antikoagulantien [39, 43]

	Fondaparinux 2,5mg 7,5mg	UFH 7500IE	NMH 1x40mg / 2x80mg (Enoxaparin)	Apixaban 2x5mg	Rivaroxaban 20mg
C _{max} initial mg/l	0,30-0,38 0,92-0,97				
C _{max} steady state mg/l	0,39-0,5 1,2-1,26			0,132	0,249
Max. Anti FXa Aktivität (IE/ml)	0,39-0,5 1,2-1,26	0,2-0,8	0,4 1,2	2,1	
Steady state	Tag 3-4	Tag 1	Tag 2 Tag 3-4	Tag 1	Tag 1

Die Höhe der Anti Faktor Xa Aktivität liegt bei den verschiedenen Substanzen in vergleichbaren Größen. Dabei entfallen Teile der gerinnungshemmenden Wirkung bei NMH und UFH auch auf die Faktor 2 Hemmung und weitere unspezifische Effekte [57]. Fondaparinux hemmt Faktor II a nicht, während Enoxaparin eine Anti Faktor IIa Aktivität von einem Viertel der Anti Faktor Xa Aktivität zusätzlich zeigt. Unfraktioniertes Heparin bewirkt eine gleich starke Hemmung von Faktor Xa und Faktor IIa.

Fondaparinux wirkt daher vor allem in der Propagationsphase der Thrombusausbreitung [40]. UFH und NMH wirken aufgrund der Anti Faktor II Hemmung auch in der Thrombusbildung und können dosisabhängig die Zeit bis zur maximalen Thrombinbildung verlängern. Durch die Verlängerung der Thrombusbildungszeit wären die etwas häufigeren Blutungen unter NMH im Vergleich zu Fondaparinux möglicherweise erklärt. Da die beiden Wirkungen an unterschiedlichen Bereichen der Gerinnungskaskade eingreifen, kann die gemeinsame Effektstärke überadditiv sein. Dies macht Abschätzungen der Effektstärke allein anhand der Anti Xa Aktivität für NMH fragwürdig. Fondaparinux bietet dieses Problem nicht, sodass Vorhersagen anhand des Anti Faktor Xa Spiegels eher gerechtfertigt erscheinen.

Entsprechend wurde für NMH von der American Society of Hematology (ASH) [41] bezüglich der Anti Faktor-Xa Aktivitätsbestimmung empfohlen, in der Regel keine

Aktivitätsbestimmungen durchzuführen. Diese Empfehlung lässt sich jedoch entsprechend nicht auf Fondaparinux übertragen, da es aufgrund seiner spezifischen Wirkung kein NMH ist. Inwieweit Patienten von dem Monitoring bei Fondaparinux oder anderen spezifischen Anti Faktor Xa Inhibitoren profitieren, muss in weiteren Studien geklärt werden.

Die vorliegende Studie trägt zu der Planung einer solchen Studie bei, dass die Spiegelanpassung vor allem auf höhere initiale Dosen zielen sollte, um zu testen ob durch das spiegeladjustierte schnelle Ansteuern des Zielbereichs ein Therapievorteil erreichen lässt. Diese Zielsetzung wäre analog auf andere spezifische Faktor-Xa Antagonisten mit hohen Halbwertszeiten übertragbar, also daher nicht für Rivaroxaban oder Apixaban relevant.

5.2.4 Hypothese Drei: Der Plasmaspiegel wird durch verschiedene Variablen nicht relevant beeinflusst.

BMI, Geschlecht, Rauchen, COPD, KHK, Inflammation hatten keine relevanten Auswirkungen auf die Anti Xa Aktivität 2h nach Applikation oder auf den gesamten Aktivitätsverlauf.

In der Gruppe der prophylaktisch antikoagulierten Patienten zeigten sich weibliches Geschlecht, keine KHK, CRP am Tag der Aufnahme größer als 0,8 mg/l, Nicht-Raucher und keine COPD mit tendenziell höheren Anti Xa Aktivitäten vergesellschaftet.

Die Entzündungsaktivität hat Auswirkungen auf die Koagulabilität des Blutes, in unserer Studie untersucht anhand des Serum-CRP an Tag 1 und Tag 3. In unserer Studie lagen die CRP Werte bei maximal 16,5 mg/dl in der Gruppe der prophylaktischen Dosierung, bzw. 8,5 mg/dl bei der therapeutischen Gruppe. Als Akute-Phase-Protein wird unter anderem Fibrinogen vermehrt gebildet, sodass eine CRP Erhöhung mit einer Zunahme der Gerinnungsaktivität einhergehen kann [53]. Gleichzeitig mindert die Entzündungsaktivität die Konzentration von AT3 [54], welches die Fondaparinux Wirkung vermittelt. Auch wirkt sich Rauchen auf Gerinnungsfaktoren aus. [50]. So wurde eine Verringerung der AT3-Aktivität durch Acrolein berichtet [51]. Weiterhin wirkt sich das Alter auf die Antithrombin Konzentration aus. Es wurde berichtet, dass im Alter die Menge an Antithrombin abnimmt [52]. Daher ist eine Wirkungsabschwächung durch eine reduzierte AT3 Konzentration und -Aktivität prinzipiell möglich [44]. Ein relevanter Effekt ließ sich in dieser Studie hier jedoch nicht darstellen.

In der hohen Dosierung waren geringeres Gewicht, kleinere Körperhöhe, weibliches Geschlecht und invasiv gesicherte KHK mit höheren Aktivitäten korreliert ohne jedoch Signifikanz aufzuweisen.

Der Zusammenhang von hohen Plasmaspiegeln mit weiblichem Geschlecht und geringem Gewicht sowie geringer Körpergröße, ohne Korrelation zum BMI lässt sich durch die Pharmakokinetik erklären. Weibliches Geschlecht und Körpergröße korrelieren mit dem intravasalen Volumen. Diese Korrelation ist für die Körpergröße und das Gewicht stärker als für den BMI, weil Größe und Gewicht besser mit dem Gesamtvolumen eines Menschen korrelieren. Da der Verteilungsraum von Fondaparinux intravasal ist, könnten sich bei gleicher Dosis bei geringerem Intravasalvolumen höhere Plasmaspiegel finden.

Konkordant konnten wir den bereits beobachteten Effekt bestätigen, dass vor allem große, schwere Probanden mit mittlerer bis guter Nierenfunktion zu relativ niedrigen Spiegeln tendieren. Die Fachinformation gibt eine um 9% erhöhte Clearance pro 10 kg Körpergewichtszunahme an. [44]

In Anbetracht dieser Effekte ist es sinnvoll zu überprüfen, ob durch die Dosierung von Fondaparinux nach Intravasalvolumen Sicherheit und Effektivität weiter optimiert werden kann. Dies gilt insbesondere für große, schwere Raucher mit einer guten Nierenfunktion um eine Unterdosierung zu verhindern. In diesem Zusammenhang ist auf die Empfehlung der ASH von Herbst 2018 hinzuweisen [41]. Diese empfiehlt keine reduzierte Initialdosis von NMH bei fettleibigen Patienten zu verwenden. Häufig wird die Dosis nicht nach tatsächlichem Körpergewicht gegeben, sondern gekürzt [56]. Durch die festgelegte Dosis von 2,5mg Fondaparinux zur niedrigdosierten Therapie ist Fondaparinux ein Paradebeispiel für nicht an Übergewicht angepasste Initialdosen. Unsere Daten belegen, dass die Gabe von 2,5mg Fondaparinux vorübergehend zu einer Unterdosierung führen könnte. Dieser Effekt scheint bei hohem Körpergewicht relevant zu sein.

Ebenso wie in der vorliegenden Studie wurden von Berges 2007 längerdauernde Spiegelkontrollen unter Enoxaparin durchgeführt [42]. Es wurden regelmäßig Anti Xa Aktivitäten zu verschiedenen Tageszeiten bestimmt und hieraus Aktivitätsprofile erstellt. Sowohl Alter als auch Nierenfunktion zeigten eine relevante Korrelation zu höheren Spiegeln, ohne in der 189 Patienten großen Stichprobe von klinischer Bedeutung zu sein. Auch hier wurde darauf verwiesen, dass eine Untertherapie auftritt, wenn die Dosis zu niedrig gewählt wurde.

5.2.5 Hypothese Vier: Das Alter und die Nierenfunktion beeinflusst den Plasmaspiegel relevant.

Wir verglichen bei der Betrachtung nach Alter verschiedene Subgruppen miteinander. Wir konnten eine negative Korrelation zwischen Alter und Nierenfunktion in unserem Patientenkollektiv darstellen. Dieses galt für die Gruppe der niedrig- wie der hochdosierten Antikoagulation. Wir haben die Probanden nach älter und jünger als das mediane Alter untersucht und zusätzlich die unter 60- und über 70-Jährigen betrachtet. Hier ließen sich keine relevanten Unterschiede in den Anti Faktor Xa Aktivitäten darstellen.

Die GFR unterscheidet zwischen eingeschränkter Nierenfunktion bei GFR unter 60 ml/min. Die Einschränkung kann weiter subklassifiziert werden in leicht- bis hochgradig reduziert. Oberhalb von 60 ml/min werden die Abschätzungen der Nierenfunktion durch Näherungsformeln ungenau [60]. Nach Einteilung KDIGO 2012 Stadium der Nierenfunktion ist eine Nierenfunktion von über 90ml/min „normal oder hoch“. Daher haben wir gesondert Patienten mit einer GFR über 90ml/min gegenüber der GFR kleiner als 60ml/min untersucht. Hier ergaben sich relevante Unterschiede an Tag 1 und 4. Die relevanten Unterschiede bestehen auch beim Vergleich der GFR über 90ml/min mit dem Bereich 60-90ml/min. Dies ist bedeutend, weil nicht nur eine Akkumulation bei Niereninsuffizienz als bekannte Gefahr droht, sondern auch eine Untertherapie bei guter Nierenfunktion denkbar ist.

Außerhalb der Betrachtung unter der Signifikanzvorgabe von $p < 0,05$ ließen sich Korrelationen darstellen, die hohes Alter und gute Nierenfunktion mit niedrigeren Serumspiegeln in Verbindung bringen. Diese Tendenz zeigte sich in der niedrigdosierten Gruppe deutlicher in Korrelation und Signifikanzniveau als in der hochdosierten Antikoagulation.

5.3 Limitationen der Studie

Die Rekrutierung von Patienten entsprechend des Studienprotokolls gestaltete sich schwierig. Patienten, die als Notaufnahme aufgenommen wurden, mussten in einem passenden zeitlichen Rahmen aufgenommen werden um die Abstände der Spitzenspiegel bestmöglich einhalten und das informierte Einverständnis der Patienten rechtzeitig einholen zu können. Die Empfehlung zur Abnahme um 2 Stunden nach Gabe ließ sich nach Absprache meist gut umsetzen. Durch spätere Blutentnahmen verzerrt sich die Messung zu geringeren Spiegel hin. Aufgrund der langen

Halbwertszeit von Fondaparinux ist dieser Effekt nicht so stark ausgeprägt wie bei Vergleichssubstanzen mit kürzeren Halbwertszeiten.

Bei tiefer Venenthrombose und Lungenembolie wurde bereits zum Studienzeitpunkt die primäre Gabe der neuen oralen Antikoagulanzen forciert, sodass eine therapeutische Antikoagulation mit Fondaparinux nur kurzzeitig erforderlich war. Die orale Gabe war auch für unsere Patienten ein wichtiges Argument für den frühen Start der oralen Antikoagulation. In der klinischen Realität hat sich dieser Trend weiter verstärkt, zumal aktuell die initiale Therapie mit dem Medikament erfolgen soll, das für die Erhaltungstherapie angestrebt wird. In der Verwendung von Fondaparinux als Alternative zur VKA bei Vorhofflimmern, wie in der SAFE-AF [63] Studie als möglich gezeigt, konnten ebenfalls nur wenige Patienten rekrutiert werden. Der wissenschaftliche Diskurs empfahl zum Zeitpunkt der Studie immer mehr den Einsatz der NOACs.

Bezüglich der Verwendung von Fondaparinux in der prophylaktischen Dosierung sehen die klinischen Guidelines den Einsatz medikamentöser VTE-Prophylaxe ab der mittleren Risikokategorie vor. Aufgrund der frühen Mobilisation der Patienten lässt sich die Indikation „Immobilisation“ verhindern. Daher wurde bei Aufnahmen mit ursprünglich mittlerem Risikoprofil die prophylaktische Dosierung aufgrund der konsequenten Mobilisierung häufig nicht mehr notwendig.

Die statistische Stärke der Studie ist daher durch die Anzahl an Datenpunkten pro Patient limitiert.

Bezüglich des Nikotinabusus wurde nur initial kontrolliert, ob der Proband aktiver Raucher war. Um die Effekte noch genauer zu untersuchen, hätte eine Überprüfung des Nikotinabusus im Verlauf erfolgen sollen, insbesondere, da viele Probanden einen Krankenhausaufenthalt als Anlass nutzen um in die Abstinenz zu starten.

Ebenso wäre für den Spiegelverlauf eine kontinuierliche Messung des Gewichts und der Nierenfunktion für weitere Korrelationen interessant gewesen, war jedoch aufgrund des zusätzlichen Aufwandes im klinischen Alltag nicht realisierbar.

Aufgrund der unterschiedlichen Erkrankungen war eine standardisierte Messung der Behandlungseffektivität (Duplexsonographie et cetera) außerhalb klinischer Kontrollen (Klinische Untersuchung bei der Visite) nicht angelegt. Aufgrund des Stichprobenumfangs war bei der bekannt hohen Sicherheit des Medikaments keine Komplikationen zu erwarten, zumal diese keine Zielparameter der Studie waren.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie weist darauf hin, dass die Initialdosis bei therapeutischer Dosierung von Fondaparinux zu gering sein könnte. Bei der prophylaktischen Dosis erscheint sowohl die Initialdosis zu niedrig, als auch die Therapie insgesamt bei großen, schweren Patienten mit guter Nierenfunktion nahe subtherapeutisch bei im klinischen Kontext im verkürzter Therapiedauer. Diese Verkürzung der Therapie auf bis zu 3 Tage, anstatt des in der Fachinformation genannten Intervalls von 6-14 Tagen, führte im stationären Aufenthalt nicht zu einer erhöhten Komplikationsrate. Dies ist aufgrund der langen Halbwertszeit und den verzögert auftretenden Beschwerden auch nicht zu erwarten. Ob der Therapieerfolg ergo in der prophylaktischen Dosis des aktuellen klinischen Alltages erhalten bleibt ist eine lohnenswerte Fragestellung für nachfolgende Studien.

Aufgrund seiner Pharmakokinetik eignet sich Fondaparinux um die antithrombotischen Effekte durch Anti Xa Aktivitätsbestimmung zu messen und dadurch eine optimal wirksame und sichere Therapie zu ermöglichen. Dabei zeigt die vorliegende Studie, dass bei einer folgenden Studie hierzu, insbesondere auf initial zu niedrige Spiegel zu achten wäre, und unterstreicht die Notwendigkeit der Studie durch die vermuteten Defizite der aktuell praktizierten prophylaktischen Therapie.

Außer in einem Fall konnten keine Dosisanpassungen in den Spitzenspiegeln verfolgt werden. Um hier aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten wären weitere Untersuchungen nötig. Solch eine Studie ist bei niedrigdosierter Gabe und Reduzierung der Dosis von 2,5mg auf 1,5mg von besonderem Interesse, da dieser Fall in relevantem Umfang vorkommt. Dieselbe Studie in der hohen Dosierung wird schwierig umzusetzen sein, wegen geringerer Fallzahlen. Außerdem ist hier die Therapie durch die NOACs dominiert.

Ein Proband erhielt zunächst 7,5mg Fondaparinux s.c. und wurde ab der dritten Gabe entsprechend der revidierten Indikation nur noch mit 2,5mg Fondaparinux behandelt. Die Spitzenspiegel lagen an Tag 1 bei 0,93 mg/L, an Tag 3 bei 0,33mg/L und an Tag 4 bei 0,21mg/L. Hier zeigte die Änderung der Dosierung keine Überhangeffekte bei einer GFR von 113,9 ml/min, Körpergröße 165cm, 65kg, weiblich und 77,5 Jahre alt.

Literaturverzeichnis

1. Encke, A., Haas, S., & Kopp, I. (2016). The Prophylaxis of Venous Thromboembolism. <http://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0532> (10.09.2019)
2. Stein, P. D. (1995). Prevalence of Acute Pulmonary Embolism Among Patients in a General Hospital and at Autopsy. *CHEST*, Volume 108, Issue 4, 978 - 981
3. Sandler, D. A., and Martin, J. F. (1989). Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *Journal of the Royal Society of Medicine*, 82(4), 203–5. <http://doi.org/10.1177/014107688908200407>
4. Franchini, M., and Mannucci, P. M. (2016). Direct oral anticoagulants and venous thromboembolism. *European Respiratory Review*, 25(141), 295–302. <http://doi.org/10.1183/16000617.0025-2016>
5. Manuela Nöthen und Karin Böhm, Gesundheitsberichterstattung des Bundes des Robert-Koch-Instituts, Heft 48, Berlin 2009,
6. Bundhun PK, Shaik M, and Yuan J. Choosing between Enoxaparin and Fondaparinux for the management of patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017 May 8;17(1):116. doi: 10.1186/s12872-017-0552-z. PubMed PMID: 28482804; PubMed Central PMCID: PMC5422952.
7. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, and Smith CJ. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic re- view and meta-analysis. *Stroke* 2014;45:520–526.
8. Robert Koch-Institut (Hrsg) (2014) Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012«. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin
9. Lieu, C., Shi, J., Donat, F., Van Horn, R., Brian, W., Newton, J. and Vos, R. (2002). Fondaparinux sodium is not metabolised in mammalian liver fractions and does not inhibit cytochrome P450-mediated metabolism of concomitant drugs. *Clinical Pharmacokinetics*, 41 Suppl 2, 19–26. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12383041>
10. Weill-Engerer S, Meaume S and Lahlou A. Risk factors for deep vein thrombosis in inpatients aged 65 and older: a case-control multicenter study. *J Am Geriatr Soc* 2004;52(8):1299-304 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15271117>.

11. Leizorovicz A, Turpie AG and Cohen AT. Epidemiology of venous thromboembolism in Asian patients undergoing major orthopedic surgery without thromboprophylaxis. The SMART study. *J Thromb Haemost* 2005;3(1):28-34
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15634263>.
12. Oger E, Leroyer C and Le Moigne E. The value of a risk factor analysis in clinically suspected deep venous thrombosis. *Respiration* 1997;64(5):326-30
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9311047>.
13. De Stefano V, Rossi E and Za T. Prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in individuals with inherited thrombophilia. *Semin Thromb Hemost* 2006;32(8):767-80 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17171589>.
14. Wille-Jorgensen P, Rasmussen MS and Andersen BR. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3):CD001217.
15. Goodacre S, Sutton AJ and Sampson FC. Meta-analysis: The value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 2005 Jul 19;143(2):129-39
16. Langlois NJ and Wells PS. Risk of venous thromboembolism in relatives of symptomatic probands with thrombophilia: a systematic review. *Thromb Haemost* 2003;90(1):17-26 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12876621>.
17. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S and Tardy B. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost* 2000;83(1):14-9.
18. Roderick P, Ferris G and Wilson K. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. *Health Technol Assess* 2005;9(49):1-94 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16336844>.
19. Savelieva I and Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Interv Card Electrophysiol* 2000;4: 369–382.
20. Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, van Harskamp F, Grobbee DE and Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke* 1997;28:316–321.

21. Knecht S, Oelschlager C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, HeindelW, Breithardt G, Berger K, Ringelstein EB, Kirchhof P and Wersching H. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008;29:2125–2132.
22. Ball J, Carrington MJ, Stewart S, SAFETY investigators. Mild cognitive impairment in high-risk patients with chronic atrial fibrillation: a forgotten component of clinical management? *Heart* 2013;99:542–547.
23. Marzona I, O'Donnell M, Teo K, Gao P, Anderson C, Bosch J, Yusuf S. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ* 2012;184:E329–336.
24. Thrall G, Lane D, Carroll D, LipGY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006;119:448.e1–19.
25. von Eisenhart Rothe A, Hutt F, Baumert J, Breithardt G, Goette A, Kirchhof P, Ladwig KH. Depressed mood amplifies heart-related symptoms in persistent and paroxysmal atrial fibrillation patients: a longitudinal analysis—data from the German Competence Network on Atrial Fibrillation. *Europace* 2015;17: 1354–1362.
26. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, Thomas L, Ansell J, Kowey PR, Mahaffey KW, Gersh BJ, Hylek E, Naccarelli G, Go AS, Reiffel J, Chang P, Peterson ED, Piccini JP. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Out-comes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J* 2014;167:735–742.e2.
27. Limited, A. P. T., Drive, 3016 Lake, Campus, C. B., 24, D., & Irland. (2007). Arixtra® 2,5 mg/0,5 ml Injektionslösung, Fertigspritze. Fachinformation.
28. Donat, F., Duret, J. P., Santoni, A., Cariou, R., Necciari, J., Magnani, H., & de Greef, R. (2002). The pharmacokinetics of fondaparinux sodium in healthy volunteers. *Clinical Pharmacokinetics*, 41 Suppl 2, 1–9. Clinical Trial, Comparative Study, Journal Article, Multicenter Study, Randomized Controlled Trial.
29. Kirchhof P, Schmalowsky J, Pittrow D, Rosin L, Kirch W, Wegscheider K, Meinertz T. Management of patients with atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: 1-year results of the ATRIUM registry. *Clin Cardiol* 2014;37: 277–284.
30. Yusuf, S., Mehta, S. R., Chrolavicius, S., Afzal, R., Pogue, J., Granger, C. B., ... Fox, K. a a. (2006). Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes.

OASIS-5 The New England Journal of Medicine, 354(14), 1464–76.
<http://doi.org/10.1056/NEJMoa055443>

31. Simoons, M. L., Bobbink, I. W. G., Boland, J., Gardien, M., Klootwijk, P., Lensing, A. W. A., Zeymer, U. (2004). A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) study. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(12), 2183–2190. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.02.051>
32. Lancet. 2016 Jun 4;387(10035):2302-2311. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00741-8. Epub 2016 Apr 4. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. Hijazi Z1, Oldgren J2, Lindbäck J3, Alexander JH4, Connolly SJ5, Eikelboom JW5, Ezekowitz MD6, Held C2, Hylek EM7, Lopes RD4, Siegbahn A8, Yusuf S5, Granger CB4, Wallentin L2; ARISTOTLE and RE-LY Investigators.
33. European Heart Journal, Volume 37, Issue 38, 7 October 2016, Pages 2893–2962, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
34. Nutescu EA, Burnett A, Fanikos J, Spinler S, Wittkowsky A. Pharmacology of anticoagulants used in the treatment of venous thromboembolism [published correction appears in J Thromb Thrombolysis. 2016;42(2):296-311]. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):15-31A
35. Mikrozensus 2011, Statistisches Bundesamt (Destatis), 2019
36. Bold-Studie Pneumologie 2007; 61 – V199 DOI: 10.1055/s-2007-973121
37. Robert Koch-Institut (Hrsg) (2009) Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Prävalenz der KHK«. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin
38. Fondaparinux in atrial fibrillation — old dog, new tricks? Fondaparinux dans la fibrillation atriale : on n'apprend pas à un vieux singe à faire des grimaces Yee C. Lau , Richard A. Brown , Gregory Y.H. Lip
39. Cuker A, Siegal DM, Crowther MA, Garcia DA. Laboratory Measurement of the Anticoagulant Activity of the Target-specific Oral Anticoagulant Agents: A Systematic Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(11):1128-1139. doi:10.1016/j.jacc.2014.05.065.
40. Gerotziafas GT, Petropoulou AD, Verdy E, Samama MM. Effect of the anti-factor Xa

- and anti-factor IIa activities of low-molecular-weight heparins upon the phases of thrombin generation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5: 955–962
41. Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv.* 2018;2(22):3257-3291.
 42. Berges A, Laporte S, Epinat M, et al. Anti-factor Xa activity of enoxaparin administered at prophylactic dosage to patients over 75 years old. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64(4):428–438. doi:10.1111/j.1365-2125.2007.02920.x
 43. Fachinformation Arixtra 7,5mg der Firma Glaxo Group Ltd 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS Vereinigtes Königreich 8. Zulassungsnummern: EU/1/02/206/012 – 014, 019 EU/1/02/206/029 EU/1/02/206/030 EU/1/02/206/034
 44. Scientific Discussion of Arixtra, European Public Assessment Record, CHMP, EMA, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/arixtra-epar-scientific-discussion_en.pdf
 45. William E Winter, Sherri D Flax, Neil S Harris, Coagulation Testing in the Core Laboratory, *Laboratory Medicine*, Volume 48, Issue 4, November 2017, Pages 295–313, <https://doi.org/10.1093/labmed/lmx050>
 46. Muth C, Gensichen J, Butzlaff M. DEGAM Leitlinie Nr. 9, Herzinsuffizienz. Düsseldorf: Omikron Publ.; 2006 (DEGAMLeitlinie; 9).
 47. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of chronic heart failure. Edinburgh: SIGN; 2007 (SIGN Publications; 95). <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/95/index.html>
 48. Arnold JM, Liu P, Demers C, et al. Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: diagnosis and management. *Can J Cardiol* 2006;22(1):23-45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16450016>.
 49. Zeeh J. Subkutane Infusionstherapie in der Geriatrie. Vortrag „Ernährung 2012“, Nürnberg.
 50. Dizon-Townson D, Miller C, Momirova V, et al. Impact of smoking during pregnancy on functional coagulation testing. *Am J Perinatol.* 2012;29(3):225–230. doi:10.1055/s-0031-1285097
 51. Gugliucci A. Antithrombin activity is inhibited by acrolein and homocysteine thiolactone: Protection by cysteine. *Life Sci.* 2008 Feb 13;82(7-8):413-8. doi:

- 10.1016/j.lfs.2007.11.023. PubMed PMID: 18206177.
52. Tait RC, Walker ID, Islam SI, McCall F, Conkie JA, Mitchell R, Davidson JF. Influence of demographic factors on antithrombin III activity in a healthy population. *Br J Haematol*. 1993 Jul;84(3):476-80. PubMed PMID: 8217800.
53. Reyes-García AML, Aroca A, Arroyo AB, et al. Neutrophil extracellular trap components increase the expression of coagulation factors. *Biomed Rep*. 2019;10(3):195–201. doi:10.3892/br.2019.1187
54. Wiedermann CJ. Clinical review: molecular mechanisms underlying the role of antithrombin in sepsis. *Crit Care*. 2006;10(1):209. doi:10.1186/cc4822
55. Ahmed MS, Jadhav AB, Hassan A, Meng QH. Acute phase reactants as novel predictors of cardiovascular disease. *ISRN Inflamm*. 2012;2012:953461. Published 2012 May 6. doi:10.5402/2012/953461
56. Barras MA, Kirkpatrick CM, Green B. Current dosing of low-molecular-weight heparins does not reflect licensed product labels: an international survey. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69(5):520–528. doi:10.1111/j.1365-2125.2010.03626.x
57. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Chest*. 2012 May;141(5):1369. Dosage error in article text] [published correction appears in *Chest*. 2013 Aug;144(2):721. Dosage error in article text]. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e24S–e43S. doi:10.1378/chest.11-2291
58. Al Otaib N, Bootah Z, Al Ammari MA, et al. Assessment of anti-factor Xa activity of enoxaparin for venous thromboembolism prophylaxis in morbidly obese surgical patients. *Ann Thorac Med*. 2017;12(3):199–203. doi:10.4103/atm.ATM_31_17
59. Aggarwal MV, Jarrell AS, Gilmore VT, Aboagye JK, Haut ER, Hobson DB, Lau BD, Kickler T, Kraus PS, Shaffer DL, Shermock KM, Streiff MB, Zheng G, Kruer RM. Anti-Xa activity by weight in critically ill patients receiving unfractionated heparin for venous thromboembolism prophylaxis. *J Crit Care*. 2019 Apr 29;52:180-185. doi: 10.1016/j.jcrc.2019.04.027 PubMed PMID: 31078999.
60. Gary L. Myers, W. Greg Miller, Josef Coresh, James Fleming, Neil Greenberg, Tom Greene, Thomas Hostetter, Andrew S. Levey, Mauro Panteghini, Michael Welch, John H. Eckfeldt Recommendations for Improving Serum Creatinine Measurement: A Report

from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program
DOI: 10.1373/clinchem.2005.0525144 Published January 2006

61. Ageno W, Hunt BJ. Reducing the burden of venous thromboembolism in the acute medically ill population with extended-duration thromboprophylaxis. *Eur Heart J Suppl.* 2018;20(Suppl E):E6–E11. doi:10.1093/eurheartj/suy015
62. Batra A: Treatment of tobacco dependence. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(33): 555–64.
DOI: 10.3238/arztebl.2011.0555
63. Cohen A, Stellbrink C, Safety of Fondaparinux in transoesophageal echocardiography-guided Electric cardioversion of Atrial Fibrillation (SAFE-AF) study: A pilot study, *Archives of Cardiovascular Diseases*, Volume 108, Issue 2, 2015, Pages 122-131,

Thesen

1. Fondaparinux wird im klinischen Alltag kürzer als in den Zulassungsstudien verwendet.
2. Der Mittelwert der Fondaparinuxaktivität weicht am ersten Tage noch vom erwarteten Mittelwert ab und erreicht diesen erst in den ersten Tagen der Therapie.
3. Menschen mit geringer Körpergröße, BMI und geringerer Nierenfunktion waren schneller im Zielbereich.
4. Eine Untertherapie kann bei großen Menschen mit guter Nierenfunktion möglich sein.
5. Ob sich durch die von der Fachinformation abweichend kürzere Therapiedauer im klinischen Alltag ein gleich guter Outcome erzielen lässt, sollte untersucht werden.
6. Ob sich durch die von der Fachinformation abweichend niedrigeren Spiegel der großen Patienten mit guter Nierenfunktion ein gleich guter Outcome erzielen lässt, sollte untersucht werden.
7. Ob eine Loadingdosis eine Verbesserung des Outcomes erreichen kann, sollte im Verlauf untersucht werden.

Erklärung über das selbstständige Anfertigen der Arbeit

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten. Es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Erklärung über vorangegangene Promotionsverfahren

Ich erkläre, dass ich an der Universität Gießen 2009 eine Promotion begonnen hatte. Diese wurde 2012 in Einvernehmen mit meinem Betreuer Prof. Dr. med. Hamid Hossain abgebrochen.

Erklärung zum Wahrheitsgehalt der Angaben

Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.

Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name:	Andreas Christian Geisler
Geburtsdatum:	21.03.1987
Geburtsort:	Brunsbüttel
Staatsangehörigkeit:	deutsch

Berufliche Erfahrung

Seit 12/2019	Facharzt Arbeitsmedizin
07/2017 – 12/2019	Arzt in Weiterbildung, Arbeitsmedizinisches Zentrum Siegerland e.V.
11/2018	Fachkunde Rettungsdienst
11/2013 – 06/2017	Assistenzarzt in Vollzeit, St. Marienkrankenhaus Siegen gGmbH, Gastroenterologie Hämato-Onkologie Elternzeit Internistische Intensivstation Kardiologie
04/2017 – 06/2017	
10/2016 – 03/2017	
08/2016 – 09/2016	
10/2015 – 07/2016	
11/2013 – 09/2015	
08/2013 – 10/2013	Studentische Hilfskraft in Teilzeit, St. Marienkrankenhaus Siegen gGmbH, Kardiologie

Studium

10/2013	Approbation als Arzt (2,0)
04/2013 – 07/2013	PJ, 3. Tertial: DRK Kinderklinik Siegen gGmbH (Pädiatrie)
12/2012 – 03/2013	PJ, 2. Tertial: UKGM, Standort Giessen (Chirurgie)
08/2012 – 11/2012	PJ, 1. Tertial: St. Marienkrankenhaus Siegen gGmbH (Innere)
02/2012	Praxisfamulatur P.P. Rude, Siegen, <i>Pädiatrie, Allergologie und Pneumologie</i>

08/2011	Famulatur DRK Kinderklinik Siegen, <i>Chirurgische Ambulanz</i>
09/2010	Famulatur St. Marienkrankenhaus Siegen gGmbH, <i>Onkologie</i>
08/210	Famulatur St. Marienkrankenhaus Siegen gGmbH,
Zivildienst	
05/2006 – 02/2007	DRK-Kinderklinik Siegen gGmbH, Kinderinsel
Schulbildung	
08/1997 – 03/2006	Albert-Schweitzer-Gymnasium, Kaiserslautern

Siegen, den 04.11.2021

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Sedding danke ich, dass ich die Promotion an der Universität Halle im Bereich der Kardiologie durchführen durfte.

Mein Dank gilt auch Herrn apl. Prof. Dr. Wienke für die statistische Beratung und konstruktive Kritik.

Ich bin meinem Doktorvater Prof. Dr. M. Buerke für die Überlassung des Themas und für die Anleitung und Betreuung während der Doktorarbeit dankbar.

Den ärztlichen Kollegen und dem Pflegepersonal danke ich für die Unterstützung.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Frau danken für die Ermutigung und dass sie mir den Rücken frei gehalten hat, um Zeit für diese Doktorarbeit zu haben.