

Aus dem Zentrum für Kardiologie  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Explorative Datenanalyse und kritische Evaluierung  
von Nebenwirkungen mit oralen Antikoagulantien  
Eine Auswertung der Anfragen an das Giftinformationszentrum der Länder  
Rheinland-Pfalz und Hessen

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Zahnmedizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Alexander Helmut Schinzel  
aus Mainz

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

08. Dezember 2020

Zu Ehren meiner Familie  
und  
zum Andenken meiner Vorfahren

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	1
Tabellenverzeichnis .....	3
Abbildungsverzeichnis .....	4
<b>1. Einleitung / Ziel der Dissertation .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Literaturdiskussion .....</b>	<b>9</b>
2.1 Definitionen .....	9
2.3.1 Vitamin-K-Antagonisten .....	10
2.3.2 Direkte orale Antikoagulantien .....	20
2.3.3 Andere Antikoagulantien.....	28
2.4 Verordnungspraxis .....	29
2.5 Übersicht über die aktuelle Studienlage zu Expositionen und Überdosierungen.....	30
2.5.1 Conway et al. (2014) .....	30
2.5.2 Stevenson et al. (2014) .....	31
2.5.3 Spiller et al. (2016) .....	33
2.5.4 National Poison Data System Annual Reports 2012-2017.....	35
2.5.5 Levine et al. (2014).....	35
2.5.6 Groszek et al. (2015) .....	36
2.5.7 Dia et al. (2016).....	37
<b>3. Methodik .....</b>	<b>39</b>
3.1 Erhebung der Patientenfalldaten.....	39
3.2 Dokumentation und Archivierung der Patientenfalldaten .....	39
3.2 Intoxikationsbezogene Definitionen.....	41
3.2.1 Eingabemaske ADAM@Dok.....	41
3.2.2 Der Poisoning Severity Score (PSS) .....	43
3.3 Auswahlkriterien der explorativen Datenanalyse.....	46
3.4 Vorgehen bei der Auswahl, Bearbeitung und Analyse der Patientenfalldaten.....	46
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>48</b>
4.1 Humanexpositionen GIZ Mainz .....	48
4.2 Patientenkollektiv der Evaluierung mit DOAK und VKA.....	48
4.3 Verteilung der Expositionsfälle .....	49
4.3.1 Verteilung nach Jahren .....	49
4.3.2 Verteilung nach Wirkstoffen .....	50
4.3.3 Anrufer .....	50
4.4 Umstände der Exposition .....	51

4.4.1	Expositionsort.....	51
4.4.2	Latenzzeit.....	51
4.4.3	Typ der Vergiftung .....	52
4.4.4	Dosis .....	53
4.4.5	Ätiologie .....	54
4.5	Labordiagnostik .....	55
4.6	Blutungskomplikationen.....	56
4.6.1	Patientenkollektiv .....	56
4.6.2	Anrufer .....	56
4.6.3	Latenzzeit.....	57
4.6.4	Typ der Vergiftung .....	57
4.6.5	Dosis .....	58
4.6.6	Ätiologie .....	59
4.6.7	Verteilung der Blutungskomplikationen auf die Wirkstoffe .....	60
4.6.8	Lokalisation der Blutungen .....	60
4.6.9	Labordiagnostik.....	61
4.7	Maximale Schweregrade .....	62
4.8	Beratungsfälle mit Nachbefragungen .....	64
4.8.1	Patientenkollektiv .....	64
4.8.2	Rückmeldende .....	65
4.8.3	Latenzzeit.....	65
4.8.4	Typ der Vergiftung .....	66
4.8.5	Dosis .....	67
4.8.6	Ätiologie .....	68
4.8.7	Labordiagnostik.....	69
4.8.8	Verteilung der Blutungskomplikationen auf die Wirkstoffe .....	69
4.8.9	Maximale Schweregrade .....	70
4.8.10	Therapie .....	72
4.8.11	Procedere 1 .....	73
4.8.12	Procedere 2 .....	73
4.8.13	Krankenhaustage .....	74
4.8.14	Ausgang .....	74
4.9	Kausalität.....	75
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>76</b>
5.1	Humanexpositionen GIZ Mainz und Patientenkollektiv der Evaluierung .....	76

5.3	Verteilung der Expositionsfälle .....	77
5.3.1	Verteilung nach Jahren .....	77
5.3.2	Verteilung nach Wirkstoffen .....	78
5.3.3	Anrufer .....	79
5.4	Umstände der Exposition .....	79
5.4.1	Expositionsort.....	79
5.4.2	Latenzzeit.....	79
5.4.3	Typ der Vergiftung .....	80
5.4.4	Dosis .....	80
5.4.5	Ätiologie .....	82
5.5	Labordiagnostik .....	84
5.6	Blutungskomplikationen.....	86
5.6.1	Patientenkollektiv .....	87
5.6.2	Anrufer .....	87
5.6.3	Latenzzeit.....	88
5.6.4	Typ der Vergiftung .....	88
5.6.5	Dosis .....	89
5.6.6	Ätiologie .....	90
5.6.7	Verteilung der Blutungen auf die Wirkstoffe .....	90
5.6.8	Lokalisation der Blutungen .....	91
5.6.9	Labordiagnostik .....	92
5.7	Maximale Schwere .....	93
5.8	Beratungsfälle mit Nachbefragung.....	95
5.8.1	Patientenkollektiv .....	95
5.8.2	Rückmeldende .....	95
5.8.3	Latenzzeit.....	96
5.8.4	Typ der Vergiftung .....	96
5.8.5	Dosis .....	97
5.8.6	Ätiologie .....	97
5.8.7	Labordiagnostik .....	98
5.8.8	Verteilung der Blutungskomplikationen auf die Wirkstoffe .....	98
5.8.9	Maximale Schweregrade .....	99
5.8.10	Therapie .....	100
5.8.11	Procedere und Krankenhaustage .....	103
5.8.12	Ausgang.....	104

5.9	Kausalität .....	104
5.10	Erörterung der Methodik .....	105
5.10.1	Einschränkungen bei der Erhebung der Patientenfalldaten .....	105
5.10.2	Auswahlkriterien der explorativen Datenanalyse .....	106
5.10.3	Bewertung und Modifikation des PSS .....	107
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>111</b>
<b>7.</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>113</b>
<b>8.</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>114</b>
<b>9.</b>	<b>Tabellarischer Lebenslauf</b> .....	<b>115</b>
<b>10.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>116</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

AAPCC	American Association of Poison Control Centers
ADAM®	Administrations-Dokumentations-Auswerte-Modul
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
CYP	Cytochrom P450
DDD	defined daily dose (dt. Definierte/mittlere Tagesdosis)
dl	Deziliter
DOAK	direkte orale Antikoagulantien
EAPCCT	European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists
EC	European Commission
FEIBA®	aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat
FFP	fresh frozen plasma (dt. gefrorenes Frischplasma)
g	Gramm
GFP	gefrorenes Frischplasma
GIZ	Giftinformationszentrum
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
h	Stunde (lat. hora)
Hb	Hämoglobin
HWZ	Halbwertszeit
INR	International Normalized Ratio
IPCS	International Programme on Chemical Safety
mg	Milligramm
min	Minute
NPDS	National Poison Data System
Mio.	Million
ml	Milliliter
Mrd.	Milliarde
ng	Nanogramm
PPSB	Prothrombinkomplex-Konzentrat
PSS	Poisoning Severity Score
sec	Sekunde
TESS	Toxic Exposure Surveillance System
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin-K-Antagonisten



vs.	versus
VTE	venöse Thromboembolie
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung (Nebenwirkung)
WHO	World Health Organization

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Pharmakokinetische Daten der Vitamin-K-Antagonisten .....	11
Tabelle 2: Indikationen für Vitamin-K-Antagonisten .....	12
Tabelle 3: Wichtige klinisch relevante Wechselwirkungen .....	16
Tabelle 4: Dosierschema der DOAK.....	26
Tabelle 5: Veränderung globaler Gerinnungstests durch DOAK bei maximaler Plasmakonzentration.....	27
Tabelle 6: Art der Beratung .....	41
Tabelle 8: Ätiologie .....	41
Tabelle 9: Vergiftungstyp.....	41
Tabelle 10: Kausalität.....	42
Tabelle 11: Altersgruppen .....	43
Tabelle 12: Schweregrade nach PSS .....	44
Tabelle 13: Symptome Kategorie Blut zur Einstufungen der Schweregrade gemäß PSS und modifizierter PSS für Blut nach GIZ Mainz.....	45
Tabelle 14: Eingenommene Dosis an oralen Antikoagulantien aufgeschlüsselt nach den Einzelwirkstoffen.....	54
Tabelle 15: Eingenommene Dosis an oralen Antikoagulantien mit Blutungskomplikationen aufgeschlüsselt nach den Einzelwirkstoffen.....	59
Tabelle 16: Lokalisation der Blutungen .....	61
Tabelle 17: Dosis mit beantwortetem Follow-up .....	68

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verordnungszahlen der oralen Antikoagulantien.....	29
Abbildung 2: Verordnungszahlen der verschiedenen DOAK.....	30
Abbildung 3: Jährlich an das GIZ Mainz gemeldete Humanexpositionen 2000-2019 .....	48
Abbildung 4: Verteilung auf die Altersgruppen .....	49
Abbildung 5: jährliche Beratungsfälle zu Monoexpositionen mit oralen Antikoagulantien im GIZ Mainz 2000-2019.....	49
Abbildung 6: Jährliche Beratungsfälle zu Monoexpositionen mit DOAK im GIZ Mainz 2000-2019.....	50
Abbildung 7: Anrufer der Gesamtkohorte.....	51
Abbildung 8: Latenzzeit der Anrufe nach der Exposition in der Gesamtkohorte .....	52
Abbildung 9: Typ der Vergiftung der Gesamtkohorte .....	52
Abbildung 10: Ätiologie der Expositionen der Gesamtkohorte .....	54
Abbildung 11: Laborparameter und ihre Veränderung bei DOAK der Gesamtkohorte .....	55
Abbildung 12: Laborparameter und ihre Veränderung bei VKA der Gesamtkohorte .....	55
Abbildung 13: Anrufer bei Blutungskomplikationen.....	56
Abbildung 14: Latenzzeit der Anrufe nach Exposition bei Blutungskomplikationen.....	57
Abbildung 15: Vergiftungstyp bei Blutungskomplikationen .....	58
Abbildung 16: Ätiologie der Expositionsfälle mit Blutungskomplikationen.....	59
Abbildung 17: Verteilung der Blutungen auf die Wirkstoffe.....	60
Abbildung 18: Labordiagnostik bei Blutungskomplikationen unter VKA .....	62
Abbildung 19: Maximale Schweregrade der Monoexpositionen mit DOAK.....	63
Abbildung 20: Maximale Schweregrade der Monoexpositionen mit VKA .....	64
Abbildung 21: Verteilung auf die Altersgruppen mit beantwortetem Follow-up .....	65
Abbildung 22: Beantwortende der Follow-ups .....	65
Abbildung 23: Latenzzeit mit beantwortetem Follow-up .....	66
Abbildung 24: Typ der Vergiftung mit beantwortetem Follow-up.....	67
Abbildung 25: Ätiologie der Expositionen mit beantwortetem Follow-up.....	68
Abbildung 26: Labordiagnostik bei Expositionen mit VKA und beantwortetem Follow-up ..	69
Abbildung 27: Verteilung der Blutungskomplikationen auf die Einzelwirkstoffe mit beantwortetem Follow-up.....	70
Abbildung 28: Maximale Schweregrade unter DOAK mit beantwortetem Follow-up.....	70
Abbildung 29: Maximale Schweregrade unter VKA mit beantwortetem Follow-up .....	71
Abbildung 30: Durchgeführte Behandlungsmethoden bei Expositionen mit VKA und beantwortetem Follow-up.....	72

Abbildung 31: Procedere zum Zeitpunkt 1 mit beantwortetem Follow-up.....	73
Abbildung 32: Procedere zum Zeitpunkt 2 mit beantwortetem Follow-up.....	74
Abbildung 33: Ausgang der Fälle mit beantwortetem Follow-up.....	74
Abbildung 34: Kausalität der Exposition der Gesamtkohorte.....	75
Abbildung 35: Dokumentationsbogen des GIZ Mainz – Version 6 – Stand 2020.....	113

Anmerkung: Zur einfacheren Lesbarkeit der Dissertation wurde das generische Maskulinum verwendet, auch wenn stets beide Geschlechter gemeint sind.

## **1. Einleitung / Ziel der Dissertation**

An einem kalten Samstagabend im Februar 1933 kam der Landwirt Ed Carlson nach einer 200 Meilen langen Autofahrt verzweifelt in das biochemische Institut der Universität von Wisconsin-Madison gestürmt, wo er auf Prof. Karl P. Link traf. Im Gepäck hatte er eine tote Färse (junge Kuh), eine Milchkanne mit ungeronnenem Blut und einen Haufen von halbverrottetem Heu, das er untersuchen lassen wollte (1, 2).

Was hat dieses Vorkommnis aus den 1930er Jahren mit dem Thema der vorliegenden Dissertation, nämlich oralen Antikoagulantien, zu tun? Derivate des für den Tod der Färse ursächlichen Stoffes, die Vitamin-K-Antagonisten (VKA), sollten ab 1948 den Markt für Rattengift und etwas später für Pharmazeutika revolutionieren (1). Jahrzehntlang waren die VKA die unbestrittenen oralen Antikoagulantien, bis ab 2008 schrittweise eine neue Gruppe von aktuell vier Arzneistoffen, die direkten oralen Antikoagulantien (DOAK), auf dem Pharmamarkt eingeführt wurde und erstere zu verdrängen begann (3, 4). In Deutschland nehmen gegenwärtig etwa 1 Mio. Menschen, d. h. mehr als 1% der Bevölkerung Antikoagulantien/Thrombozytenfunktionshemmer ein, die überwiegende Zahl der Patienten langfristig (5). 2018 haben allein die Kassenärzte in Deutschland 751,4 Millionen mittlere Tagesdosen an oralen Antikoagulantien verordnet, davon 241,6 Mio. Tagesdosen an VKA und 509,8 Mio. Dosen an DOAK. Orale Antikoagulantien gehören damit zu den am häufigsten verordneten Medikamenten, wobei der Absatz der DOAK stetig steigt (6). Auf Grund der älterwerdenden Gesellschaft (demographischer Wandel) ist in Zukunft mit einer weiteren Zunahme der Verordnungen zu rechnen, da v. a. die Indikation Vorhofflimmern mit höherem Alter assoziiert ist (3, 6, 7). Für alle invasiv tätigen ärztlichen Disziplinen, inklusiver meiner eigenen, der Zahnmedizin, stellen antikoagulierte Patienten bei notwendigen Eingriffen auf Grund des erhöhten Blutungsrisiko eine zusätzliche Schwierigkeit dar (3, 5).

Toxikologen aus den USA haben aus den Datenbanken ihrer Giftinformationszentren (GIZ) drei Studien veröffentlicht, die sich lediglich einem einzelnen oder zwei Wirkstoffen der DOAK in einem wenige Jahre umfassenden Beobachtungszeitraum widmeten. Ziel dieser Veröffentlichungen war es die klinischen Symptome, den Verlauf und die Therapie von Expositionen mit den entsprechenden DOAK zu untersuchen, da bis dahin kaum Erfahrung im Umgang mit ihnen bestand (8–10). Eine Studie mit toxikologischen Daten aus Europa existiert aktuell nicht. Auch gibt es keine Studie, die gleichzeitig alle vier DOAK und die VKA umfasst. Das GIZ der Länder Rheinland-Pfalz und Hessen an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz ist eines von derzeit acht regionalen GIZ in Deutschland und verfügt über eine jahrzehntelang gewachsene Datenbank, in der alle Arten von Vergiftungsfällen archiviert werden (11, 12). Darüber hinaus ist das GIZ Mainz das einzige

GIZ in Deutschland, das ein Nachbefragungssystem (Follow-up) der beratenen Patientenfälle etabliert hat, um die weitere Diagnostik, Therapie und den Ausgang der Vergiftung nachverfolgen zu können.

Der Autor hat diese Datenbank für einen 20-jährigen Beobachtungszeitraum (2000 bis 2019) abgefragt, um die beratenen Patientenfälle zu DOAK und VKA zu untersuchen und einer kritischen Evaluierung zu unterziehen. Neben der epidemiologischen Analyse der Beratungsfälle zu oralen Antikoagulantien, sollen die klinischen Effekte solcher Expositionen beim Menschen und deren Behandlung beleuchtet werden. Insbesondere die aufgetretenen Blutungsereignisse sollen untersucht werden, um Risikofaktoren, bevorzugte Lokalisation, Behandlung und Verlauf der Blutungskomplikationen zu analysieren, die Effektivität der Therapie solcher Expositionen abzuleiten und daraus Handlungsempfehlungen für zukünftige toxikologische Beratungen zu etablieren. Mit dem Poisoning Severity Score (PSS) von Persson et al. können Toxikologen eine Einstufung der Vergiftungsschwere an Hand von klinischen Symptomen und Anzeichen vornehmen, um Vergiftungsfälle miteinander vergleichen zu können (13). Die Einstufungskriterien des Scores für das Organsystem Blut durch die Ergänzung objektiver Laborbefunde zu verbessern, war ein weiteres Ziel dieser explorativen Datenanalyse.

## 2. Literaturdiskussion

### 2.1 Definitionen

Unter der Bezeichnung **Antithrombotika** werden zwei Gruppen von thrombosehemmenden Stoffen zusammengefasst: Blutgerinnungshemmende Pharmaka (**Antikoagulantien**), die in vivo zur Prophylaxe und Therapie arterieller und venöser Thrombosen und Embolien eingesetzt werden, sowie Wirkstoffe, die die Thrombozytenaggregation hemmen (**Thrombozytenfunktionshemmer**, Thrombozytenaggregationshemmer) und zur Vorbeugung arterieller Thrombosen verwendet werden (14–16).

### 2.2 Geschichte

Schon seit Anfang der 1920er Jahre kam es in den weiten Prärien Kanadas und der nördlichen USA zu rätselhaften Todesfällen von Rindern und Schafen, die mit zeitlicher Verzögerung an inneren Blutungen gestorben waren. Der Pathologe Frank W. Schofield von der tiermedizinischen Hochschule von Ontario/Kanada hatte zu dem Zeitpunkt den Erkrankungsmechanismus bereits entdeckt: Um ihre Tiere im Winter füttern zu können, lagerten die lokalen Farmer Heu ein, das Steinklee (lat. *Melilotus*, engl. *sweet clover*) enthielt. Cumarin ist ein harmloser Bestandteil des Steinklees, der ihm seinen charakteristischen Geruch gibt. Durch feuchte Witterung hatten Schimmelpilze während der Lagerung das Heu verdorben und das Cumarin in eine unbekannte, gerinnungshemmende Substanz (Antikoagulans) umgesetzt. Auf Grund wirtschaftlicher Not fütterten die ahnungslosen lokalen Farmer ihre Tiere mit dem verdorbenen Heu, wodurch das Vieh den unbekanntem Stoff aufnahm, der etwa zwei Wochen später die Erkrankung auslöste (*sweet clover disease*). Der Tierarzt Lee M. Roderick und sein Kollege Arthur F. Schalk von der landwirtschaftlichen Experimentierstation von Fargo/North Dakota maßen im Blut erkrankter Tiere eine verlängerte Prothrombinzeit und empfahlen zur Behandlung eine Transfusion mit dem Blut von gesunden Tieren. Nach Ed Carlsons verzweifelmtem Besuch (siehe Einleitung) arbeiteten Link und seine Mitarbeiter (v. a. Harold Campbell) sechs Jahre an der Isolation der ursächlichen Substanz, die sie 1939 schließlich als Dicumarol identifizierten. Link konnte auch zeigen, dass das erst kürzlich zuvor entdeckte Vitamin K die Wirkung von Dicumarol aufhebt. Sie fanden weitere Derivate des Dicumarols, sodass Link auf Grund ihrer langsamen toxischen Wirkung auf die Idee kam, ein besonders gerinnungshemmendes Derivat 1948 als Rattengift (Rodentizid) auf den Markt zu bringen. Wegen der jahrelangen Finanzierung der Forschungen durch die Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF) vermarktete die Stiftung die Substanz unter dem Namen Warfarin (1, 2, 17).



Nach testweisen Gaben von Dicumarol zum Zwecke der Blutgerinnungshemmung beim Menschen in den 1940er Jahren, wurde 1954 schließlich Warfarin unter der Bezeichnung Coumadin als erstes orales Antikoagulans in die klinische Praxis eingeführt. Ein prominenter Patient der ersten Stunde war der damalige US-Präsident Dwight D. Eisenhower, der 1955 nach einem Myokard-Infarkt Warfarin bekam. Weitere VKA, wie Phenprocoumon und Acenocoumarol, folgten. Ihr gemeinsamer Wirkmechanismus, die Hemmung der Synthese der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, konnte von Whitton und Bell aber erst 1978 entschlüsselt werden. Ab dem Jahr 2008 kam eine Gruppe von direkt wirkenden oral zu verabreichenden Antikoagulantien auf den Markt, die DOAK, zu denen Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban gehören. Letzteren ist es gelungen, eine immer bedeutender werdende Alternative zu den Cumarin-Derivaten darzustellen (1, 2, 6, 17).

## 2.3 Übersicht über die verschiedenen Antikoagulantien

**2.3.1 Vitamin-K-Antagonisten** (VKA, Cumarin-Derivate, früher orale Antikoagulantien) sind oral verabreichte Derivate des 4-Hydroxy-Cumarins (Dicumarol), die die Synthese von funktionstüchtigen Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren in der Leber reversibel hemmen und dadurch indirekt und verzögert die Gerinnungsfähigkeit des Blutes herabsetzen (18–20).

Wirkstoffe: Zum therapeutischen Einsatz kommt in Deutschland vorwiegend **Phenprocoumon** (Marcumar®, Falithrom®, Marcuphen®, Phenpro®), im angelsächsischen Raum größtenteils **Warfarin** (Coumadin®) und in den Niederlanden, Österreich und der Schweiz ist auch **Acenocoumarol** (Sintrom®) erhältlich. Letzteres ist in Deutschland nicht mehr verfügbar (18, 19).

Pharmakodynamik: Der letzte Schritt der Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X (Prothrombinkomplex), sowie Protein C und S (endogenen Gerinnungsinhibitoren) in der Leber umfasst die posttranslationale  $\gamma$ -Carboxylierung der Glutaminsäure-Reste, wodurch diese erst Calcium-abhängig an die gerinnungsaktiven Lipid-membranen binden und somit aktiviert werden können. Bei der  $\gamma$ -Carboxylierung wird der Kofaktor Vitamin-K-Hydrochinon (Vitamin  $KH_2$ ) zu inaktiven Vitamin-K-Epoxid (Vitamin KO) oxidiert, das anschließend wieder über die Zwischenstufe Vitamin-K-Chinon (Vitamin K) zu Vitamin-K-Hydrochinon reduziert (Regeneration) wird (Vitamin-K-Epoxid-Zyklus). Dieser Regenerationsprozess wird von der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase (VKOR) und Vitamin-K-Reduktase katalysiert. Die Vitamin-K-Antagonisten hemmen auf Grund ihrer strukturellen Ähnlichkeit mit Vitamin K diese beiden Enzyme kompetitiv. Durch die verminderte Regeneration entsteht ein Mangel an Vitamin-K-Hydrochinon, sodass vermehrt nicht-aktivierbare Vorstufen (*proteins induced by*

*vitamin k absence (PIVKA))* der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X, sowie Protein C und S, gebildet werden. Die Folge ist ein langsames Absinken der im Blut zirkulierenden funktionstüchtigen Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, das schließlich zu einer verminderten Gerinnungsfähigkeit des Blutes führt. Wegen seiner geringeren Halbwertszeit sinkt die Konzentration an aktivierbarem Protein C (HWZ 2 – 5 h) im Blut zunächst schneller ab als die der Faktoren X (HWZ 20 – 42 h) und II (HWZ 60 – 72 h), sodass es in den ersten 2 bis 3 Tagen zu einer vorübergehenden Hyperkoagulabilität des Blutes kommt (15, 16, 18, 20–23).

Pharmakokinetik: Das Racemat-Gemisch der VKA (S- und R-Enantiomere) wird nach der oralen Einnahme innerhalb von 1 bis 3 h nahezu vollständig im Darm resorbiert und zu etwa 99% an Plasmaproteine gebunden zur Leber transportiert. Für die kompetitive Hemmung ist allein der geringe frei zirkulierende Anteil verantwortlich, dessen gerinnungshemmende Wirkung mit einer Latenzzeit von ca. 36 bis 72 h einsetzt. In der Leber werden die Cumarinderivate durch das Cytochrom-P<sub>450</sub>-System (CYP-System) mit wirkstoffspezifischen Isoenzymen metabolisiert: Phenprocoumon wird über CYP2C9 und CYP3A4, Warfarin via CYP2C9 > CYP1A2 und CYP3A4, sowie Acenocoumarol mittels CYP2C9 und CYP2C19 umgesetzt. Nach der Glucuronidierung werden die Metabolite überwiegend über die Niere ausgeschieden. Die VKA werden außerdem zu 10 bis 15 % unverändert renal eliminiert. Ein kleiner Teil der glucuronidierten VKA wird über die Galle ins Duodenum sezerniert und anschließend in tieferliegenden Darmabschnitten wieder rückresorbiert (enterohepatischer Kreislauf). Dies führt zu deutlichen Unterschieden in der Plasmahalbwertszeit und der Zeitspanne vom Absetzen bis zur Normalisierung des INR-Werts\* (Wirkdauer) der drei Pharmaka (16, 18, 20–22, 24)

	<b>Phenprocoumon</b>	<b>Warfarin</b>	<b>Acenocoumarol</b>
Plasmahalbwertszeit	80 – 240 h	35 – 45 h	8 – 11 h
Wirkdauer	7 – 14 Tage	3 – 5 Tage	2 – 4 Tage

\* Eine ausführliche Erläuterung des INR-Werts (International Normalized Ratio) findet sich im Abschnitt Dosierung und INR-Wert.

**Tabelle 1: Pharmakokinetische Daten der Vitamin-K-Antagonisten (18)**

Indikationen: VKA werden bevorzugt zur längerfristigen und dauerhaften Prophylaxe und Therapie von thromboembolischen Erkrankungen eingesetzt (20):

Hauptindikationen	Ziel-INR-Bereich
Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern	2,0 – 3,0
Rezidivprophylaxe nach venösen Thromboembolien (VTE) und Lungenembolien	2,0 – 3,0
Thromboseprophylaxe bei - mechanischem Herzklappenersatz auf Dauer - biologischem Herzklappenersatz für die ersten 3 Monate	2,0 – 3,5 2,0 – 3,0

**Tabelle 2: Indikationen für Vitamin-K-Antagonisten** (18, 21, 22)

Eine Therapie mit VKA während der Stillzeit ist möglich, da nur sehr geringe Mengen des Wirkstoffes in die Muttermilch übergehen. Trotzdem wird vorsorglich empfohlen, dem Säugling wöchentlich 1 mg Vitamin K<sub>1</sub> zu substituieren (21, 22, 24).

Kontraindikationen: Für Cumarin-Derivate besteht, wie für alle Arzneimittel, bei Überempfindlichkeiten gegenüber dem Wirkstoff oder gegen einen seiner Hilfsstoffe eine absolute Gegenanzeige. Während der Schwangerschaft dürfen die plazentagängigen VKA mit Ausnahme des Bestehens einer lebensbedrohlichen Heparin-Unverträglichkeit nicht eingesetzt werden, da sie teratogen wirken, fetale Blutungen hervorrufen und Fehl-, Früh- und Totgeburten induzieren können. Eine besonders schwere Form der Fehlbildung stellt das fetale Warfarin-Syndrom (Cumarin-Embryopathie, Warfarin-Embryopathie) dar, das im ersten Trimenon mit einer Inzidenz von 5% auftritt und mit einer Hypoplasie der Nase, Skelettdeformationen, Obstruktion der oberen Luftwege und zentralnervösen Defekten einhergeht. Nach der Feststellung einer Schwangerschaft sollte daher die Therapie mit VKA beendet und auf nichtplazentagängiges, bevorzugt niedermolekulares Heparin umgestellt werden.

Zu den Gegenanzeigen gehören ferner Blutungen, ausgedehnte offene Wunden, Erkrankungen mit einem erhöhten Blutungsrisiko (z. B. hämorrhagische Diathesen, schwere Leberparenchymerkrankungen, manifeste Niereninsuffizienz, schwere Thrombozytopenie) und der Verdacht auf eine Läsion des Gefäßsystems (gastrointestinale Ulzera, Apoplex, Traumen oder chirurgische Eingriffe am Zentralnervensystem oder Auge, Retinopathie mit Blutungsrisiko, Hirnarterien- und dissezierendes Aortenaneurysma, Endo- oder Perikarditis). Mangelnde Compliance (z. B. Demenz, Psychosen), therapierefraktäre arterielle Hypertonie, chronischer Alkoholismus, therapieresistente Krampfleiden, kavernöse Lungentuberkulose. Diagnostik- und Therapiemaßnahmen mit erhöhtem Blutungsrisiko (z. B. Lumbalpunktion) gelten ebenfalls als Kontraindikationen. Unter strenger Abwägung des Blutungs- versus des Thromboembolierisikos kann der Einsatz von VKA mit erhöhter Vorsicht auch bei den Kontraindikationen Anfallsleiden, chronischer Alkoholismus, Nephrolithiasis (Nierensteinleiden) und mangelnder Compliance erwogen werden (16, 18, 19, 21, 22, 24).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW): Die häufigsten Nebenwirkungen bei der Einnahme von VKA sind Blutungen, posthämorrhagische Anämien, juckende Hautausschläge und Lebersymptome (21, 22).

Die Prävalenz von Blutungskomplikationen wird in der Literatur mit 8 bis zu 26 Blutungsereignissen pro 100 Patientenjahre angegeben, darunter 1 bis 3,5 schwere Blutungen (18, 19). Das Risiko von Blutungen ist abhängig vom INR-Wert und steigt bei einem INR-Wert > 4,5 exponentiell an. Blutungen können prinzipiell in allen Organen und Geweben vorkommen und unterscheiden sich nach ihrer Lokalisation und Schwere. Häufig treten gastrointestinale und urogenitale Blutungen, Nasen- (Epistaxis) und Zahnfleischbluten, Bluthusten (Hämoptyse), Netzhaut- und Hautblutungen, sowie Hämatome nach Verletzungen auf, gelegentlich auch Einblutungen in die Gelenke (Hämarthrose). Eher seltener kommt es zu lebensgefährlichen Blutungen in Herzbeutel, Pleurahöhle (Hämothorax), Nebenniere, Retroperitonealraum, Rückenmark und Gehirn (intrakranielle Blutungen). Sehr selten treten in den ersten Tagen nach dem Behandlungsbeginn mit VKA, bedingt durch die temporäre Hyperkoagulabilität des Blutes auf Grund der unterschiedlichen Halbwertszeit der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, Mikrothromben in den Hautgefäßen auf, in die es dann sekundär einbluten kann, was zu Hautnekrosen (Cumarin-Nekrosen) an den Prädilektionsstellen Oberschenkelinnenseite, Bauch, Gesäß, Brustdrüse führt. Hohe Einleitungsdosen erhöhen das Risiko für Hautnekrosen. Indirekte Symptome von Blutungen können Schwindel, Schwäche, Atem- und Schluckbeschwerden, Schmerzen (Kopf, Brust, Magen, Gelenke, Muskulatur), unklare Schwellung, Hypotonie, ein unklarer Schock oder Anämien sein, die einer unbedingten Abklärung auf eine Blutungskomplikation bedürfen. Gelegentlich treten auch anormale Leberwerte und Hepatitiden, Haarausfall (Alopezie), gastrointestinale Symptome (Durchfall, Erbrechen) und allergische Hautreaktionen auf. Bei der Langzeitanwendung von VKA können diese über die Hemmung der Vitamin-K-abhängigen  $\gamma$ -Carboxylierung des Knochenmatrixproteins Osteokalzin die Knochendichte vermindern und so eine vermehrte Frakturanfälligkeit und eine verlangsamte Heilung nach Knochenbrüchen bewirken (16, 18, 21, 22, 24).

Wechselwirkungen (Interaktionen): Für weit über 100 Arzneimittel und Lebensmittel sind Interaktionen mit VKA beschrieben. Auf Grund der engen therapeutischen Breite der VKA kann dies schnell zu Blutungskomplikationen durch Wirkverstärkung oder vermindertem Schutz vor Thromboembolie durch Wirkabschwächung führen. Für Warfarin besteht eine gute Datenlage, die sich aber wegen der weitgehend ähnlichen Eigenschaften auf Phenprocoumon und Acenocoumarol übertragen lässt. Der zugrundeliegende Interaktionsmechanismus ist

zurzeit nur zum Teil entschlüsselt. Grundsätzlich treten Wechselwirkungen auf zwei unterschiedlichen Ebenen auf, wobei manche Arzneistoffe auch auf beiden Ebenen interagieren (18):

- 1) **Pharmakodynamische Wechselwirkungen** werden durch Komedikation mit Thrombozytenfunktionshemmern (Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, u. a.), anderen Antikoagulantien (direkte orale Antikoagulantien, Heparine, usw.), Fibrinolytika und Arzneistoffen, deren Nebenwirkungsprofil Blutungen beinhaltet, wie Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), selektive COX-2-Hemmer, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI, z. B. Fluoxetin, Fluvoxamin, Citalopram, Sertralin), Dextrane, Zytostatika und hochdosiertes Penicillin, ausgelöst. Sie setzen i. d. R. ohne eine Erhöhung des INR-Werts die Gerinnungsfähigkeit des Blutes weiter herab und können so Blutungskomplikationen auslösen. Eine Wirkverstärkung mit Erhöhung des INR-Werts bewirkt z. B. eine beschleunigte Metabolisierung und Elimination von Gerinnungsfaktoren durch Schilddrüsenhormone (z. B. Levothyroxin), die Hemmung der Vitamin-K-Regeneration durch bestimmte Cephalosporine, die Schädigung der Darmflora mit folgender Minderung der endogenen Vitamin-K-Synthese durch Antibiotika und die verminderte Resorption von Vitamin K mittels Bindung im Darm durch Colestyramin. Eine Verstärkung der VKA-Wirkung wird durch eine Vitamin-K-arme Ernährung (wenig grünes Gemüse) und Glucosamin bewirkt, während eine Vitamin-K-reiche Ernährung sie abschwächt. Der Einfluss von Alkohol ist äußerst komplex und es werden in der Literatur sowohl Wirkverstärkung als auch -abschwächung beschrieben (18, 21, 22).
- 2) **Pharmakokinetische Wechselwirkungen** entstehen durch Stoffe, die die Resorption, Verteilung, Metabolisierung (Cytochrom-P<sub>450</sub>-System) oder Ausscheidung (P-Glykoprotein) von VKA beeinflussen und dadurch i. d. R. eine Änderung des INR-Werts hervorrufen (18).

Eine verzögerte Wirkverstärkung rufen Inhibitoren (und/oder kompetitive Substrate) der entsprechenden metabolisierenden Cytochrom-P<sub>450</sub>-Isoenzyme (v. a. CYP2C9, CYP3A4 und CYP1A2) hervor, wie HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir), Makrolid-Antibiotika (z. B. Clarithromycin, Erythromycin), Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol), Verapamil, Cimetidin und Bergamottin (Grapefruit) an CYP3A4, Fluconazol, Amiodaron, Isoniazid und Amentoflavon (Ginkgo biloba) an CYP2C9, sowie Fluorchinolone (z. B. Ciprofloxacin), Fluvoxamin und Cimetidin an CYP1A2. Einen ebensolchen Effekt bewirken Inhibitoren und Substrate des membranständigen Efflux-Transporters P-

Glykoprotein (P-gp), die zu einer Verminderung der Elimination mit Kumulationseffekt führen, wie z. B. Azol-Antimykotika, Makrolid-Antibiotika, HIV-Proteaseinhibitoren, Immunsuppressiva (z. B. Ciclosporin) und bestimmte Antiarrhythmika (z. B. Verapamil, Amiodaron, Chinidin, Propafenon) (15, 18, 25–27). Schleifendiuretika, Statine, Valproat und Azithromycin konkurrieren mit den VKA um die Plasmaeiweißbindung, was zu einer vorübergehenden Erhöhung der freien VKA-Konzentration bis zur Einstellung des ursprünglichen Gleichgewichts durch vermehrte Elimination führt, aber klinisch von untergeordneter Relevanz ist (15, 16, 18, 23, 24). Zu einer Wirkverminderung führen: Colestyramin hemmt die (Rück-)Resorption von VKA durch Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs. Induktoren der entsprechend metabolisierenden Cytochrom-P<sub>450</sub>-Isoenzyme (v. a. CYP2C9, CYP3A4 und CYP1A2), wie Rifampicin, Barbiturate (z. B. Phenobarbital), Phenytoin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), reduzieren die Wirkung. Ebenso interagieren Induktoren von P-Glykoprotein, wie bestimmte Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Oxcarbamazepin), Rifampicin und Johanniskraut (15, 16, 18, 25, 26).

<b>Verstärkung der VKA-Wirkung</b>	<b>Verminderung der VKA-Wirkung</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- andere Antikoagulantien, Fibrinolytika, Thrombozytenfunktionshemmer</li> <li>- SSRI (z. B. Fluvoxamin)</li> <li>- NSAR (z. B. Ibuprofen, Phenylbutazon, Piroxicam)</li> <li>- selective COX-2-Hemmer, wie Celecoxib</li> <li>- einige Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Chinidin, Propafenon, Verapamil)</li> <li>- bestimmte Antibiotika, wie Makrolide (z. B. Erythromycin), Amoxicillin mit und ohne Clavulansäure, Metronidazol, Aminoglycoside, Chloramphenicol, Tetracycline, Sulfonamide, Lincosamide (z. B. Clindamycin), Cephalosporine, einige Chinolone (z. B. Ciprofloxacin, Levofloxacin)</li> <li>- Azol-Antimykotika (z. B. Fluconazol, Voriconazol, Ketoconazol)</li> <li>- HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir)</li> <li>- bestimmte Antilipidämika (Statine, Fibrate)</li> <li>- Protonenpumpen-Inhibitoren (z. B. Omeprazol) und H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Cimetidin, Ranitidin)</li> <li>- einige Zytostatika (Tamoxifen, Fluorouracil)</li> <li>- Gichtmittel, wie Allopurinol, Sulfinpyrazon</li> <li>- Isoniazid</li> <li>- Leflunomid</li> <li>- Schilddrüsenhormone (z. B. Thyroxin)</li> <li>- anabole Steroide (z. B. Methyltestosteron)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vitamin-K-haltige Präparate (z. B. Multivitamin-Präparate)</li> <li>- bestimmte Sedativa und Antiepileptika, wie Barbiturate (z. B. Phenobarbital), Phenytoin, Valproinsäure, Carbamazepin, Gluthetimid (Aminogluthetimid)</li> <li>- Östrogene</li> <li>- Metformin</li> <li>- Colestyramin</li> <li>- Laxantien</li> <li>- Digitalis-Herzglykoside</li> <li>- Diuretika</li> <li>- Corticosteroide</li> <li>- Immunsuppressiva (z. B. Ciclosporin, Azathioprin)</li> <li>- 6-Mercaptopurin</li> <li>- Rifampicin</li> <li>- Griseofulvin</li> <li>- Ribavirin</li> <li>- Mesalazin</li> <li>- Thiouracil</li> <li>- Johanniskraut, Ginseng, Avocado in hohen Dosen</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>- einige Opioide (z. B. Tramadol)</li> <li>- bestimmte Tuberkulostatika (z. B. Isoniazid)</li> <li>- Grapefruit (Citrus paradisi), Goji-Beeren, Fischöl, Mango, Ginkgo, Boldo und Cranberries</li> </ul>	
---	--

**Tabelle 3: Wichtige klinisch relevante Wechselwirkungen** (15, 16, 18, 21, 22, 28)

Dosierung: VKA erfordern wegen ihrer engen therapeutischen Breite, dem unterschiedlichen Ansprechen der Patienten (z. B. Vitamin-K-Epoxid-Reduktase- und CYP2C9-Polymorphismen, patientenspezifische Faktoren), den zahlreichen Interaktionen und nicht zuletzt den unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten eine individuelle Dosierung unter regelmäßiger Überprüfung des INR-Werts. Vor dem Beginn der Behandlung mit VKA sollten der INR-Wert, die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)\* und die Thrombinzeit (TZ)\* zum Ausschluss eventuell verborgener Gerinnungsstörungen durchgeführt werden. Die Behandlung mit VKA wird initial zunächst überlappend mit einem parenteralen Antikoagulans (unfraktioniertes Heparin (UFH), niedermolekulares Heparin (NMH), Heparin i. v. oder Fondaparinux) begonnen. Die Gabe des rasch wirkenden parenteralen Antikoagulans überbrückt den erst später erfolgenden Wirkungseintritt der VKA (36 bis 72 h). Außerdem kompensiert es die vorübergehende Hyperkoagulabilität des Blutes in Folge des schnelleren Absinkens des inhibitorisch wirksamen Protein C und verhindert damit die Entstehung von Mikrothrombosen, die sich klinisch als Hautnekrosen präsentieren. Phenprocoumon wird meist mit einer höheren Initialdosis von 2 bis 3 Tabletten á 3 mg am 1. Behandlungstag und von 2 Tabletten á 3 mg am 2. Behandlungstag verordnet. Für Warfarin und Acenocoumarol wird empfohlen, die Therapie mit einer geringen schleichenden Anfangsdosis von ½ bis 1 Tablette á 5 mg Warfarin bzw. ½ bis 1 Tablette á 4 mg Acenocoumarol zu beginnen. Für die weitere Dosierung wird am 3. Behandlungstag der INR-Wert bestimmt, bei dem zwischen drei Reaktionstypen unterschieden wird: Bei INR-Wert unterhalb des therapeutischen Zielbereichs (Hyporeaktion) 1½ Tabletten, bei INR-Wert im therapeutischen Zielbereich (Normoreaktion) 1 Tablette und bei INR-Wert oberhalb des therapeutischen Zielbereichs (Hyperreaktion) mit INR > 3,5 ½ Tablette bzw. INR > 4,5 keine Tablette Phenprocoumon. Analog gilt dies auch für Warfarin und Acenocoumarol. Alle 1 bis 2 Tage wird der INR-Wert bestimmt bis er sicher im therapeutischen Bereich von INR 2 bis 3 liegt und dann das parenterale Antikoagulans abgesetzt. Die tägliche Erhaltungsdosis ist individuell sehr unterschiedlich und beträgt i. d. R. ½ bis 1½ Tabletten á 3 mg Phenprocoumon bzw. ½ bis 2 Tabletten á 5 mg Warfarin bzw. 1 bis 8 mg Acenocoumarol. Niedrige Erhaltungsdosen werden z. B. bei CYP2C9-Polymorphismen, Leberfunktionsstörungen, Herzinsuffizienz, Schilddrüsenüberfunktion, schlechtem

Allgemeinzustand, Alter > 60 Jahre, weiblichem Geschlecht und niedriger Vitamin-K-Zufuhr (nahrungsabhängig) benötigt, während hohe Erhaltungsdosen bei Polymorphismen der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase (lediglich VKORC1\*2 hat einen gegenteiligen Effekt), Schilddrüsenunterfunktion und hoher Vitamin-K-Zufuhr nötig sind. Bei stabilen Patientenverhältnissen wird der INR-Wert regelmäßig in einem längeren Intervall, mindestens jedoch alle 3 bis 4 Wochen, sowie häufiger bei einer Änderung der Begleitmedikation (Ansetzen, Dosisänderung, Absetzen) bestimmt (zahlreiche Arzneimittelinteraktionen), um ggf. eine Dosisanpassung vornehmen zu können. Grundsätzlich wird die Therapiedauer mit VKA vom individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnis, d. h. der Abwägung des Nutzens der Prävention einer Thromboembolie gegen das Blutungsrisiko, bestimmt. Bei venösen Thromboembolien ist eine Therapiedauer von mindestens 3 Monaten und länger bei persistierenden Risikofaktoren indiziert. Bei Vorhofflimmern und mechanischem Herzklappenersatz erfolgt eine Dauerbehandlung. Biologische Herzklappen werden nur 3 Monate lang antikoaguliert (16, 18, 21, 22, 24, 29).

\* **aktivierte partielle Thromboplastinzeit** (aPTT): globaler Gerinnungstest, bei dem die Zeitspanne nach der Zugabe eines negativ geladenen Oberflächenaktivators (Kaolin, Silikate, etc.), Phospholipiden (partielle Thromboplastine) und Calciumionen zum Citratplasma bis zur fassbaren Fibrinbildung in Sekunden gemessen. Die aPTT erfasst den intrinsischen Weg der Blutgerinnungskaskade beginnt mit der Kontaktaktivierung von Faktor XII durch obige Reaktion über Faktor XI, IX, X und Thrombin (IIa) inklusive positiver Rückkopplung über Faktor V und VIII bis zur Fibrinbildung. Die Aktivierung von Faktor VIII durch Thrombin bestimmt maßgeblich die Dauer der aPTT. In der Literatur werden PTT und aPTT meist synonym verwendet (30, 31).

\* **Thrombinzeit** (TZ): globaler Gerinnungstest, bei dem die Zeitspanne nach der Zugabe einer thrombinhaltigen Lösung zum Citratplasma bis zur fassbaren Fibrinbildung in Sekunden gemessen wird. Die Thrombinzeit erfasst ausschließlich die thrombinabhängige Bildung von Fibrin aus Fibrinogen und damit den letzten Teilschritt der gemeinsamen Endstrecke der Gerinnungskaskade unabhängig von vorausgehenden Reaktionen (30).

INR-Wert: Bei der International Normalized Ratio (INR-Wert) handelt es sich um eine Geräte- und Reagenzien-unabhängige Maßzahl (Verhältniszahl, Ratio) für die Funktionsfähigkeit des extrinsischen Systems der Blutgerinnung, die vom Quick-Test (Thromboplastinzeit (TPZ), Prothrombinzeit (PT)) abgeleitet wird. Der US-amerikanische Arzt und Chemiker Armand James Quick (1894-1978) (32) entwickelte 1935 eine Methode, bei dem Citratplasma mit Calciumionen und einem Gewebeextrakt (Thromboplastin), der reich an Gewebefaktor (Tissue Factor (TF)) und gerinnungsaktiven Phospholipiden ist, versetzt und die Zeit bis zur Thrombusbildung ermittelt wird. Der Quick-Test erfasst den extrinsischen Weg der Blutgerinnungskaskade ausgehend von der Aktivierung von Faktor VII durch obige Reaktion über Faktor Xa und Thrombin (Faktor IIa) bis hin zur Fibrinbildung. Da das extrinsische System und die gemeinsame Endstrecke vorwiegend von den Vitamin-K-abhängigen Faktoren II, VII und X bestimmt wird, eignet sich der Quick-Test als globaler, d. h. mehrere enzymatische Reaktionen umfassender Gerinnungstest für die Überwachung der antikoagulativen Therapie



mit VKA. Die Zeitspanne bis zur Gerinnelbildung kann in Sekunden (Thromboplastinzeit), als prozentuales Verhältnis zum Normgesunden (Quick-Wert) oder durch Potenzierung mit einem entsprechenden Korrekturfaktor (international sensivity index (ISI)) als standardisierte Verhältniszahl (Ratio) zum Normgesunden (INR-Wert) angegeben werden. Durch die verschiedenen Reagenzien (Thromboplastine) und die die Quick-Reaktion auswertenden Laborgeräte sind die Quick-Werte untereinander nicht vergleichbar und daher sollte der Angabe des Testmethode-unabhängigen INR-Werts der Vorzug gegeben werden. Als Faustregel gilt, je höher der INR-Wert und je niedriger der Quick-Wert, umso niedriger ist die Gerinnungsfähigkeit des Blutes. Im Zentrallabor der Universitätsmedizin in Mainz gilt ein INR-Wert von 1 bis 1,1 und ein Quick-Wert ab 70% als Normbereich (15, 20, 30, 31).

Einsatz als Rattenbekämpfungsmittel (Rodentizid): Seit 1948 wurden Warfarin-haltige Giftköder über Dekaden zur Bekämpfung von Nagetieren (engl. rodents, v. a. Ratten) eingesetzt, die nach Stunden bis Tagen an inneren Blutungen verendeten. Eine Mutation der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase machte die Ratten schließlich resistent gegenüber Warfarin. Aus diesem Grund wurden Derivate des Warfarins mittels Substitution von aromatischen Phenylringen (**Superwarfarine**) entwickelt, wie Difenacoumon und Brodifacoum, die mit hoher Affinität irreversibel an die Vitamin-K-Epoxid-Reduktase binden. Die antikoagulatorische Wirkung von Brodifacoum ist um etwa 100fach stärker als die von Warfarin. Superwarfarin-haltige Rattengifte sind freiverkäuflich und so kommt es regelmäßig zu akzidentellen oder suizidalen Vergiftungsfällen von Menschen und Tieren (17, 22, 33).

Überdosierung/Vergiftung: Eine Überdosierung mit VKA geht prinzipiell mit einem erhöhten Risiko für Blutungskomplikationen einher, deren Auftreten von der Höhe des INR-Werts abhängig ist und bei einem INR-Wert  $> 4,5$  exponentiell ansteigt. Die erforderlichen Maßnahmen nach der Aufnahme einer zu hohen Dosis VKA richten sich nach der eingenommenen Menge und den Symptomen: Das geringfügige Überschreiten des therapeutischen INR-Bereichs mit oder ohne leichte Blutungen (z. B. Epistaxis, isolierte kleine Hämatome, mikroskopische Hämaturie) erfordert eine vorübergehende Dosisreduktion (oder das Absetzen) und eine erneute INR-Messung nach 2 Tagen.

Bei der akuten Einnahme einer großen Dosis VKA stehen, wie grundsätzlich bei allen oralen Vergiftungen, zwei Therapiemaßnahmen zur Verfügung: Die Giftentfernung vor der Resorption (primäre Giftelimination) und nach erfolgter Resorption aus dem Blut (sekundäre Giftelimination). Bei einer akuten Intoxikation muss die Therapie mit VKA unverzüglich unterbrochen werden. Innerhalb der ersten 2 Stunden nach der Ingestion kann zur Verhinderung

einer Resorption Aktivkohle (Carbo medicinalis, Medizinalkohle) oral gegeben werden, die auf Grund ihrer sehr großen Oberfläche eine Vielzahl von Substanzen im Darm mit unterschiedlicher Affinität adsorbiert und damit deren Resorption verhindert. Die Magen-Darm-Passage sollte dann durch die Gabe eines Abführmittels (Laxans) beschleunigt werden (forcierte Diarrhö), wie z. B. Sorbit oder Glaubersalz. Die erforderliche Kohledosis richtet sich nach der eingenommen Giftmenge (Ratio 10-40:1) und dem Alter des Patienten: 25-100 g für Erwachsene (> 12 Jahre), 25-50 g für Kinder von 1-12 Jahren und 0,5-1 g pro kg Körpergewicht bei Kindern bis zu 1 Jahr. Durch Erbrechen besteht dabei allerdings die Gefahr einer Aspirationspneumonie, sodass die Anwendung nur bei wachen Patienten durchgeführt werden sollte. Die akute Einnahme einer großen Dosis VKA kann in seltenen Fällen in den ersten 24 h auf Grund ihrer kapillartoxischen Wirkung ein Hirnödem auslösen. Erst danach beginnt der INR-Wert zu steigen und mäßige bis schwere Blutungen können auftreten. Klinisch zeigt sich eine akute Überdosierung durch Blutungen (z. B. als Einblutungen an Stellen mechanischer Beanspruchung, spontane Haut- und Schleimhautblutungen, Blut im Urin und Stuhl), aber auch als unspezifische Kreislaufsymptome (Blutdruckabfall, Tachykardie, Schock) bis hin zu Verwirrheitszuständen und Bewusstlosigkeit (Hinweis auf intrakranielle Blutung). Treten Blutungen auf, so ist die Blutungsquelle ausfindig zu machen und je nach Schweregrad und Lokalisation sind blutstillende Maßnahmen, wie mechanische Kompression, Einsatz von Antifibrinolytika (z. B. Tranexamsäure), chirurgische Blutstillung, kreislaufstabilisierende Volumensubstitution und die Gabe von antagonistisierenden Wirkstoffen und Blutprodukten, zu ergreifen.

Nach der Resorption steht als Antidot **Vitamin K<sub>1</sub>** (Phytomenadion, Konaktion®) zur Verfügung. Bei mäßigen Blutungen werden 2 bis 5 mg Vitamin K<sub>1</sub> oral verabreicht. Nach ca. 4 bis 8 h beginnt der INR-Wert zu sinken und sofern dies nicht der Fall ist, kann die Vitamin-K<sub>1</sub>-Gabe wiederholt werden. Dabei ist eine zu hohe Vitamin-K-Substitution unbedingt zu vermeiden, um eine spätere Antikoagulation mit VKA nicht zu erschweren. Das substituierte Vitamin K<sub>1</sub> ermöglicht in der Leber die Synthese funktionstüchtiger Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X, sowie Protein C und S, die allerdings erst mit einer zeitlichen Verzögerung von bis zu 24 h die antikoagulatorische Wirkung der VKA aufheben.

Bei schweren und lebensbedrohlichen Blutungen (z. B. intrakranielle Blutung, massive gastrointestinale Blutung, Notoperationen) werden langsam (mindestens 30 sec wegen des Anaphylaxierisikos) i. v. 5 bis 10 mg Vitamin K<sub>1</sub> zusammen mit einer Infusion Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSB, engl. *Prothrombin Complex Concentrate (PCC)*) 25 bis 50 E/kg oder ggf. gefrorenem Frischplasma (GFP, engl. *Fresh Frozen Plasma (FFP)*) oder rekombinantem Faktor VIIa (rVIIa, NovoSeven®) zur sofortigen Aufhebung der

antikoagulatorischen Wirkung der VKA verabreicht. Der Vorzug ist dabei PPSB, einem Konzentrat aus den Faktoren II (Prothrombin), VII (Prokonvertin), X (Stuart-Power-Faktor) und IX (antihämophiler Faktor B), sowie Protein C und S, zu geben, da im Gegensatz zu GFP weder ein Volumenproblem noch eine mögliche Infektionsübertragungen zu befürchten ist.

Die Elimination der VKA kann durch die Gabe von Colestyramin 5mal täglich 4 g beschleunigt werden, da es den enterohepatischen Kreislauf derselben unterbricht, aber gleichzeitig auch die Aufnahme von Vitamin K<sub>1</sub> reduziert. Eine sekundäre Giftelimination mittel Hämodialyse ist wegen der hohen Plasmaeiweißbindung der VKA nicht möglich. Eine Hämo-perfusion, das effektivste extrakorporale Eliminationsverfahren, bei dem lipophile Giftstoffe an Aktivkohle oder Kunstharz adsorbiert werden, ist durchführbar.

In jedem Fall ist eine engmaschige Gerinnungsüberwachung (INR-Wert) indiziert. Wird die Therapie mit VKA komplett unterbrochen, sollte der Wiedereinstieg überlappend mit einem parenteralen Antikoagulans erfolgen (16, 18, 21–23, 34–39).

**2.3.2 Direkte orale Antikoagulantien** (DOAK, Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien (NOAK), früher neue orale Antikoagulantien) dient als Sammelbezeichnung für alle nach 2008 neu eingeführten oral verabreichbaren Antikoagulantien, die direkt, selektiv und reversibel den Gerinnungsfaktor IIa (Thrombin) bzw. Xa blockieren und so die Gerinnungsfähigkeit des Blutes rasch herabsetzen (18, 24, 40).

Nach dem gehemmten Gerinnungsfaktor wird eine Einteilung in zwei Gruppen vorgenommen:

- a) **direkte Thrombin-Inhibitoren** (DTI, direkte Thrombin-Antagonisten) führen unabhängig von Antithrombin zu einer Hemmung der Wirkung des Thrombins, wodurch in der Gerinnungskaskade die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin, sowie in der primären Hämostase indirekte die Thrombozytenaggregation vermindert wird (16, 20, 41).

Wirkstoff: Im März 2008 wurde mit **Dabigatran** (Pradaxa®) das erste direkte orale Antikoagulans zugelassen und bildet zurzeit den einzigen Vertreter der Gruppe der direkten Thrombin-Inhibitoren auf dem Markt (18).

Pharmakodynamik: Die Vitamin-K-abhängige Serinprotease Thrombin bildet das zentrale Enzym der Gerinnungskaskade: Es katalysiert die Spaltung von Fibrinogen zu Fibrin, das anschließend zu einem Netzwerk polymerisiert und so den Thrombus stabilisiert. Daneben fungiert Thrombin als Aktivator bei der Thrombozytenaggregation, verstärkt über eine positive Rückkopplung via Faktoren V und VIII die Gerinnungskaskade und bewirkt gleichzeitig eine lokale Begrenzung der Blutgerinnung über die Aktivierung des inhibitorisch wirksamen Proteins C in Kombination mit Protein

S (hemmen Faktor Va und VIIIa). Dabigatran konkurriert wegen seiner strukturellen Ähnlichkeit direkt mit den Substraten des Thrombins, ohne Beteiligung von Antithrombin, um dessen aktives Zentrum und bewirkt so eine kompetitive Hemmung des freien und fibringebundenen Thrombins. Hierdurch wird die Bildung von Fibrin in der Blutgerinnung, aber auch die Aggregation der Thrombozyten reduziert und somit eine verminderte Gerinnungsfähigkeit des Blutes erreicht (18, 24, 41, 42).

Pharmakokinetik: Dabigatran ist ein zwitterionisches, hydrophiles Molekül, dessen fehlende Fettlöslichkeit eine Resorption im Gastrointestinaltrakt verhindert. Daher wird es als doppelt pharmakologisch inaktive Vorstufe (doppeltes Prodrug) oral verabreicht: Durch zweifache Veresterung entsteht das ungeladene Dabigatranetexilat (DE), das in Form des Salzes der Methansulfonsäure, dem Dabigatranetexilatmesilat (DEM), in den Hartkapseln enthalten ist. Da Dabigatranetexilatmesilat nur im sauren Milieu fettlöslich ist, wird es auf Weinsäurepellets aufgezogen, die für den entsprechend niedrigen lokalen pH-Wert bei der Resorption im Gastrointestinaltrakt sorgen. Im Plasma und in der Leber wird Dabigatranetexilatmesilat anschließend rasch und vollständig durch Esterasen in das pharmakologisch wirksame Dabigatran hydrolytisch gespalten. Die maximale Plasmakonzentration wird nach 0,5 bis 2 h erreicht. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt dabei aber nur 6,5%. Etwa 35% des resorbierten Dabigatrans wird an Plasmaproteine gebunden und etwa 20% wird zu ebenfalls pharmakologisch aktiven Acylglucuroniden konjugiert. Die Elimination des wasserlöslichen Dabigatrans erfolgt überwiegend in unveränderter Form über die Nieren (85%) und in geringem Maße über den Darm. Die terminale Halbwertszeit beträgt 12 bis 14 h (16, 18, 41).

- b) direkte Faktor-Xa-Inhibitoren** (DXI, direkte Faktor-Xa-Antagonisten) bewirken über eine Hemmung von Faktor Xa die Blockade der gemeinsamen Endstrecke der Gerinnungskaskade, wodurch sich die Bildung von Thrombin vermindert (16, 40).

Wirkstoffe: Mit **Rivaroxaban** (Xarelto®) wurde im September 2008 der erste Faktor-X-Antagonist auf den Markt gebracht, gefolgt von **Apixaban** (Eliquis®) 2011 und **Edoxaban** (Lixiana®) 2015 (18, 40, 42).

Pharmakodynamik: Die Aktivierung der Vitamin-K-abhängigen Serinprotease Faktor X bildet die gemeinsame Endstrecke des extrinsischen und intrinsischen Weges der Gerinnungskaskade. Der über Calcium-Ionen an Phospholipide gebundene Faktor Xa spaltet zusammen mit dem Kofaktor Faktor Va (Prothrombinase-Komplex) Prothrombin zum aktiven Thrombin. Wegen ihrer strukturellen Ähnlichkeit konkurrieren die Faktor-Xa-Inhibitoren direkt, ohne Beteiligung von Antithrombin, mit Prothrombin um das

aktive Zentrum von freiem und komplexgebundenem Faktor Xa und reduzieren so die Bildung von Thrombin mittels kompetitiver Hemmung. Über die verminderte Thrombin-Bildung wird indirekt auch die Thrombozytenaggregation herabgesetzt (16, 18, 41, 43–45).

Pharmakokinetik: Nach oraler Verabreichung werden die ungeladenen und lipophilen Faktor-Xa-Antagonisten Rivaroxaban und Apixaban, sowie Edoxaban als Tosilat (Salzes der Toluolsulfonsäure), schnell im Gastrointestinaltrakt resorbiert (18, 43).

**Rivaroxaban** wird nahezu vollständig ins Blut aufgenommen (orale Bioverfügbarkeit 80-100%) und liegt dort größtenteils an Plasmaeiweiße gebunden vor (Plasmaeiweißbindung 92-95%). Nach 2 bis 4 h erreicht Rivaroxaban seine maximale Plasmakonzentration. In der Leber werden  $\frac{2}{3}$  des Rivaroxabans vom Cytochrom-P<sub>450</sub>-System mittels Oxidation und Hydrolyse einer Biotransformation in inaktive Metabolite unterzogen, die hälftig über den Urin und die Fäzes ausgeschieden werden. Die übrigen  $\frac{1}{3}$  des Rivaroxabans werden unverändert über den Urin eliminiert, d. h. in der Summe wird Rivaroxaban zu  $\frac{2}{3}$  renal und zu  $\frac{1}{3}$  über die Fäzes ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit von Rivaroxaban beträgt bei Jüngeren 5 bis 9 h und bei Älteren etwa 11 bis 13 h (16, 18, 44).

**Apixaban** wird nur zur Hälfte resorbiert (orale Bioverfügbarkeit ca. 50%) und ebenfalls hauptsächlich an Plasmaproteine gebunden (Plasmaeiweißbindung 87%). Nach 3 bis 4 h erreicht Apixaban seine maximale Plasmakonzentration. 27% des Apixabans werden größtenteils unverändert mit dem Urin ausgeschieden. 25% des Apixaban werden in der Leber vom Cytochrom-P<sub>450</sub>-System inaktiviert (O-Demethylierung und Hydroxylierung) und ein Großteil der Metabolite mit den Fäzes und in geringerem Maße renal eliminiert. Der restliche Teil wird via Galle und direkte intestinale Ausscheidung eliminiert, sodass in der Summe etwa  $\frac{3}{4}$  mit den Fäzes ausgeschieden werden. Die terminale Halbwertszeit von Apixaban beträgt etwa 12 h (16, 18, 45).

**Edoxaban** wird mehrheitlich ins Blut aufgenommen (orale Bioverfügbarkeit 62%). Es liegt nur etwa zur Hälfte an Plasmaeiweiße gebunden vor (Plasmaeiweißbindung 55%). Schon 1 bis 2 h nach der oralen Einnahme wird die maximale Plasmakonzentration erreicht. Edoxaban wird zu großen Teilen in der Leber über das Cytochrom-P<sub>450</sub>-System metabolisiert (Hydrolyse, Konjugation oder Oxidation). Neben inaktiven Metaboliten entstehen dabei auch drei verschiedene aktive Metabolite, die aber nur einen Anteil von etwa 15% der Muttersubstanz erreichen. Die inaktiven Metabolite werden über die Fäzes ausgeschieden. 50% des Edoxaban werden weitgehend unverändert über die Nieren eliminiert. Die terminale Halbwertszeit von Edoxaban beträgt 10 bis 14 h (16, 43).

Indikation: Die DOAK werden zur kurz- bis langfristigen Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Erkrankungen eingesetzt und weisen ein weitgehend ähnliches Indikationsgebiet wie die VKA auf.

Die Zulassungen aller vier DOAK bei Erwachsenen umfassen die Schlaganfall- und systemische Embolie-Prophylaxe bei nicht valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) mit einem oder mehreren Risikofaktoren\*<sup>1</sup>, die Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) nach elektivem Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen (Edoxaban ist in Deutschland hierfür nicht zugelassen, Stand Sept. 2019), die Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) und die Rezidivprophylaxe von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE). Zur Thromboseprophylaxe bei mechanischem oder biologischem Herzklappenersatz besteht allerdings keine Zulassung der DOAK. Zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern liegen aktuell (Stand Sept. 2019) keine publizierten Daten vor (41, 43–53).

Rivaroxaban kann in niedriger Dosierung außerdem in Kombination mit den Thrombozytenfunktionshemmern Acetylsalicylsäure, Clopidogrel oder Ticlopidin auch zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei einem akuten Koronarsyndrom (ACS), bei koronarer Herzerkrankung (KHK) oder bei symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankung (pAVK) verordnet werden (48).

\*<sup>1</sup> z. B. kongestive Herzinsuffizienz, vorausgegangener Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacke (TIA), Alter  $\geq 75$  Jahre, Herzinsuffizienz (NYHA Klasse  $\geq$  II), Diabetes mellitus oder arterielle Hypertonie

Kontraindikation: Wie alle Arzneimittel dürfen die DOAK nicht bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder gegen einen seiner Hilfsstoffe eingenommen werden. Spezifische Gegenanzeigen sind akute klinisch relevante Blutungen, Lebererkrankungen mit erhöhtem Blutungsrisiko, andere Risikofaktoren für schwere Blutungen\*<sup>2</sup> und die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulantien (Ausnahme: Umstellung des Antikoagulans, unfraktionierte Heparintherapie zum Erhalt der Durchgängigkeit von zentralvenösen oder arteriellen Kathetern). Wegen der fehlenden Datenlage und möglicher toxischer Effekte dürfen die DOAK in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden (23, 41, 43–45).

Dabigatran darf wegen seiner hohen renalen Elimination nicht bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) und auch nicht zusammen mit den starken P-Glykoproteinhemmern Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol und Dronedaron eingenommen werden, da sonst eine Akkumulation des Wirkstoffs mit hoher Blutungsneigung droht (41).

Die Einnahme von Edoxaban ist wegen der hohen Blutungsgefahr zudem bei nicht eingestellter schwerer arterieller Hypertonie kontraindiziert (43), die bei allen DOAK auch als Risikofaktor für Blutungen gilt (41, 44, 45).

Niedrig dosiertes Rivaroxaban in Kombination mit Thrombozytenfunktionshemmern zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse darf nicht bei einem akuten oder unlängst erfolgten Schlaganfall oder einer transitorisch ischämischen Attacke (TIA) verordnet werden (48).

\*<sup>2</sup> akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, intrakranielle Blutungen oder Hirn- und Rückenmarksverletzungen, Ösophagusvarizen, Zustand nach kürzlich erfolgtem chirurgischen Eingriff an Gehirn, Rückenmark oder Auge, maligne Neoplasie mit hohem Blutungsrisiko, Aneurysmen oder Gefäßanomalien (v. a. Gehirn und Rückenmark)

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW): Die häufigsten Nebenwirkungen bei der Einnahme von DOAK sind Blutungen, posthämorrhagische Anämien, juckende Hautausschläge und anormale Leberparameter. Blutungen können grundsätzlich in allen Organen und Geweben auftreten und unterscheiden sich nach Lokalisation und Schwere. Besonders häufig kommen Blutungen aus der Nase (Epistaxis), dem Mundraum (Zahnfleisch), dem Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt (inklusive Hämaturie), sowie Hautblutungen und Hämatome vor. Gelegentlich bis selten treten auch ein blutiger Auswurf beim Husten (Hämoptyse), Muskel- und Gelenkeinblutungen und intra- und postoperative Blutungen auf. Schwere Blutungskomplikationen, wie Augeneinblutungen und potentiell lebensgefährliche Blutungen im Gehirn (intrakranielle Blutungen) und im Retroperitonealraum kommen gelegentlich bis selten vor. Warnzeichen von Blutungen können unspezifische Symptome des Kreislaufsystems, wie Schwächegefühl, Blässe, Schwindel, Kopfschmerzen, niedriger Blutdruck, hohe Herzfrequenz oder eine unerklärliche lokale Schwellung, Atemnot oder Schock sein. Das Vorliegen einer Thrombozytopenie oder eines erniedrigten Hämoglobin- oder Hämatokritwerts (Anämie) deutet auf eine zurückliegende okkulte Blutung hin.

Wie bei allen Arzneimitteln können auch hier Überempfindlichkeiten und allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock beobachtet werden. Meist sind es aber nur milde Symptome, wie juckender Hautausschläge, Hautrötungen und Urtikaria.

Häufig treten zudem unspezifische Nebenwirkungen in Form von Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen u. a. auf (23, 41, 43–45).

Wechselwirkungen (Interaktionen): Wegen ihrer größeren therapeutischen Breite im Vergleich zu den VKA bestehen bei den DOAK weniger klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen (18).

Auf der pharmakodynamischen Ebene interagieren die DOAK mit Thrombozytenfunktionshemmern (Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, u. a.), anderen Antikoagulantien (VKA, Heparine, usw.) und Fibrinolytika, die die Gerinnungsfähigkeit des Blutes zusätzlich herabsetzen und dadurch das Blutungsrisiko erhöhen. Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI) vermindern die Thrombozytenfunktion, wodurch ebenfalls die Blutungsgefahr steigt (41, 43–45).

Auf der pharmakokinetischen Ebene kann es zu Wechselwirkungen mit Arzneistoffen kommen, die von denselben Isoenzymen metabolisiert oder mittels der gleichen Transporter eliminiert werden. In unterschiedlichem Umfang werden die Faktor-Xa-Antagonisten durch das Isoenzym CYP3A4 des Cytochrom-P<sub>450</sub>-Komplexes durch Hydroxylierung metabolisiert. Die Elimination der DOAK erfolgt in unterschiedlichem Ausmaß durch einen membranständigen Efflux-Transporter, das P-Glykoprotein (P-gp), durch dessen aktiven Transport sie über Urin und Fäzes ausgeschieden werden. Starke CYP3A4-Induktoren, die gleichzeitig auch die Aktivität von P-Glykoproteinen steigern, wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), beschleunigen die Metabolisierung der Faktor-Xa-Antagonisten und die Elimination aller DOAK, wodurch ihr Plasmaspiegel sinkt und das Thromboserisiko steigt. Den gegenteiligen Effekt haben CYP3A4-Inhibitoren und P-Glykoprotein-Hemmer, wie Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol), Makrolid-Antibiotika (z. B. Erythromycin, Clarithromycin), HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir), einige Antiarrhythmika (Verapamil, Amiodaron, Dronedaron, Chinidin, Diltiazem) und bestimmte Immunsuppressiva (Tacrolimus, Ciclosporin). Für Substrate von CYP3A4- oder P-Glykoprotein (z. B. Midazolam, Digoxin, Atorvastin) liegen zurzeit keine klinisch relevanten Interaktionen vor. Bei einer Komedikation mit stark wechselwirkenden Arzneimitteln ist eine engmaschige klinische Überwachung angeraten (27, 41, 43–45).

Die pH-Wert-abhängige Resorption von Dabigatran wird hingegen von Arzneimitteln zur Verminderung der Magensäureproduktion, wie Protonenpumpen-Inhibitoren (z. B. Pantoprazol) und H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Ranitidin), in nicht klinisch relevantem Ausmaß reduziert (41).

Dosierung: Die DOAK werden im Gegensatz zu den VKA in definierten Standarddosen eingenommen, die nur beim Vorliegen entsprechender wirkstoffspezifischer Akkumulationsrisiken (z. B. Niereninsuffizienz, Alter, stark interagierender Komedikation) reduziert werden müssen. Grundsätzlich sollte vor dem Beginn und bei einer vermuteten



Veränderung während der Behandlung die Kreatinin-Clearance (CrCl) bestimmt werden, um eine ausreichende Elimination über die Nieren sicherzustellen. Bei den Faktor-Xa-Antagonisten sollten auch die Leberwerte im Vorfeld bestimmt werden, um eine ausreichende Elimination zu gewährleisten. Die folgende Tabelle gibt die vom Hersteller empfohlenen, täglichen Standarddosen und eingeklammert evtl. reduzierte Dosen bei den entsprechenden Indikationen an (41, 43–47, 49–53):

	<b>VTE-Prophylaxe bei nicht valvulärem Vorhofflimmern</b>	<b>VTE-Prophylaxe nach elektiver Hüft- oder Kniegelenkersatz-OP</b>	<b>Behandlung und Rezidivprophylaxe von TVT und LE</b>
<b>Dabigatran</b> (Pradaxa®)	2 x 150 mg (2 x 110 mg)* <sup>1</sup>	postoperativ einmalig 1 x 110 mg (1 x 75 mg)* <sup>2</sup> , dann Erhaltungsdosis 2 x 110 mg (2 x 75 mg)* <sup>2</sup> für 10 (Knie) bzw. 28-35 Tage (Hüfte)	initial $\geq$ 5 Tage parenterales Antikoagulans, dann 2 x 150 mg (2 x 110 mg)* <sup>1</sup>
<b>Rivaroxaban</b> (Xarelto®)	1 x 20 mg (1 x 15 mg)* <sup>3</sup>	postoperativ 1 x 10 mg individuell für bis zu 14 (Knie) bzw. bis zu 35 Tagen (Hüfte)	initiale 3 Wochen 2 x 15 mg, dann 1 x 20 mg (1 x 15 mg)* <sup>3</sup> , nach 6 Monaten 1 x 10 mg bzw. 1 x 20 mg* <sup>4</sup>
<b>Apixaban</b> (Eliquis®)	2 x 5 mg (2 x 2,5 mg)* <sup>5</sup>	postoperativ 2 x 2,5 mg für 10-14 (Knie) bzw. 32-38 Tage (Hüfte)	initiale Woche 2 x 10 mg, dann 2 x 5 mg, nach 6 Monaten 2 x 2,5 mg
<b>Edoxaban</b> (Lixiana®)	1 x 60 mg (1 x 30 mg)* <sup>6</sup>	in Deutschland hierfür <u>nicht</u> zugelassen, Stand Sept. 2019	initiale $\geq$ 5 Tage parenterales Antikoagulans, dann 1 x 60 mg (1 x 30 mg)* <sup>6</sup>

**Tabelle 4: Dosierschema der DOAK (41, 43–53)**

\*<sup>1</sup> Dosisreduktion von Dabigatran bei Alter  $\geq$  80 Jahren oder Komedikation Verapamil empfohlen und bei Alter 75 bis 80 Jahren, mäßiger Niereninsuffizienz (CrCl 30-50 ml/min), Erkrankungen mit niedrigem Magen-pH-Wert (Gastritis, Ösophagitis, gastroösophagealem Reflux) oder sonstig erhöhtem Blutungsrisiko Dosisverminderung erwägen

\*<sup>2</sup> Dosisreduktion von Dabigatran bei Alter > 75 Jahren, mäßiger Niereninsuffizienz (CrCl 30-50 ml/min) oder Komedikation mit bestimmten Antiarrhythmika (Verapamil, Amiodaron, Chinidin)

\*<sup>3</sup> Dosisreduktion von Rivaroxaban bei mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz (CrCl 15-49 ml/min) bei Vorhofflimmern empfohlen und bei TVT und LE erwägen

\*<sup>4</sup> Keine Dosisreduktion von Rivaroxaban bei komplizierten Komorbiditäten oder bei rezidivierender TVT oder LE unter Prophylaxe der 20 mg-Dosis erwägen

\*<sup>5</sup> Dosisreduktion von Apixaban beim Vorliegen von mindestens zwei Kriterien (Alter  $\geq$  80 Jahre, Körpergewicht  $\leq$  60 kg oder Serum-Kreatinin  $\geq$  1,5 mg/dl (133  $\mu$ mol/l) oder bei schwerer Niereninsuffizienz (CrCl 15-29 ml/min) empfohlen

\*<sup>6</sup> Dosisreduktion von Edoxaban bei mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz (CrCl 15-50 ml/min), Körpergewicht  $\leq$  60 kg oder bestimmten Komedikation Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol empfohlen

Zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS), bei koronarer Herzerkrankung (KHK) oder bei symptomatischer peripherer arterieller

Verschlusserkrankung (pAVK) wird Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich in Kombination mit der üblichen Tagesdosis Acetylsalicylsäure, Clopidogrel oder Ticlopidin verordnet (48).

Die Schlaganfallprophylaxe bei nicht valvulärem Vorhofflimmern erfolgt dauerhaft. Die Behandlung und Rezidivprophylaxe von TVT und LE richtet sich nach einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung: kurze Therapiedauer (mindestens drei Monate) bei transienten Risikofaktoren (z. B. vorausgegangene Operation, Trauma, Immobilisierung) oder lange Therapiedauer bei persistierenden Risikofaktoren oder idiopathischer TVT bzw. LE (41, 43–45).

Die Anwendung von Faktor-Xa-Antagonisten wird bei terminaler Niereninsuffizienz (CrCl < 15 ml/min), Dialyse-pflichtigen Personen oder schwerer Leberfunktionsstörung wegen der Gefahr einer Wirkstoff-Akkumulation mit hohem Blutungsrisiko nicht empfohlen (43–45). Für Dabigatran liegt ohnehin bei einer schweren Niereninsuffizienz (CrCl < 30 ml/min) eine Kontraindikation vor (41).

Veränderung globaler Gerinnungstests: Für die DOAK gibt es keinen spezifischen Gerinnungstest zur Überwachung der Therapie, wie den INR-Wert bei den VKA. Werden trotzdem globale Gerinnungstests bestimmt, treten je nach Test entweder keine Änderungen oder charakteristische Veränderungen mit mäßigen (erhöht bzw. erniedrigt) oder starken Abweichungen (stark erhöht bzw. erniedrigt) auf (41, 44, 54, 55):

<b>Gerinnungstests</b>	<b>Dabigatran</b>	<b>Rivaroxaban</b>	<b>Apixaban</b>	<b>Edoxaban</b>
INR	stark erhöht	stark erhöht	erhöht	erhöht
Quick-Wert	stark erniedrigt	stark erniedrigt	erniedrigt	erniedrigt
aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)	stark erhöht	stark erhöht	erhöht	erhöht
Thrombinzeit (TZ)	stark erhöht	keine	keine	keine
Ecarin-Clotting-Time (ECT)	stark erhöht	keine	keine	keine
Anti-Faktor-Xa-Aktivität (aXa)	keine	stark erhöht	stark erhöht	stark erhöht

**Tabelle 5: Veränderung globaler Gerinnungstests durch DOAK bei maximaler Plasmakonzentration (41, 44, 54, 55)**

Überdosierung/Vergiftung: Die Einnahme einer zu hohen Dosis von DOAK geht, mit Ausnahme von Rivaroxaban, grundsätzlich mit einem erhöhten Blutungsrisiko einher. Zur Abschätzung des Blutungsrisikos kann bei Dabigatran die Bestimmung der Thrombinzeit erwogen werden. Rivaroxaban weist bei Dosen  $\geq 50$  mg eine eingeschränkte Resorption auf, sodass ein Wirkungsmaximum ohne weiteren Anstieg der Plasmakonzentration entsteht. Um die Resorption zu vermindern kann in der Frühphase der Überdosierung eine orale Gabe von Aktivkohle, entspricht wie bei den VKA beschrieben, vorgenommen werden. Bei Dabigatran

ist wegen seiner überwiegend renalen Elimination auf eine ausreichende Diurese zu achten, deren medikamentöse Forcierung zu erwägen ist.

Bei einer Blutungskomplikation sollte die weitere Einnahme von DOAK verschoben oder ganz abgebrochen und die Blutungsquelle eruiert werden. Die notwendigen blutstillenden Maßnahmen richten sich nach dem Schweregrad und der Lokalisation der Blutung, die von mechanischer Kompression, Einsatz von Tranexamsäure, chirurgischer Blutstillung über kreislaufstabilisierender Volumensubstitution bis hin zur Substitution mit Blutprodukten (gefrorenes Frischplasma, Thrombozyten- oder Erythrozytenkonzentrat).

Bei lebensbedrohlichen und nicht beherrschbaren Blutungen kann zudem über die Gabe von Gerinnungsfaktorenkonzentraten (Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSB) oder rekombinanter Faktor VIIa) oder eines entsprechenden Antidots eine zügige Normalisierung der Gerinnungsfunktion erreicht werden. Bei solchen Blutungen sollte konsiliarisch ein Hämostaseologe hinzugezogen werden. Wegen seiner niedrigen Plasmaeiweißbindung ist Dabigatran dialysabel, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban hingegen kaum oder gar nicht. Dabigatran kann außerdem mittels Hämoperfusion sekundär entfernt werden. Die Gabe von Vitamin K (wie bei einer Überdosierung mit VKA) oder Protaminsulfat (wie bei einer mit Heparinen) beeinflusst die antikogulatorische Wirkung der DOAK hingegen nicht (10, 18, 39, 41, 43–45, 56).

Für den Thrombin-Antagonisten Dabigatran steht mit **Idarucizumab** (Praxbind®) ein humanisiertes Fab-Antikörperfragment als Antidot zur Verfügung, das nach intravenöser Injektion hochaffin an Dabigatran bindet, dieses inaktiviert und so dessen antikoagulatorische Wirkung rasch aufhebt. Idarucizumab wird nach seinem proteolytischen Abbau renal eliminiert und weist eine Halbwertszeit von 10 h auf (16, 24, 41).

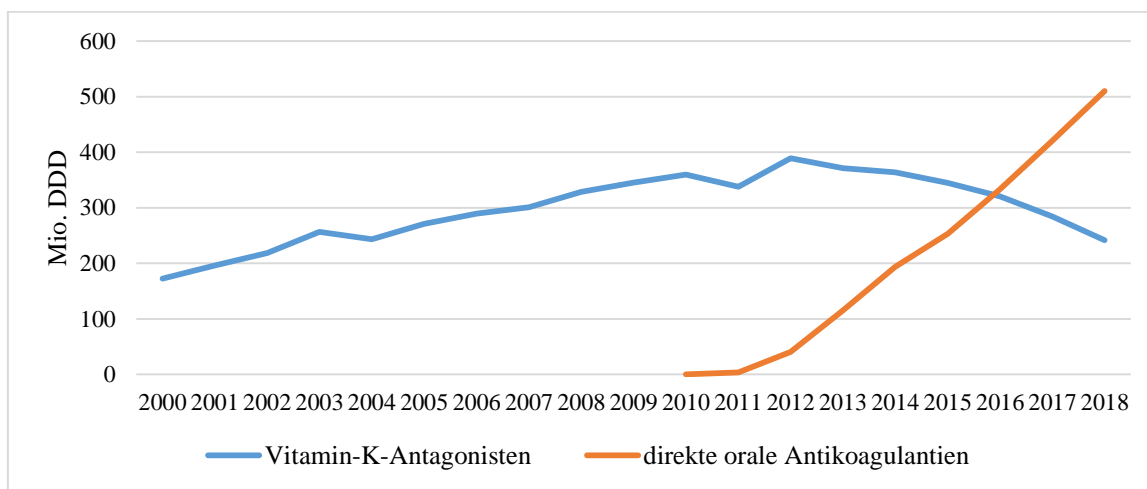
Für die Faktor-Xa-Antagonisten Rivaroxaban und Apixaban, nicht aber für Edoxaban, ist im Frühjahr 2019 **Andexanet alfa** (Ondexxya®) als Antidot zugelassen worden. Bei Andexanet alfa handelt es sich um eine rekombinante modifizierte Form des humanen Faktor-Xa-Proteins ohne enzymatische Wirkung, das nach intravenöser Injektion Rivaroxaban und Apixaban im Blut bindet und so sehr rasch dessen antikoagulatorische Wirkung aufhebt. Andexanet alfa wird wahrscheinlich nach dem proteolytischen Abbau im Plasma vorwiegend über die Fäzes eliminiert und weist eine Halbwertszeit von nur 1 h auf (57).

**2.3.3 Andere Antikoagulantien** zur parenteralen Verabreichung, wie unfractionierte (UFH) und niedermolekulare Heparine (NMH), Heparinoide (Danaparoid), Pentaccharide (Fondaparinux) und Hirudin-Derivate (Lepirudin, Bivalirudin, Argatroban) werden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt (18).

## 2.4 Verordnungspraxis

Jährlich wertet das Wissenschaftliche Institut der AOK (WiDO) die Arzneimittelrezepte der gesetzlich Krankenversicherten (Kassenrezepte) in Deutschland aus und bildet aus den so gewonnenen Verordnungsdaten den GKV-Arzneimittelindex. Ergänzt durch wissenschaftliche Analysen werden die Verschreibungsdaten der 3000 meistverordneten Arzneimittel mit einem Marktanteil von 98% seit 1985 per annum im Arzneiverordnungs-Report (AVR) veröffentlicht (58, 59): 2018 belegte die Gruppe der Antithrombotika mit einem Gesamtumsatzvolumen von ca. 2,3 Mrd. € im Ranking der umsatzstärksten Arzneimittelgruppen der gesetzlichen Krankenkassen Rang 4, nach den Onkologika, Immunsuppressiva und Antidiabetika (60).

Betrachtet man die jährlichen Verordnungszahlen von oralen Antikoagulantien im Zeitraum von 2000 bis 2018 (Abbildung 1), so zeigt sich ein steter Anstieg der Verschreibungszahlen der VKA bis zu ihrem Höchststand im Jahr 2012. Nach der schrittweisen Markteinführung ab 2008 legten die Verschreibungsmengen von DOAK seit 2011 steil zu und überholten 2016 schließlich die der VKA. Parallel zu dieser Entwicklung sank der Absatz von VKA ab 2012 kontinuierlich und 2018 wurden im gesetzlichen Krankenversicherungssystem etwa doppelt so viele mittlere Tagesdosen an DOAKs, verglichen mit VKA, verordnet.

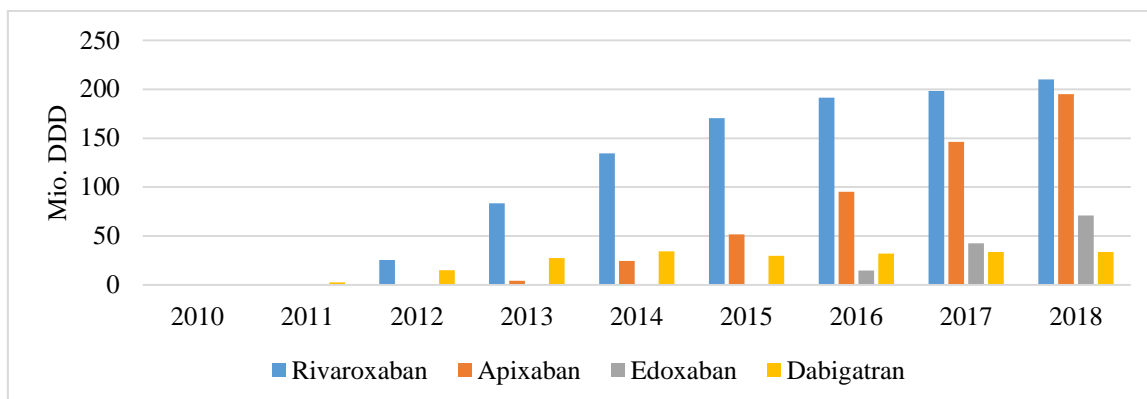


**Abbildung 1: Verordnungszahlen der oralen Antikoagulantien**

Jährliche Gesamtverordnung von VKA und DOAK (in Mio. mittleren Tagesdosen DDD) in den Jahren 2000-2018 zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen (6, 40, 61–77)

Schlüsselt man die Verschreibungszahlen der DOAK im Zeitraum von 2010 bis 2018 nach den Wirkstoffen auf (Abbildung 2), so dominiert zunächst Rivaroxaban mit einem deutlichen Anstieg der Verordnungsmenge, deren Zuwachs aber ab 2016 zu stagnieren beginnt. Mit zeitlicher Verzögerung steigt die verschriebene Menge Apixaban ebenfalls deutlich an und liegt 2018 fast gleichauf mit Rivaroxaban. Die Verordnung von Dabigatran stabilisiert seit 2013 auf vergleichsweise niedrigem Niveau. Die Verschreibung von Edoxaban legt seit 2015 deutlich zu

und überholt die von Dabigatran seit 2017. Aktuell (2018) stellen Rivaroxaban und Apixaban mit einem Marktanteil von ca. 80% die hauptsächlich eingesetzten Wirkstoffe in der Gruppe der DOAK dar.



### Abbildung 2: Verordnungszahlen der verschiedenen DOAK

Jährliche Gesamtverordnung von DOAK nach den einzelnen Wirkstoffen aufgeschlüsselt (in Mio. mittlerer Tagesdosen DDD) in den Jahren 2010-2018 zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen (6, 40, 61–77)

## 2.5 Übersicht über die aktuelle Studienlage zu Expositionen und Überdosierungen

### 2.5.1 Conway et al.: Evaluation of Dabigatran Exposures Reported to Poison Control Centers

Wissenschaftler der Universität von Oklahoma und des lokalen GIZ haben 2014 in den *Annals of Pharmacotherapy* eine retrospektive Datenanalyse zu den klinischen Effekten und der Therapie von Expositionen mit dem direkten Thrombininhibitor Dabigatran publiziert.

Dazu wurden alle humanen Monoexpositionen mit Dabigatran im 2 $\frac{1}{3}$ -jährigen Untersuchungszeitraum (01.10.2010 bis 31.12.2012), beginnend mit der US-Erstzulassung, aus der nationalen Datenbank aller 57 US-amerikanischen Giftinformationszentren ausgewertet. Die aufgestellten Kriterien wurden von 802 Patientenfällen von Dabigatran-Expositionen erfüllt, darunter befanden sich 733 Erwachsene (91%) und 69 Kinder (9%). 517 Menschen hatten ein Alter  $\geq$  65 Jahre (64%). Die häufigsten Expositionstypen waren akut (43%) und akut auf chronisch (46%), seltener chronisch (11%). Ursächlich für die Exposition mit Dabigatran waren überwiegend ein unbeabsichtigter Therapiefehler (70,6%), d. h. eine Abweichung vom exakten Therapieregime (z. B. unbeabsichtigte Doppeleinnahme), eine falsche Dosis, eine Verabreichung an die falsche Person oder des falschen Medikaments; mitunter auch eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (13,4%), akzidentelle (13,4%), vorsätzliche/suizidale (1,3%) oder unbekannte Ursache (1,3%). Die eingenommene Dosis bei Erwachsenen lag, sofern bekannt, im Durchschnitt bei 288 mg (Maximaldosis 7875 mg). Als klinische Symptome wurden v. a. Blutungen (4,7%) unterschiedlicher Lokalisationen (nasale, subkonjunktivale,

pulmonale, dermale, gingivale oder vaginale Blutungen), eine verlängerte Prothrombinzeit (4,4%), andere Gerinnungsstörungen (2,6%, davon 29% verlängerte aPTT), Hypotonie (2%), Bluterbrechen (2%), eingeschränkte Nierenfunktion oder Anstieg des Serumkreatinins (1,9%) und rektale Blutungen oder Teerstuhl (1,7%) an die Giftinformationszentren gemeldet. Die Behandlung wurde mehrheitlich zuhause (72%) und in geringerem Maße in Gesundheitseinrichtungen (26%) durchgeführt (2% unbekannt). Sie bestand in der Verabreichung von Blut- und Gerinnungsprodukten (6,7%), wie gefrorenem Frischplasma, Erythrozytenkonzentrat, Vollblut, aktiviertem Faktor VII, Faktor IX, Kryopräzipitat und aktiviertem Prothrombinkomplex-Konzentrat (FEIBA®) (78), sowie Aktivkohle (1,9%), Hämodialyse (1,9%), Substitution von Vitamin K<sub>1</sub> (1,5%) und Brechmitteln (Emetika) (1,4%). Von den 802 Patienten zeigten 33 potentiell toxische (4%), aber nicht weiter verfolgte, 50 moderate (6,2%), 23 schwerwiegende Verläufe (2,9%) und 13 Patienten (1,6%) verstarben. Von den Verstorbenen wiesen 6 einen dokumentierten Anstieg des Serum-Kreatinins oder eine eingeschränkte Nierenfunktion auf, von denen wiederum 4 die tägliche Standardtagesdosis von 2 x 150 mg Dabigatran eingenommen hatten. Schwere Verläufe und Todesfälle traten gehäuft bei Patienten mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Alter  $\geq$  65 Jahren, Behandlung mit Blut- oder Gerinnungsprodukten und Hämodialyse und eingeschränkter Nierenfunktion oder Anstieg des Serumkreatinins auf.

69 Expositionen betrafen Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre), größtenteils unter 3-Jährige (93%), hatten meist eine akzidentelle Ursache und die eingenommene Dosis reichte von einer reinen Kostprobe bis zu 1650 mg (entsprechend 127 mg/kg). In nur 41 Fällen ist der Verlauf bekannt und blieb überwiegenden symptomlos (35 Fälle) oder es traten geringe (3 Fälle) bis moderate Effekte (3 Fälle), aber keine schweren Verläufe auf. Die moderaten Fälle entwickelten Blutgerinnungsstörungen und zwei Patienten wurde Aktivkohle substituiert.

Schlussendlich sind schwere Verläufe nach Dabigatran-Expositionen selten (etwa 5% aller Patientenfälle). Prädisponierend dafür waren unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Alter  $\geq$  65 Jahren, Behandlung mit Blut- oder Gerinnungsprodukten und Hämodialyse und eingeschränkte Nierenfunktion oder Anstieg des Serumkreatinins. Nur wenige Kinder entwickelten moderate Effekte (8).

### **2.5.2 Stevenson et al.: An observational case series of dabigatran and rivaroxaban exposures reported to a poison control system**

Eine kalifornische Forschergruppe hat 2014 im American Journal of Emergency Medicine eine Datenanalyse zu den klinischen Symptomen und Verläufen von Expositionen mit Dabigatran und Rivaroxaban, insbesondere deren Überdosierungen und Toxizität, veröffentlicht.

Ausgewertet wurden alle Humanexpositionen mit Beteiligung von Dabigatran oder Rivaroxaban, bei denen in einem 2½-jährigen Untersuchungszeitraum (01.01.2011 bis 30.07.2013) das kalifornische Giftkontrollsystem (CPCS) kontaktiert wurde. Eingeschlossen wurden auch Mischexpositionen ohne Beteiligung von Warfarin oder Thrombozytenfunktionshemmern.

Die Einschlusskriterien erfüllten 49 Patienten, von denen 37 Dabigatran und 12 Rivaroxaban eingenommen hatten. In der Dabigatran-Gruppe befanden sich 32 Erwachsene und Jugendliche (> 12 Jahre), außerdem 5 Kinder (≤ 12 Jahre). 15 Erwachsene erlitten Blutungen (40,5%), davon 7 gastrointestinale und 2 intrakranielle Blutungen, letztere in Folge von Stürzen, sowie 2 Hämatome, eine Hämarthrose (Gelenkeinblutung), einmal Epistaxis und 3 Blutungen anderer Lokalisationen. Die Blutungen traten fast ausnahmslos (14 Fälle) im Rahmen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und bei chronischer Einnahme von Dabigatran auf. Bei Patienten, die unbeabsichtigt eine Extradosis eingenommen hatten, wurden keine Blutungen beobachtet. Bei 19 von 37 Patienten der Dabigatran-Gruppe wurde der INR-Wert bestimmt, wobei sich in 16 Fälle eine Erhöhung des INR-Werts (> 1,2) zeigte. Nahezu alle 16 bestimmten aPTT waren verlängert, außer bei einem Kind. Von 16 bestimmten Hb-Werten, waren 13 vermindert. Bei 15 Patienten erfolgte eine Bestimmung des Serum-Kreatinins, in 9 Fällen wurden erhöhte Werte gemessen. Die Behandlung bestand in der Verabreichung von Blutprodukten (21 Fälle), Vitamin K (4 Fälle) und Aktivkohle (1 Fall), sowie in der Durchführung einer Hämodialyse (4 Fälle) und chirurgischen Blutstillung (2 Fälle). Die Blutprodukte waren im Einzelnen: gefrorenes Frischplasma (9 Fälle), Erythrozytenkonzentrat (4 Fälle), Thrombozytenkonzentrat (3 Fälle), aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat (FEIBA®) und jeweils einmal Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSB), aktivierter Faktor VII oder Faktor IX. Die Behandlung fand bei etwa der Hälfte der Patienten (16 Fälle) im Krankenhaus statt, häufiger auf der Intensivstation (13 Fälle) als auf der Normalstation (3 Fälle). Es traten 2 Todesfälle, 5 schwere, 8 moderate, 3 erwartete milde und 8 asymptomatische Verläufe auf, während 11 nicht weiterverfolgt werden konnten. Die beiden Sterbefälle traten alle in Folge einer unerwünschten Arzneimittelwirkung bei chronischer Dabigatran-Einnahme auf.

Die Rivaroxaban-Gruppe umfasste 10 Erwachsene und Jugendliche, sowie 2 Kinder. 5 Erwachsene (41,7%) erlitten Blutungen (3 urogenitale und 2 gastrointestinale Blutungen), die alle im Zusammenhang mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter längerfristiger Einnahme von Rivaroxaban auftraten. Der INR-Wert war in allen 7 gemessenen Fällen erhöht und die aPTT in allen 5 ermittelten Fällen verlängert. Das Serum-Kreatinin war in beiden bestimmten Fällen normwertig. Die Therapie umfasste die Substitution von gefrorenem

Frischplasma (2 Fälle) und Vitamin K (2 Fälle), sowie die chirurgische Blutstillung (2 Fälle). Die Behandlung wurde bei fast der Hälfte der Patienten (5 Fälle) im Krankenhaus durchgeführt, zu fast gleichen Teilen auf der Normal- (2 Fälle) und Intensivstation (3 Fälle). 4 Patienten zeigten schwere und bei 5 wurden milde Verläufe erwartet, einer war asymptomatisch und 2 konnten nicht verfolgt werden.

Bei den 7 pädiatrischen Expositionen (5 Dabigatran, 2 Rivaroxaban) wurden keine Blutungen gemeldet, lediglich die Verlängerung der aPTT in einem von zwei gemessenen Fällen.

Als Schlussfolgerung ergab sich, dass Blutungen nahezu ausschließlich im Rahmen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen während der chronischen Einnahme von Dabigatran oder Rivaroxaban auftraten. Bei der akzidentellen Extraeinnahme einer Dosis traten keine Blutungen auf, sodass bei klinischer Symptomlosigkeit die Behandlung in einer reinen Beobachtung der Patienten bestehen kann. Die primäre Giftelimination mit Aktivkohle kann sinnvoll sein. Bei Blutungen oder massiv veränderten globalen Gerinnungstests können bei Dabigatran zur sekundären Giftelimination eine Hämodialyse und die Gabe von FEIBA®, sowie bei Rivaroxaban die Substitution mit PPSB oder FEIBA® durchgeführt werden. Die Dabigatran-Toxizität bei einigen Patienten korrespondierte mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion, sodass auf eine an die Kreatinin-Clearance angepasste Dosis geachtet werden sollte (9).

### **2.5.3 Spiller et al.: An Observational Study of the Factor Xa Inhibitors Rivaroxaban and Apixaban as Reported to Eight Poison Centers**

US-amerikanische Wissenschaftler um Henry A. Spiller haben 2016 eine retrospektive Beobachtungsstudie in den *Annals of Emergency Medicine* veröffentlicht, in der sie die klinischen Effekte einer Exposition mit den direkten Faktor-Xa-Antagonisten Rivaroxaban und Apixaban in therapeutischer und supratherapeutischer Dosis untersucht haben.

Die Einschlusskriterien umfassten humane Monoexpositionen mit Rivaroxaban oder Apixaban, die in dem dreijährigen Beobachtungszeitraum (01.01.2012 bis 31.12.2014) an acht regionalen Giftinformationszentren, zuständig für neun US-Bundesstaaten (Florida, Indiana, Louisiana, Maryland, Minnesota, North Dakota, Ohio, Oklahoma, South Dakota), gemeldet und aus den entsprechenden Datenbanken retrospektiv ausgewertet wurden. Ausgeschlossen wurden alle Tierexpositionen, Mischexpositionen und reinen Informationsanfragen.

Die Auswahlkriterien erfüllten 223 Patienten, von denen 198 Rivaroxaban (89%) und 25 Apixaban (11%) einnahmen. Das Patientenkollektiv wies einen leichten Frauenüberhang (56%), ein Durchschnittsalter von 60 Jahren bzw. Medianalter von 69 Jahren und 20 Kinder unter 12 Jahre (9%) auf. Sofern erhoben, betrug die durchschnittliche Dosis Rivaroxaban 64,5



mg (Dosisbereich 15 bis 1200 mg) und bei Apixaban 9,6 mg (Dosisbereich 2,5 bis 20 mg). Die Expositionsursache bestand in meisten Fällen in einem Therapiefehler (74,4%), gefolgt von akzidenteller Einnahme (11,2%), unerwünschten Arzneimittelwirkungen (8,5%), suizidaler Absicht (5,4%) und unbekannter Ursache (0,5%). Falls Daten ermittelt, waren bei einer Minderheit die globalen Gerinnungsteste verändert: Bei Rivaroxaban waren 14% der gemessenen Prothrombinzeiten und 10% der aPTT verlängert und 21% der INR-Werte erhöht. Bei Apixaban zeigte sich, auf Basis einer nur niedrigen Fallzahl, keine Verlängerung der Prothrombinzeit und der aPTT und auch keine Erhöhung des INR-Werts.

Bei 15 Patienten (11 Rivaroxaban, 4 Apixaban), alle langfristig antikoaguliert, wurden Blutungen festgestellt und an die Giftinformationszentren gemeldet, davon waren 8 gastrointestinale, 2 orale und jeweils eine urogenitale, subdurale (Sturz mit Kopfverletzung) und eine venöse Gefäßblutung, einmal Nasenbluten und einmal Hämatome. Ursächlich für die Blutungen waren in 12 Fällen überwiegend unerwünschte Arzneimittelwirkungen, sowie zwei Therapiefehler und eine unbekannt Ursache. Sofern gemessen, zeigten sich die globalen Gerinnungsteste überwiegend normal, im Einzelnen 83% der Prothrombinzeiten, 83% der aPTT und 55% der INR-Werte. Die Blutungen wurden in 10 Fällen (7 Rivaroxaban bzw. 3 Apixaban) mit Blutprodukten, wie gefrorenem Frischplasma (GFP), Erythrozytenkonzentrat, Kryopräzipitat und FEIBA®, sowie im Falle einer Zahnfleischblutung mittels eines adrenalinhaltigen Lokalanästhetikums, gestillt.

Bei den 12 Kindern traten nach einer Einzeldosis weder Blutungen noch Veränderungen der globalen Gerinnungsteste auf. Alle 12 suizidalen Fälle verwendeten Rivaroxaban als Eigenmedikation und nahmen davon eine hohe Dosis ein. Sofern bekannt, ergaben sich teilweise Veränderungen globaler Gerinnungsteste (42%), während keine Blutungen auftraten und nur ein Patient mit einem INR-Wert von 12,47 mit gefrorenem Frischplasma behandelt werden musste. Aus der eingenommenen Dosis Rivaroxaban konnte keine Vorhersage über das Risiko einer veränderten Blutgerinnung oder Blutungen gemacht werden. Zwei Patienten zeigten einen Anstieg der hepatischen Transaminasen (potentieller Leberschaden).

Insgesamt traten Blutungen nach der Exposition mit den Faktor-Xa-Antagonisten Rivaroxaban und Apixaban selten und nur bei Patienten mit einer Langzeiteinnahme auf. Globale Gerinnungsteste, wie die Prothrombinzeit, die aPTT und der INR-Wert, waren nur bei einer Minderheit verändert. Die eingenommene Dosis und die Veränderung globaler Gerinnungsteste können das Risiko von Blutungen nicht seriös vorhersagen. Eine massive Dosis Faktor-Xa-Antagonisten in suizidaler Absicht kann sich in einer signifikanten Antikoagulation und Leberschäden zeigen. Eine einzelne Exposition bei Kindern scheint nicht zu einer Vergiftung zu führen (10).

#### **2.5.4 National Poison Data System Annual Reports 2012-2017**

Die US-amerikanische Gesellschaft der Giftinformationszentren (*American Association of Poison Control Centers (AAPCC)*) veröffentlicht jährlich einen Bericht aus der nationalen Giftdatenbank (NPDS), der für die Jahre 2012 bis 2017 im Internet für die Allgemeinheit einsehbar sind.

Dazu wird für jedes Kalenderjahr eine statistische Auswertung der nationalen Giftdatenbank durchgeführt, in der automatisch alle Anfragen an die regionalen Giftinformationszentren der USA gespeichert werden.

Im Zeitraum von 2012 bis 2017 waren die jährlichen Humanexpositionen in den USA leicht rückläufig und in stärkerem Maße sanken die gemeldeten Warfarin-Expositionen ohne Rodentizide. Im 6-jährigen Beobachtungszeitraum wurden insgesamt etwa 13 Mio. Humanexpositionen gemeldet. Auf Warfarin-Expositionen ohne Rodentizide entfielen 19 656 Patientenfälle. Bei etwa der Hälfte dieser Warfarin-Expositionen (10 095 Patienten) handelte es sich um Monoexpositionen, deren Ursache größtenteils akzidentell (8538 Fälle bzw. 85,2%), seltener suizidal (1161 Fälle bzw. 11,6%), durch Nebenwirkungen (300 Fälle bzw. 3%) oder sonstige Ursachen (18 Fälle bzw. 0,2%) bedingt waren. Die Behandlung fand bei fast einem Drittel der Betroffenen (2993 Fälle bzw. 29,6%) in medizinischen Einrichtungen statt. Sofern bekannt, blieben die meisten Warfarin-Expositionen im Verlauf symptomlos (1873 Fälle bzw. 61,1%) oder wiesen einen moderaten Effekt (739 Fälle bzw. 24,1%) auf, seltener kam es zu geringen (374 Fälle bzw. 12,2%) oder schweren Symptomen (76 bzw. 2,5%) und nur vereinzelt zu Todesfällen (3 Fälle bzw. 0,1%) (79–84).

#### **2.5.5 Levine et al.: Warfarin Overdose: A 25-Year Experience**

2014 haben US-amerikanische Wissenschaftler um Michael Levine eine retrospektive Fallstudie zu akuten Überdosierungen mit Warfarin im *Journal of Medical Toxicology* veröffentlicht.

Dazu wurden in einem 25½-jährigen Beobachtungszeitraum (01.01.1987 bis 31.07.2012) alle Patientenfälle der toxikologischen Abteilungen zweier Krankenhäuser in den USA mit einer akuten Überdosis mit Warfarin untersucht. Ausgenommen wurden suprathérapeutische INR-Werte bei Patienten unter Dauerantikoagulation.

23 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien, darunter 15 Männer und 8 Frauen mit einem Medianalter von 43 Jahren, die größtenteils (21 Fälle) in suizidaler Absicht Warfarin in einer Mediandosis von 100 mg (Dosisspanne 75-216 mg) eingenommen hatten. Nahezu alle Patienten (21 Fälle) entwickelten eine Blutgerinnungsstörung (Koagulopathie) mit einem INR-Wert  $\geq 1,4$ . Im Verlauf der Intoxikation erreichten die Patienten median einen maximalen INR-

Wert von 5,8 (INR-Spanne 2,72 bis 9,8) und eine maximale Prothrombinzeit von 57,8 sec (PT-Spanne 28,6 bis 96,7 sec). Bei 3 Patienten traten Blutungen auf, davon eine schwere retroperitoneale Blutung und zwei milde Blutungen aus der Nase und den Stimmbändern. 2 von 3 Patienten mit Blutungen wiesen einen INR-Wert  $> 9$  auf. Die Therapie bestand in Abhängigkeit vom INR-Wert und Blutungszeichen in der oralen und/oder i. v.-Verabreichung von Vitamin K (17 Patienten bzw. 74%) mit einer medianen Gesamtdosis pro Patient von 15 mg (bis maximal 110 mg) und gefrorenem Frischplasma (3 Patienten bzw. 13%). Die Patienten verbrachten 2 bis 6 Tage in stationärer Behandlung (median 3 Tage). Es kam währenddessen zu keinen Thrombosen oder Todesfällen.

Fast alle Patienten mit einer akuten Überdosis Warfarin taten dies in suizidaler Absicht. Sie entwickelten nahezu alle eine Koagulopathie (INR  $\geq 1,4$ ), während Blutungskomplikationen nur in 13 % der Fälle auftraten und mit einem INR-Wert  $> 9$  assoziiert waren. Die verabreichten Vitamin-K-Dosen (median 15 mg bis maximal 110 mg) in dieser Studie überschritten die in der Literatur empfohlene Menge. Unter der Therapie kam es weder zu fatalen Blutungen mit Todesfolge noch zu Thrombosen (85).

### **2.5.6 Groszek et al.: Vitamin K antagonists overdose**

2015 wurde im polnischen Ärzteblatt *Przegląd Lekarski* eine Studie zu den Ursachen und Symptomen einer Überdosierung mit VKA, die stationär behandelt wurden, publiziert, deren englischsprachiger Abstract für die Auswertung herangezogen wurde.

Alle Patientenfälle von Überdosierungen mit VKA, die an der Universitätsklinik von Krakau zwischen 2012 und 2014 stationär behandelt wurden, sind einer Auswertung unterzogen wurden.

Im Beobachtungszeitraum sind 62 Patienten, darunter 40 Frauen und 22 Männer, mit einem Durchschnittsalter von 75,3 Jahren stationär in der Uniklinik von Krakau wegen einer Überdosierung mit Acenocoumarol oder Warfarin behandelt worden. Alle Patienten zeigten einen signifikanten Anstieg des INR-Wertes, der bei 40 Patienten im INR-Bereich von 7 bis 13,1 lag, während er bei 22 Patienten den messbaren Bereich überstieg. Bei 51 Patienten traten Blutungen aus der Nase, dem Urogenital- und Gastrointestinaltrakt, dem Zahnfleisch, und Hautblutungen der Extremitäten auf. Daraus resultierten 5 Fälle mit signifikanten hämorrhagischen Anämien, die eine Substitution von Erythrozytenkonzentrat nötig machten. Als Ursache der Überdosierung stellten sich Nierenfunktionsstörungen (33 Fälle) auf Grund eines chronischen Nierenversagens oder einer Harnwegsinfektion, entzündliche Veränderungen der Atemwege (8 Fälle), neuropsychiatrische Störungen (8 Fälle) wie Demenz und kognitive Schwäche, Arzneimittelinteraktionen (6 Fälle) mit NSAR und Antibiotika und

Suizidversuche (2 Fälle) heraus. Zwei Patienten litten zusätzlich an einem Karzinom. Zwei Todesopfer waren zu beklagen. Die Therapie mit VKA wurde bei den meisten Patienten nach dem Abklingen der Überdosierung fortgesetzt, während 4 Patienten auf niedermolekulare Heparine und 4 Patienten auf Rivaroxaban umgestellt wurden.

Auf Grund einer Überdosierung mit VKA hospitalisierte Patienten zeigten einen signifikanten INR-Anstieg und häufig Blutungskomplikationen, die in einigen Fällen zu einer Blutungsanämie führten. Ursächlich waren hauptsächlich Allgemeinerkrankungen (Nierenfunktionsstörungen, kognitive Störungen usw.), Arzneimittelinteraktionen und selten Suizidversuche (86).

### **2.5.7 Dia et al.: Les surdosages aux antivitamines K à Dakar: aspects**

**épidémiologiques, cliniques et évolutifs** (dt. Überdosierung mit VKA in Dakar: epidemiologische, klinische und evolutionäre Aspekte)

Senegalesische Forscher um Khadidiatou Dia haben 2016 im The Pan African medical journal eine deskriptive Studie zu Überdosierungen mit VKA publiziert.

Alle Patientenfälle von Überdosierungen mit VKA und einem  $\text{INR} \geq 5$ , die sich im Principal Hospital in der senegalesischen Hauptstadt Dakar in einem etwa 2 $\frac{1}{3}$ -jährigen Beobachtungszeitraum (Februar 2011 bis Oktober 2012 und November 2014 bis Mai 2015) vorgestellt hatten, wurden in der Studie ausgewertet.

Die Studienkriterien erfüllten 154 Patienten, die hauptsächlich mit Acenocoumarol (92%) mit einer mittleren Tagesdosis von 4,7 mg und wenige mit einen anderen VKA, Fluindion (8%), behandelt wurden. Das Patientenkollektiv wies einen Frauenüberhang (60% Frauen), ein Durchschnittsalter von 63 Jahren und einen mittleren INR-Wert von 5,9 auf. 6% der Patienten hatten eine bekannte Niereninsuffizienz (Kreatin-Clearance  $\leq 60$  ml/min) und 32% der Patienten waren schon  $> 12$  Monate mit VKA antikoaguliert. Bei 98 Patienten (63,6%) bestanden zudem eine Komedikation mit interagierenden Substanzen (Mischexpositionen): NSAR (32 Fälle), Amiodaron (22 Fälle), Antibiotika (13 Fälle), Antimykotika (11 Fälle), Thrombozytenfunktionshemmer (11 Fälle) und Protonenpumpenhemmer (9 Fälle). 88 Patienten (57,2%) zeigten Blutungssymptome, davon 29 Zahnfleischblutungen, 18 Bluthusten, 14 Nasenbluten, 7 urogenitale Blutungen, 8 Hautblutungen, 6 gastrointestinale Blutungen, 3 tiefe Muskelhämatome und 3 intrakranielle Blutungen, sowie 2 Patienten erlitten zusätzlich einen kardiovaskulären Kollaps. Klinisch asymptomatisch waren 66 Patienten (42,8%). Die Behandlung bestand in einer Dosisreduktion der VKA, der i. v.-Substitution von Vitamin K (106 Fälle bzw. 69%) und selten einer Bluttransfusion (2 Fälle). Die 3 Patienten mit den intrakraniellen Blutungen verstarben (2%-Mortalität).

Als Risikofaktoren für eine Überdosierung stellten sich in dieser Studie erhöhtes Alter, weibliches Geschlecht, die ersten drei Monate der Behandlung mit VKA, die Einnahme einer erhöhten Dosis bei einer längerfristigen Antikoagulation von mehr als 12 Monaten und eine Komedikation mit wechselwirkenden Arzneimitteln (NSAR, Amiodaron, Antibiotika, Antimykotika, Thrombozytenfunktionshemmer und Protonenpumpenhemmer), besonders bei Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz, dar (87).

### 3. Methodik

#### 3.1 Erhebung der Patientenfalldaten

Das Giftinformationszentrum (GIZ) der Länder Rheinland-Pfalz und Hessen an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz bietet Hilfesuchenden zu jeder Tages- und Nachtzeit telefonisch unter der Rufnummer 06131-19240, aber auch in weniger dringlichen Fällen via E-Mail oder Fax, eine professionelle Beratung bei Fällen von Vergiftungen. Den ratsuchenden Laien (medizinisch Unkundigen), Ärzten, medizinischen Einrichtungen u. Ä. steht dort ein toxikologisch versiertes, interdisziplinäres Beratersteam aus Ärzten, Chemikern, Biologen und Pharmazeuten zur Verfügung. Die Beratungsgespräche und späteren schriftlichen Nachbefragungen (Follow-ups) des GIZ Mainz im Zeitraum vom 01.01.2000 bis 31.12.2019 bilden die Grundlage dieser explorativen Datenanalyse (11).

#### 3.2 Dokumentation und Archivierung der Patientenfalldaten

Die Giftberatungen werden von den Mitarbeitern des GIZ handschriftlich mit Hilfe einer standardisierten Checkliste (**Dokumentationsbogen**) protokolliert (siehe Anhang). Dabei werden folgende fallbezogene Daten erhoben (siehe Abschnitt 3.3):

- Allgemeine Angaben, die das Datum und die Uhrzeit des Anrufs, den Namen des Beraters (Kürzel des Beraters) und das entsprechende Aktenzeichen (AZ) umfassen.
- Stammdaten des betroffenen Patienten, zu denen Name, Anschrift (Straße, Postleitzahl, Ort), Telefonnummer, Geburtsdatum, Alter, Geschlecht und Körpergewicht zählen. Ist der Anrufer nicht identisch mit dem Patienten (z. B. Krankenhaus), werden ergänzend dessen Kontaktdaten erhoben.
- Umstände der Vergiftung, zu denen die Ätiologie (Ursache), der Expositionsort, die Pforte (Eintrittsort), das Procedere, die Expositionszeit mit Uhrzeit und Latenzzeit, die Substanz (Noxe) mit Einzeldosis, Handelsname („Generikum“) und Gesamtmenge (Dosis), die Kausalität, mögliche Symptome und Labordaten und die empfohlene oder durchgeführte Diagnostik und Therapie der Vergiftung gehören.

Der ausgefüllte Dokumentationsbogen wird anschließend in eine interne computergestützte Datenbank, das Administrations-Dokumentations-Auswerte-Modul (**ADAM®**), übertragen und dort zusammen mit dem eingescannten Originalbogen archiviert. Dafür steht eine entsprechende Eingabemaske in Form der Dokumentations- und Archivierungsfunktion ADAM®Dok zur Verfügung. Zusätzlich erfolgt eine Klassifizierung der Art der Anfrage und des Vergiftungstyps, sowie eine Einstufung der Vergiftungsschwere gemäß dem Poisoning Severity Score (siehe Abschnitt 3.3) beim Erst- („Schwere 1“) und Folgekontakt („Schwere 2“). Darüber hinausgehende Angaben werden in einem Freitextfeld („Bemerkung“)

eingetragen. Mehrfachberatungen desselben Vergiftungsfalls werden zu einem Patientenfall zusammengefasst.

Das Datenbanksystem ADAM® wurde 1995 für das GIZ Mainz entwickelt. Die Verwaltung der dort gespeicherten toxikologischen Datensätze obliegt zwei verschiedenen Softwareprogrammen (Datenbankverwaltungssysteme (DBMS)): Im Hintergrund (Backend) bildet eine Oracle® Database, für den Endnutzer unsichtbar, die notwendige Speicherfläche und Datenbankverwaltung; für die sichtbare graphische Benutzeroberfläche (Frontend, Präsentationsebene) wird Microsoft Access® verwendet.

Die Informationen aus den Beratungsgesprächen werden durch schriftliche Nachbefragungen (**Follow-ups**) vervollständigt, die Auskunft über den weiteren Verlauf der Exposition geben. Mit Hilfe standardisierter Follow-up-Bögen, die auf freiwilliger Basis bei ausgesuchten Fällen einige Tage nach der Beratung an die Anrufer versandt werden, sollen folgende zusätzliche Falldaten eruiert werden:

- Weiterer Verlauf der Vergiftung, der die möglichen Symptome, Diagnose, Befunde mit Laborparametern, Therapie mit zeitlichen Angaben, den Ort der Behandlung (evtl. Aufenthaltstage im Krankenhaus), die Dauermedikation, sowie den Ausgang der Vergiftung umfasst.
- Zufriedenheit der Anrufer mit der Beratung des GIZ Mainz
- Einholen der Einwilligung zur Weitergabe der Kontaktdaten des Anrufers für mögliche Rückfragen des Herstellers der Noxe

Alternativ oder ergänzend können auch der entsprechende Arztbrief und mögliche Laborbefunde übersendet werden. Die so gewonnen Fallinformationen werden ebenfalls in das ADAM® eingespeist und zusammen mit dem eingescannten originalen Follow-up-Bogen archiviert. Das GIZ Mainz ist das einzige der acht Giftberatungszentren in Deutschland, das ein Follow-up-System etabliert hat. So konnte über die Jahre eine umfangreiche toxikologische Datenbank mit über 600.000 Falldokumentationen angelegt werden.

### 3.2 Intoxikationsbezogene Definitionen

**3.2.1 Eingabemaske ADAM@Dok:** Ausgewählte Eingabefelder werden hier ausführlich beschrieben (interne Kürzel):

- **Art:** Hintergrund bzw. Beweggrund der Anfrage:

<i>Art</i>	<i>Beschreibung</i>
Humanexposition (V)	tatsächlicher oder vermuteter Vergiftungsfall beim Menschen
Tierexposition (T)	tatsächlicher oder vermuteter Vergiftungsfall beim Tier
Anfrage ohne Exposition (A)	toxikologische Anfrage ohne Exposition einer Noxe
Humanexposition UM (P)	Humanexposition mit Behandlung in der Universitätsmedizin Mainz
Basisdokumentation (B)	Dokumentation epidemiologischer Daten bei einem Vergiftungsfall

**Tabelle 6: Art der Beratung**

- **Geschlecht:** männlich (m), weiblich (w), weiblich laktierend (wl), schwanger (ws) oder unbekannt (u)
- **Ätiologie:** Ursache der Exposition

<i>Ätiologie</i>	<i>Beschreibung</i>
akzidentell	versehentliche/unfallbedingte Exposition
suizidal	den Freitod beabsichtigende Exposition
Abusus	missbräuchliche Exposition
gewerblich	im Rahmen der Erwerbstätigkeit aufgetretene Exposition
Nebenwirkung	unerwünschte Arzneimittelwirkung
iatrogen	ärztlich verschuldete Exposition oder Überdosierung
Giftbeibringung	im Zusammenhang mit einer Straftat zur Schädigung der Gesundheit aufgetretene Exposition
Umwelt	Exposition aus der Umgebung

**Tabelle 7: Ätiologie**

- **Vergiftungstyp:** Einstufung der Vergiftung nach dem Zeitraum der Giftaufnahme:

<i>Vergiftungstyp</i>	<i>Beschreibung</i>
(A) akute Vergiftung	Exposition innerhalb von $\leq 24$ h
(S) subakute Vergiftung	mehrmalige, intermittierende oder dauerhafte Exposition von $> 24$ h bis $\leq 1$ Monat
(C) chronische Vergiftung	mehrmalige, intermittierende oder dauerhafte Exposition $> 1$ Monat
(B) akut auf chronische Vergiftung	chronische Exposition und akut höhere Dosis
(U) unbekannter Vergiftungstyp	Typ der Vergiftung ist derzeit nicht beurteilbar

**Tabelle 8: Vergiftungstyp**



- **Latenzzeit:** Zeitraum von der Giftaufnahme bis zur ersten Kontaktaufnahme mit dem GIZ Mainz
- **Kausalität:** Plausibilität der Exposition in Bezug auf die vorliegenden Vergiftungssymptome. Die Einordnung wurde im Lauf des 20-jährigen Beobachtungszeitraums geändert:

<b>Alte Einteilung</b>	
Keine Exposition (K1)	
Nicht gesicherter Zustand (N1)	Mindestens ein bisher nicht beschriebenes oder untypisches Symptom
Gesicherter Zustand (G1)	Typische oder bereits beschriebene Symptomatik bzw. Laborwertveränderung
Unbekannt (U1)	Substanz(en) oder Symptom(e) unbekannt, Kausalität derzeit nicht beurteilbar
<b>Neue Einteilung* (ab 2018)</b>	
Wahrscheinlich (W)	Zeitlicher Verlauf/Symptome passend, Symptome nicht durch Grunderkrankung/andere Ursachen erklärbar
Asymptomatischer Verlauf (A)	Keine Symptome
Zweifelhaft (Z)	Zeitlicher Verlauf eventuell passend; Symptome passend zur Noxe, aber durch Grunderkrankung/andere Ursachen besser erklärbar
Bisher nicht beschrieben/ ungewöhnlich (B)	Zeitlicher Verlauf eventuell passend; Symptome nicht beschrieben, aber nicht durch Grunderkrankung/andere Ursache erklärbar
Möglich (M)	Zeitlicher Verlauf/Symptome passend, Symptome eventuell durch Grunderkrankung/andere Ursachen erklärbar
Keine (K)	Kein Zusammenhang, Symptome (eindeutig) durch andere Ursachen bedingt oder keine Exposition
Unbekannt/nicht beurteilbar (U)	Ungenügende Angaben zur Beurteilung

\* In der neuen Einteilung ab 2018 wurden die gesicherten Expositionen (G1) in W und B unterteilt und bei den nicht-gesicherten Expositionen (N1) wird jetzt nach A, Z und M unterschieden.

#### **Tabelle 9: Kausalität**

- **Follow-up:** Schriftliche, standardisierte Nachbefragung des Vergiftungsfalls in Bezug auf den weiteren Verlauf und Ausgang, bei der zwischen Follow-up versendet und keine Antwort erhalten (**F**), Antwort erhalten (**A**) und kein Follow-up versendet (**N**) unterschieden wird.
- **Diagnostik/Therapie:** Neben der Angabe der Diagnostik und Therapie wird auch die Empfehlung bzw. Durchführung ermittelt: vor Beratung durchgeführt (**v**), bei Beratung empfohlen (**e**), bei Beratung keine empfohlen (**k**), bei Beratung ggf. durchzuführen (**g**) und nach Beratung durchgeführt (**n**).

- **Procedere:** Vorgehen bei einer Vergiftung in Bezug auf den Behandler, bei dem zwischen keiner Behandlung (**K**), Laienbehandlung (**L**), ambulanter Behandlung (**A**), stationärer Behandlung (**S**), Intensivbehandlung (**I**) und nicht zu entscheiden (**N**) unterschieden wird. Dabei wird zwischen dem Vorgehen bis zur Beratung durch das GIZ Mainz („Procedere 1“) und dem nach der Beratung erfolgten Vorgehen („Procedere 2“) unterschieden.
- **Ausgang:** Endgültiger, abschließender Verlauf der Vergiftung, bei der zwischen vollständiger Heilung (**H**), Spätschäden nicht ausgeschlossen (**S**), Defektheilung (**D**), Tod (**T**) und unbekanntem Ausgang (**U**) unterschieden wird.
- **Altersgruppen:** Einstufung der Patientenfälle an Hand des Lebensalters:

<i>Altersgruppe</i>	<i>Lebensalter</i>
Säuglinge	1. Lebensjahr, außer erste 28 Lebenstage
Kleinkinder	> 2 bis < 6 Lebensjahre
Schulkinder	≥ 6 bis < 14 Lebensjahre
Heranwachsende	≥ 14 bis < 18 Lebensjahre
Erwachsene	≥ 18 bis ≤ 65 Lebensjahre
Ältere	> 65 Lebensjahre

**Tabelle 10: Altersgruppen**

**3.2.2** Der **Poisoning Severity Score (PSS)** ist ein standardisiertes Schema zur Einstufung der Schwere von akuten Vergiftungen aller Arten im Erwachsenen- und Kindesalter an Hand von beobachteten klinischen Symptomen und Anzeichen. Seine Entwicklung diente dem Ziel, ein allgemein akzeptiertes, einfaches und zuverlässiges System zur Bestimmung der Vergiftungsschwere zu schaffen, um eine qualitative Evaluation der Morbidität durch Vergiftungen, eine bessere Identifikation von realen Risiken und eine erleichterte Vergleichbarkeit von Daten zu ermöglichen (13).

Entwicklung: Die *American Association of Poison Control Centers (AAPCC)* initiierte 1985 den Aufbau einer nationalen Giftdatenbank, das *Toxic Exposure Surveillance System (TESS)*, in das die teilnehmenden GIZ alle Beratungsfälle von humanen Expositionen eintragen. Zur einheitlichen Dokumentation, Archivierung und Vergleichbarkeit der Falldaten wurde ein einfaches Klassifizierungssystem geschaffen, das Angaben über den Patient, den Anrufer, die Exposition, die Noxe(n), die klinischen Symptome, die Behandlung und den Ausgang enthält (88).

1990 stellte eine Arbeitsgruppe der *European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists (EAPCCT)* unter Berücksichtigung des US-amerikanischen Dokumentationssystems *TESS* ein einfaches Schema zur Einstufung der Schwere von Intoxikationen an Hand von Vergiftungsdaten auf (PhoneTOXscore) auf. Später wurden auf Initiative der Europäischen Kommission und dem *International Programme on Chemical*

*Safety (IPCS)* in einer internationalen zweiphasigen Studie 371 ausgewählte Beispielfälle von akuten Vergiftungen aus 10 unterschiedlichen toxikologischen Substanzkategorien (*Amatoxin, korrosive Substanzen, Ethylenglykol, Organophosphat-Pestizide, andere/gemischte Substanzen, Paracetamol, Petroleumdestillate, Schlangengifte, Theophyllin\*, trizyklische Antidepressiva*) von 14 Giftinformationszentren in verschiedenen Weltteilen unabhängig voneinander eingestuft (371 Fälle x 14 = 5194 Einstufungen). Als Studienziel wurde eine übereinstimmende Bewertung der 5194 klassifizierten Vergiftungsfälle in jeder Substanzkategorie von  $\geq 70\%$  (10 von 14 GIZ) ausgegeben. Die beim schwedischen GIZ eingesandten Einstufungen erreichten das Studienziel in einigen Substanzgruppen nicht, sodass das Einstufungsschema daraufhin überarbeitet wurde. In der zweiten Phase wurden mit dem modifizierten Schema noch einmal der gleiche Test wie in Phase 1 durchgeführt. Die Einstufungen erreichten jetzt, mit Ausnahme der Beispielfälle von Ethylenglykol-Vergiftungen, eine Übereinstimmung der Ergebnisse  $\geq 70\%$  und im Durchschnitt aller Substanzkategorien sogar 80%. 1994 wurde von einer Arbeitsgruppe des *IPCS*, der *Europäischen Kommission (EC)* und der *EAPCCT* das Schweregradschema PSS akzeptiert. Nach weiteren kleineren Modifikationen wurde der PSS schließlich 1998 in seiner bis heute gültigen Fassung von Persson et al. publiziert (13).

\* Die Theophyllin-Gruppe wurde wegen ihrer geringen Fallzahl von nur 3 Patientenfällen aus der Studiauswertung ausgeschlossen.

**Aufbau:** Der PSS unterscheidet drei Schweregrade der Intoxikation (leicht, mittelschwer und schwer), die von zwei Extremen (asymptomatisch bzw. Tod) begrenzt werden (13):

<b>Schweregrade*</b>	<b>Erläuterung</b>
(0) keine Vergiftung	keine Symptome oder Anzeichen einer Vergiftung (asymptomatisch)
(1) leichte Vergiftung	milde, vorübergehende und sich spontan zurückbildende Symptome oder Anzeichen
(2) mittelschwere Vergiftung	ausgeprägte oder anhaltende Symptome oder Anzeichen
(3) schwere Vergiftung	schwere oder lebensbedrohliche Symptome oder Anzeichen
(4) fatale Vergiftung	Tod

\* Im GIZ Mainz wird eine zusätzliche Stufe, der Schweregrad 9 als unbekannte Vergiftung, die derzeit nicht beurteilbar ist, verwendet.

**Tabelle 11: Schweregrade nach PSS (13, 89)**

Zur Erleichterung der Einstufung wurde eine detaillierte Liste mit Symptomen an vergiftungsrelevanten Organen oder Organsystemen (Gastrointestinaltrakt, respiratorisches System, Nervensystem, kardiovaskuläres System, Leber, Niere, Blut, Muskulatur, Haut und Augen), sowie des Stoffwechsels und Biss-/Stichverletzungen aufgestellt (89). Maßgeblich ist immer das Symptom mit dem höchsten Schweregrad. Die aufgelisteten Einzelsymptome für

jeden Schweregrad sind nur als Beispiele ohne Anspruch auf Vollständigkeit zu betrachten und erlauben dadurch eine flexible Nutzung des PSS für prinzipiell alle Vergiftungsarten, der aber möglicherweise für einige spezifische Typen von Vergiftungen nicht anwendbar ist. Die Einstufung von Vergiftungen im PSS erfolgt stets retrospektiv, erfordert eine Nachbefragung (Follow-up) und hängt maßgeblich vom Urteilsvermögen und der Erfahrung des Fachpersonals ab. Der PSS liefert weder prognostische Informationen über die Gesundheitsrisiken, die aus der Intoxikation resultieren (z. B. aus der aufgenommenen Dosis), noch gibt er dem Behandler Therapieempfehlungen. Darüber hinaus werden bei der Einstufung keine Behandlungsmaßnahmen berücksichtigt, jedoch kann indirekt die Wirksamkeit einer Behandlung über die mögliche Rückstufung des Schweregrades angezeigt werden (13, 90). In dieser Dissertation wurde für die Einstufung der Schweregrade der Expositionen neben dem PSS nach Persson et al. eigens eine modifizierte Variante geschaffen (**modifizierter PSS Blut nach GIZ Mainz**), die zusätzlich bestimmte globale Gerinnungs- (INR-/Quick-Wert, aPTT) und Blutteste (z. B. Hämoglobin-Wert (Hb-Wert)) als objektive Parameter zur Kategorisierung verwendet:

Schwere-grade	Symptome modifizierter PSS für Blut nach GIZ Mainz
0	Keine
1	Milde Hämolyse Milde Methämoglobinämie (MetHb ~10-30%) Kleine bis mäßige Normabweichung globaler Gerinnungsteste: INR > 1,1 bis 4,5, Quick-Wert ca. < 70 bis 15 %*, aPTT ca. > 37 – 70 sec* Geringe Anämie Hb < 12 bis 10 g/dl*
2	Hämolyse Mäßige Methämoglobinämie (MetHb ~30-50%) Große Normabweichung globaler Gerinnungsteste: INR > 4,5, Quick-Wert ca. < 15%*, aPTT ca. > 70 sec* <u>nicht lebensbedrohliche</u> Blutungen, wie z. B. gastrointestinale oder urogenitale Blutungen, Hämatome Mäßige Anämie Hb < 10 bis 8 g/dl, Leukozytopenie, Thrombozytopenie
3	Massive Hämolyse Schwere Methämoglobinämie (MetHb >50%) Lebensbedrohliche Blutungen oder Blutungen in kritische Organe, wie z. B. intrakranielle, retroperitoneale oder abdominale Blutungen, Einblutungen ins Auge Schwere Anämie Hb < 8 g/dl, Leukozytopenie, Thrombozytopenie
4	Tod

\* Quick-Wert und aPTT sind laborabhängige Parameter. Die angegebenen Zahlenwerte orientieren sich am Zentrallabor der Universitätsmedizin Mainz und gelten nur als Richtwerte.

**Tabelle 12: Symptome Kategorie Blut zur Einstufungen der Schweregrade gemäß PSS und modifizierter PSS für Blut nach GIZ Mainz (Modifizierungen sind in rot dargestellt)**

### **3.3 Auswahlkriterien der explorativen Datenanalyse**

Für diese retrospektive Datenanalyse wurden alle Falldokumentationen zu humanen Monoexpositionen oraler Eintrittspforte mit DOAK oder VKA, die im 20-jährigen Beobachtungszeitraum vom 01.01.2000 bis 31.12.2019 dem GIZ Mainz gemeldet wurden, eingeschlossen. Die Auswahl der DOAK umfasste die Wirkstoffe Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban; die für VKA Phenprocoumon, Warfarin und Acenocoumarol. Alle Ingestionen mit Begleitsubstanzen (Mischexpositionen), Vergiftungen mit Rodentiziden aus der Klasse der Superwarfarine, Tierexpositionen und reine Informationsanfragen ohne erfolgte Einnahme wurden ausgeschlossen.

### **3.4 Vorgehen bei der Auswahl, Bearbeitung und Analyse der Patientenfalldaten**

Die Abfrage der Falldokumentationen in der toxikologischen Datenbank des GIZ Mainz erfolgte über die Suchfunktion mit dem Dialogfeld „alle“ im Modul ADAM®Aus. In die resultierende Eingabemaske wurden für die Fallsuche gesondert die einzelnen Wirkstoffnamen, sowie der Beobachtungszeitraum eingefügt und die Abfrage gestartet. Die Ergebnisse der Fallsuche wurden anschließend über eine Exportfunktion in Form eines Microsoft Access®-Dokuments auf dem internen Server abgespeichert. Jede wirkstoffspezifische Datei enthielt dabei alle Patientenfälle, in denen das gesuchte Arzneimittel in irgendeiner Weise Erwähnung gefunden hatte.

Die gespeicherten Falldokumentationen wurden im ADAM®Aus Fallbetrachter aufgerufen und einer mehrstufigen Selektion und Überprüfung unterzogen: Über das Dialogfeld „Vergiftungen“ öffnete sich die Eingabemaske der Auswertefunktion, in der die Einschlusskriterien „humane Monoexpositionen“ ausgewählt wurden, um alle Mischexpositionen, tierischen Expositionen und reinen Informationsanfragen auszuschließen. Zusätzlich wurden bei den Warfarin-Fällen alle Expositionen mit Superwarfarin-haltigen Rodentiziden einzeln eliminiert, da diese in der Datenbank ebenfalls unter der Substanz Warfarin hinterlegt wurden. Bei der Durchsicht der wirkstoffspezifischen Datensätze zu humanen Monoexpositionen ohne Rattengift wurden alle Patientenfälle mit unklarer Exposition, wie z. B. Teilnehmer an nicht entblindeten Arzneimittelstudien, oder falscher Eintrittspforte (z. B. aspirierte Tablette) ebenfalls manuell aussortiert.

Über eine Importfunktion wurden die einzelnen wirkstoffspezifischen Datensätze zu den Antikoagulantengruppen DOAK bzw. VKA zusammengeführt. Anschließend erfolgte die Überprüfung jedes einzelnen Patientenfalls auf die logische Stimmigkeit der vorhandenen Einträge zueinander (Plausibilitätskontrolle). So ist z. B. der Fall eines „suizidalen Säuglings“ nicht plausibel. Unter Zuhilfenahme der eingescannten Originalbögen wurden zudem fehlende

und fehlerhafte Eintragungen aufgespürt und die notwendigen Ergänzungen und Korrekturvorschläge in einer Tabelle (Microsoft Excel® 2013) aufgelistet. Nach nochmaliger Durchsicht und Überprüfung der Änderungswünsche durch Mitarbeiter des GIZ wurden diese im ADAM® geändert. Zur Gewinnung der finalen Datensätze wurde für die anschließende Auswertung ein neuer Datenbankauszug wie oben beschrieben angelegt.

Die computergestützte Analyse der Expositionsfälle in der Exportdatei im ADAM®Aus Fallbetrachter erfolgte über das Dialogfeld „Auswerten“ nach einem standardisierten Verfahren. Die Rohdaten wurden dann in eine Microsoft Excel®-Tabelle exportiert und mit Hilfe von Excel-Funktionen ausgewertet. In wenigen Fällen wurden Auswertungen zu Einzelkategorien (z. B. Expositionszeit) über das Dialogfeld „Ergebnisse“ im ADAM®Aus Fallbetrachter in tabellarischer Form abgerufen. Die Auswertung zur Lokalisation von Blutungen, der Laborergebnisse und der modifizierten Erfassung der eingenommenen Dosis und des modifizieren PSS erforderte die erneute Durchsicht der Einzelfälle im Fallbetrachter mit Übertragung und Analyse in eigens dafür angelegten Tabellen (Microsoft Excel® 2013). Zur spezifischen Auswertung wurden zudem Untergruppen für die Patientenfälle mit Blutungskomplikationen bzw. mit erfolgreichem Follow-up gebildet und wie beschrieben mit Hilfe von Excel®-Tabellen ausgewertet.

Generell wurden aus den gewonnenen Ergebnissen mit Microsoft Word® 2013 mit der Diagramm-Funktion entsprechende Grafiken und mit der Tabellen-Funktion entsprechende Tabellen für den Ergebnisteil dieser Dissertation erzeugt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Humanexpositionen GIZ Mainz

In den zwei Dekaden von 2000 bis 2019 wurden insgesamt 518.822 Fälle von Vergiftungen beim Menschen an das GIZ Mainz gemeldet. Dies entsprach durchschnittlich fast 26.000 Beratungsfällen im Jahr und ca. 70 Fällen täglich. Über die beobachtete Zeitspanne erhöhte sich die Anzahl der humanen Giftberatungsfälle von 21.097 im Jahr 2000 auf 30.938 im Jahr 2019, was einem Anstieg um etwa 10.000 Beratungen oder um nahezu die Hälfte (46,6%) entsprach.

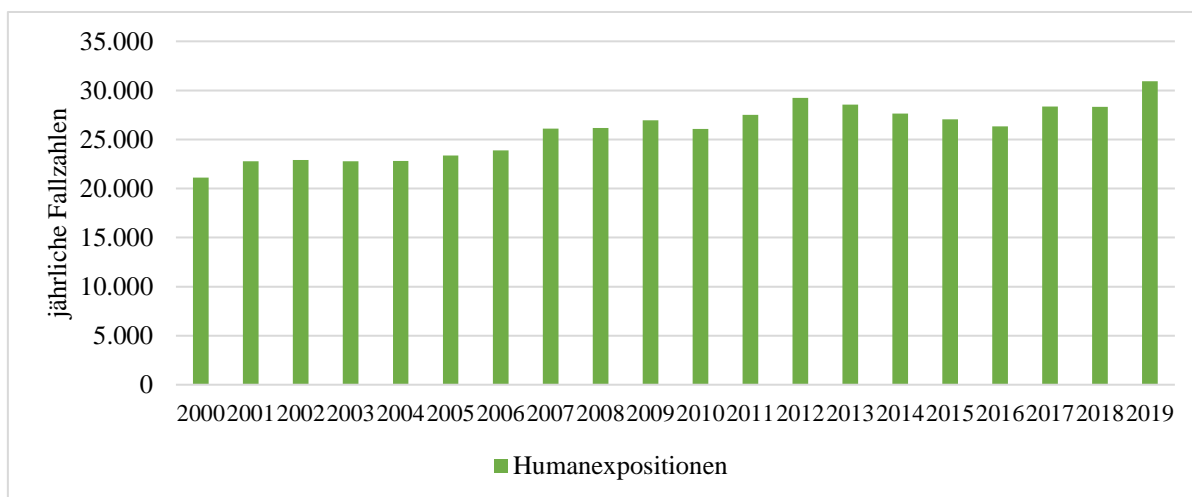


Abbildung 3: Jährlich an das GIZ Mainz gemeldete Humanexpositionen 2000-2019

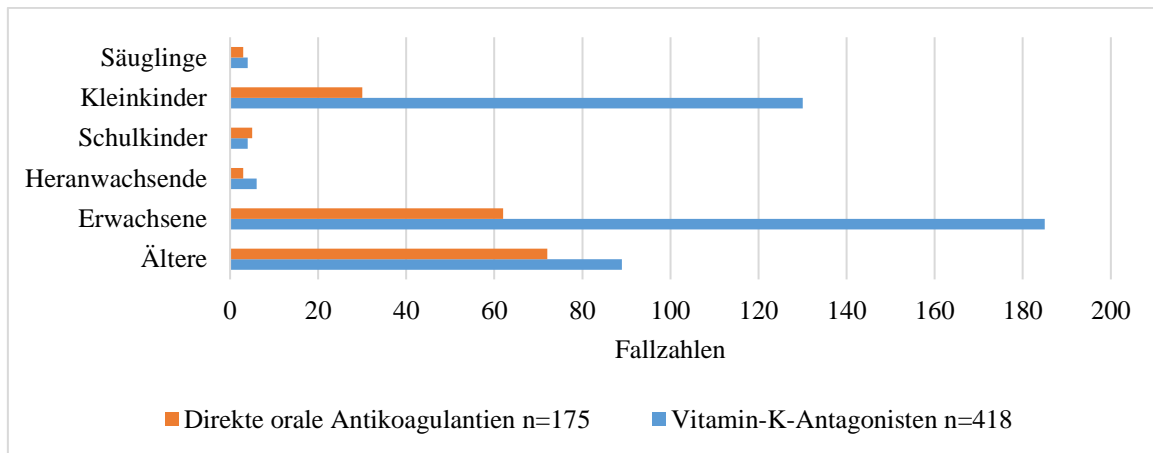
### 4.2 Patientenkollektiv der Evaluierung mit DOAK und VKA

Die Auswahlkriterien „humane Monoexpositionen mit oralen Antikoagulantien“ erfüllten im 20-jährigen Beobachtungszeitraum vom 2000 bis 2019 insgesamt 593 Patientenfälle, die einem Anteil von ca. 12 Promille aller im GIZ Mainz beratenen menschlichen Vergiftungsfälle entsprachen. Sie verteilten sich folgendermaßen auf die beiden Gruppen oraler Antikoagulantien:

Das Patientenkollektiv der DOAK bestand aus 175 Fällen (29,5%), von denen 95 weiblichen (54,3%), 73 männlichen (41,7%) und 7 unbekanntem Geschlechts (4%) waren. In der Gruppe befanden sich 72 Ältere  $\geq 65$  Jahre (41,1%) und 41 Kinder- und Jugendliche  $< 18$  Jahre (23,4%). Die pädiatrische Gruppe bestand zu nahezu drei Vierteln (30 bzw. 73,2%) aus Kleinkindern zwischen 2 und 6 Lebensjahren, seltener aus Schulkindern (5 bzw. 12,2%), Säuglingen (3 bzw. 7,3%) oder Heranwachsenden (3 bzw. 7,3%). Von 135 Patientenfällen war das exakte Lebensalter dokumentiert (Altersspanne 5 Monate bis 94 Jahre), woraus sich ein Durchschnittsalter von 48,7 Jahren bzw. ein Medianalter von 63 Jahren ableiten ließ.

Auf die Kategorie der VKA entfielen 418 Monoexpositionen (70,5%), davon 209 Patienten männlichen (50%), 196 weiblichen (46,9%) und 13 unbekanntem Geschlechts (3,1%). 89 ältere Patienten (21,3%) und 144 Expositionen (34,4%) im pädiatrischen Alter wurden gezählt.

Letztere Gruppe bestand fast ausschließlich aus Kleinkindern (130 Fälle bzw. 90,3%). Bei 362 Mitgliedern der Kohorte war das exakte Lebensalter überliefert, das im Durchschnitt bei 34,6 Jahren bzw. im Median bei 33 Jahren lag.

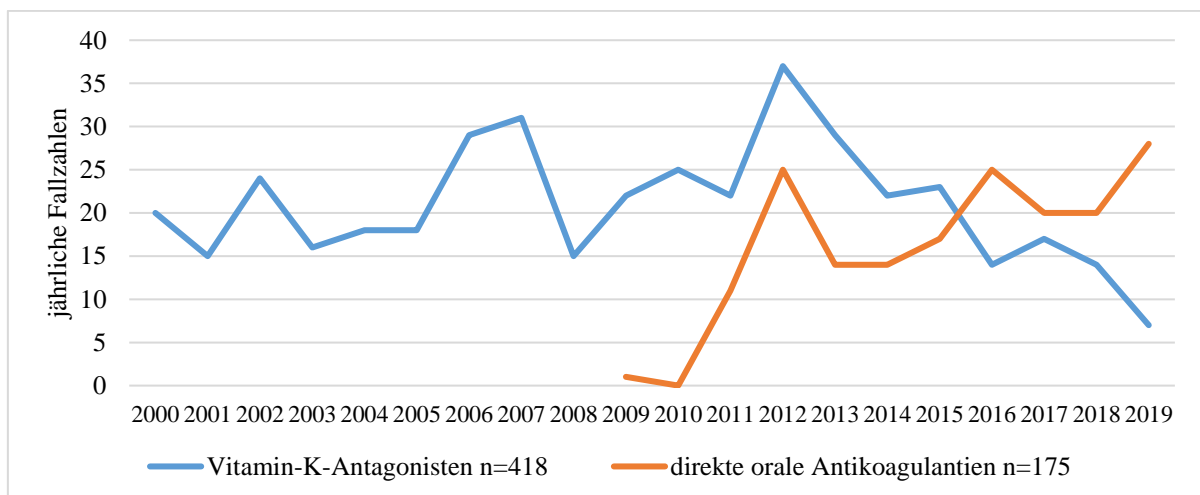


**Abbildung 4: Verteilung auf die Altersgruppen**

### 4.3 Verteilung der Expositionsfälle

#### 4.3.1 Verteilung nach Jahren

In den Jahren von 2000 bis 2012 verzeichnete das GIZ Mainz eine stetige Zunahme der Beratungen zu Monoexpositionen mit VKA, die danach rapide zurückgingen und schließlich 2019 nur noch etwa ein Fünftel des Höchstwerts von 2012 betrug. Nach der ersten Anfrage 2009 stiegen die Beratungszahlen zu DOAK bis 2012 sprunghaft an. Danach flachte das Wachstum der gemeldeten Expositionen mit DOAK ab, überstieg 2016 erstmals die der VKA und erreichte 2019 mit 29 Beratungen seinen derzeitigen Höchststand.



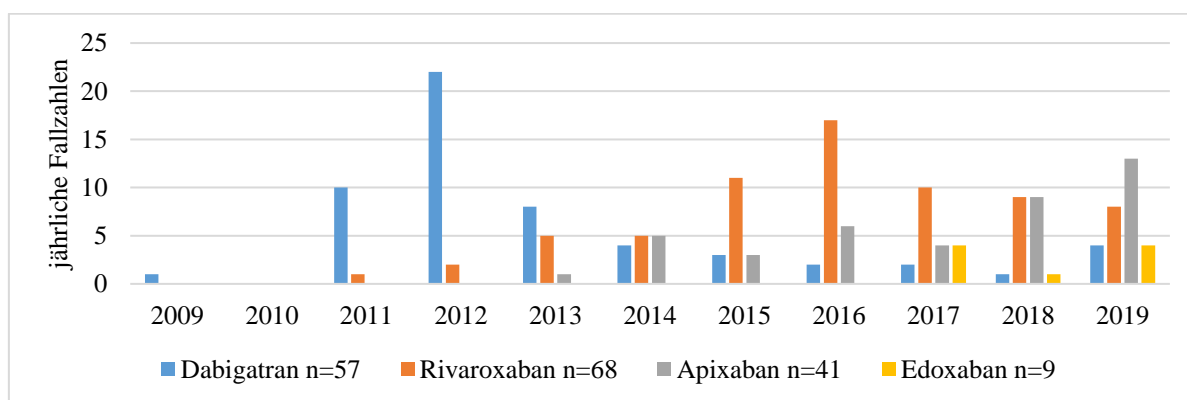
**Abbildung 5: jährliche Beratungsfälle zu Monoexpositionen mit oralen Antikoagulantien im GIZ Mainz 2000-2019**



### 4.3.2 Verteilung nach Wirkstoffen

Im Untersuchungszeitraum 2000 bis 2019 wurden insgesamt 175 Beratungen zu Monoexpositionen mit DOAK durchgeführt, davon 57 zu Dabigatran, 68 zu Rivaroxaban, 41 zu Apixaban und 9 zu Edoxaban. Bei den VKA waren es in der Summe 418 Beratungen, davon 406 zu Phenprocoumon, 10 zu Warfarin und 2 zu Acenocoumarol.

Untersucht man die beratenen Monoexpositionen mit DOAK im GIZ Mainz aufgeschlüsselt nach ihren Wirkstoffen, so dominierten zu Beginn ab 2009 die Beratungen zu Dabigatran, die nach einem sprunghaften Anstieg im Jahr 2012 ihren Höchststand erreichten und dann deutlich zurückgingen, bis sie schließlich 2019 wieder eine Zunahme zeigten. Die Beratungsfälle zu Rivaroxaban nahmen ab 2011 zunächst schrittweise bis 2016 zu und verringerten sich danach bis 2019 auf die Hälfte des Höchststands. Ab 2013 wurden Beratungen zu Apixaban durchgeführt, die nach einem langsamen Anstieg und 2019 schließlich ihren Höchststand erreichten. Monoexpositionen zu Edoxaban verzeichneten seit 2017 Beratungen im GIZ Mainz, die aber auf niedrigem Niveau verharrten. Im Jahr 2019 entfielen fast die Hälfte der Beratungen auf Apixaban, mehr als ein Viertel auf Rivaroxaban und der Rest zu gleichen Teilen auf Dabigatran und Edoxaban.



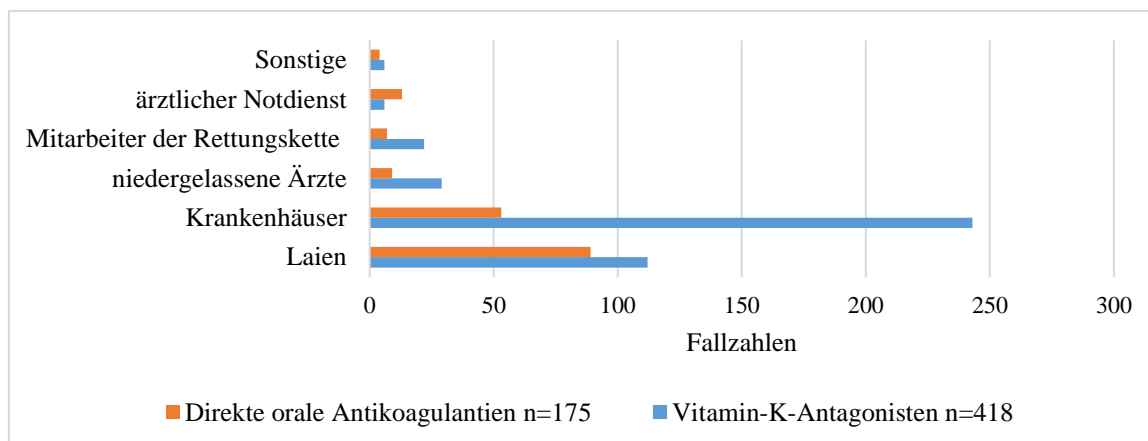
**Abbildung 6: Jährliche Beratungsfälle zu Monoexpositionen mit DOAK im GIZ Mainz 2000-2019**

### 4.3.3 Anrufer

Bei den DOAK wurde etwa die Hälfte der Anrufe von Laien (50,9%), medizinisch Unkundigen, getätigt, etwa <ein Drittel der Anrufer kam aus Krankenhäusern (Klinikärzten bzw. Krankenhauspersonal) (30,3%), seltener vom ärztlichen Notdienst (7,4%) oder niedergelassenen Ärzten (5,1%). Mitarbeiter der Rettungskette (4%), wie Notärzte, Mitarbeiter der Rettungsdiensten und der Leitstellen verbuchten nur wenige Anfragen, ebenso Sonstige (2,3%), wie Pflegekräfte in Heimen, Apotheker oder andere toxikologische Zentren.

In der Gruppe der VKA wurde das GIZ in Mainz in mehr als der Hälfte der Fälle von Klinikärzten bzw. Krankenhauspersonal (58,1%) kontaktiert, in etwa einem Viertel von Laien

(26,8%), seltener von niedergelassenen Ärzten (6,9%) oder von Mitarbeitern der Rettungskette (5,3%). Selten wurden Anrufe vom ärztlichen Notdienst (1,45%) oder Sonstigen (1,45%), wie Apothekern oder Pflegeheimmitarbeitern, entgegengenommen.



**Abbildung 7: Anrufer der Gesamtkohorte**

#### 4.4 Umstände der Exposition

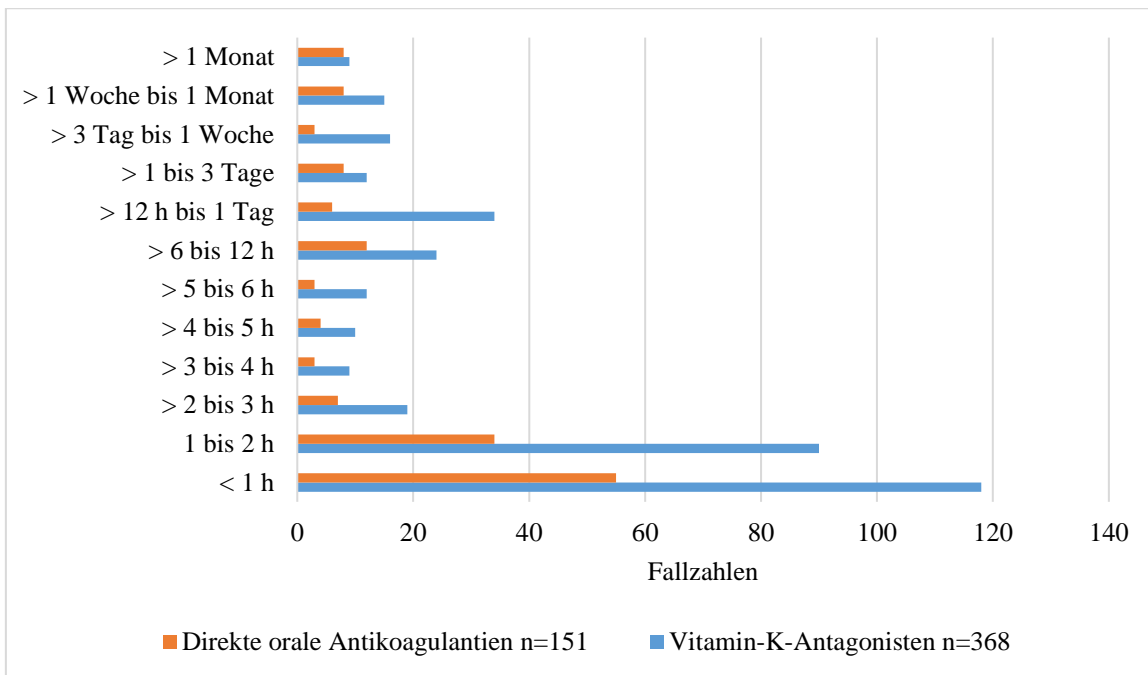
##### 4.4.1 Expositionsort

Die Expositionen fanden in beiden oralen Antikoagulantien-Gruppen fast ausschließlich im häuslichen Umfeld statt, selten im Pflegeheim, Krankenhaus oder anderen Einrichtungen.

##### 4.4.2 Latenzzeit

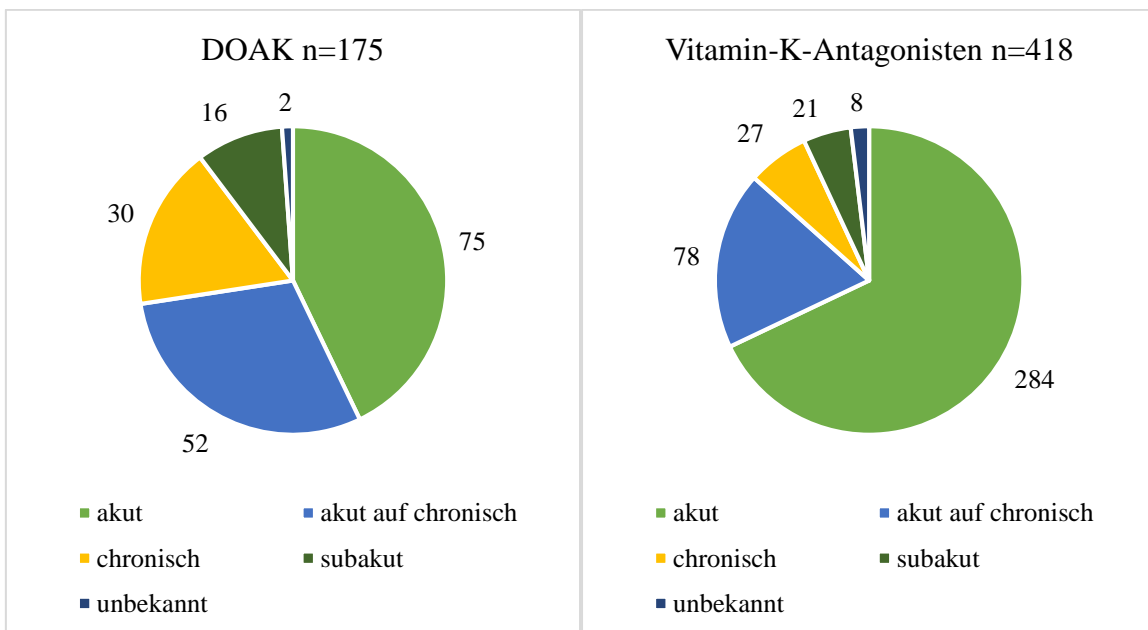
In der Gruppe der DOAK war bei der großen Mehrheit der Patienten (86,3%) die Latenzzeit von der erfolgten Exposition bis zum Anruf im GIZ Mainz bekannt. Die allermeisten Expositionen wurden schon innerhalb des ersten Tages nach der Exposition gemeldet (82,1%), am häufigsten, nach weniger als einer Stunde (36,4%) oder innerhalb von ein bis zwei Stunden (22,5%) nach der Einnahme. Spätere Anrufe entfielen mit identischen Anteilen auf die folgenden Kategorie > 1Tag bis 3 Tage, > 1 Woche bis 1 Monat und > 1 Monat (jeweils 5,3%), sowie selten auf > 3 Tage bis 1 Woche (2%) nach der Exposition.

Bei den VKA war ebenfalls beim größten Teil der Expositionsfälle die Latenzzeit bekannt (88%). Die überwiegende Zahl der Anrufe erfolgte innerhalb des ersten Tages nach der Einnahme (85,9%), oft nach weniger als einer Stunde (32,1%) und innerhalb von ein bis zwei Stunden (24,5%) nach der Exposition. Die übrigen Einnahmen wurden erst später gemeldet und entfielen recht gleichmäßig auf die Kategorien > 1 Tag bis 3 Tage (3,3%), > 3 Tage bis 1 Woche (4,3%) und > 1 Woche bis 1 Monat (4,1%) und seltener auf > 1 Monat (2,4%).



**Abbildung 8: Latenzzeit der Anrufe nach der Exposition in der Gesamtkohorte**

#### 4.4.3 Typ der Vergiftung



**Abbildung 9: Typ der Vergiftung der Gesamtkohorte**

Bei den DOAK erfolgte bei mehr als zwei Fünfteln der Patienten (42,9%) die Exposition innerhalb von 24 h (akute Vergiftung). In etwa einem Drittel der Fälle (29,7%) wurde nach längerfristiger DOAK-Einnahme akut eine Überdosis ingestiert (akut auf chronische Vergiftung). Eine längerfristige Einnahme (> 1 Monat) lag bei 17,1% der Fälle vor (chronische Vergiftung). Ein Expositionszeitraum von > 24 h bis ≤ 1 Monat (subakute Vergiftung) war seltener zu verzeichnen (9,1%) und in 1,2 % der Fälle war der Typ der Vergiftung unbekannt.

Bei den VKA entfielen etwa zwei Drittel der Expositionen (67,9%) auf akute und fast ein Fünftel (18,7%) auf akut auf chronische Vergiftungen. Längere Einnahmen von mehr als einem Monat (chronische Vergiftung) (6,5%) und subakute Expositionen (5%) waren selten. Bei 1,9% der Fälle ließ sich der Typ der Vergiftung nicht bestimmen.

#### **4.4.4 Dosis**

Grundsätzlich wurde bei der Ermittlung der eingenommenen Dosis folgendermaßen vorgegangen: Der Akutdosis wurde bei bekannter längerfristiger Einnahme, d. h. bei chronischem oder akut auf chronischem Expositionstyp, die Erhaltungsdosis innerhalb von zwei Halbwertszeiten bei den DOAK (ca. 24 h) und einer Halbwertszeit bei Phenprocoumon (etwa 7 Tage) und Warfarin (ca. 3 Tage) dazu addiert. Bei den VKA wurde für Phenprocoumon stets eine mittlere Wochendosis von 15 mg (5 Tabletten á 3 mg) bzw. für Warfarin eine 3-Tagedosis von 15 mg (3 Tabletten á 5 mg) angesetzt, da die individuelle Erhaltungsdosis unbekannt war. Waren Dosisintervalle angegeben, so wurde stets die Höchstdosis (Maximaldosis) zur Auswertung herangezogen. Besonders bei Expositionen von Kleinkindern wurde oftmals keine komplette Tablette eingenommen (z. B. eine Tablette nur angelutscht), sodass hier einheitlich die Dosisbezeichnung Kostprobe (KP) mit der Menge einer Viertel Tablette eingesetzt wurde. Bei den DOAK konnte in einigen Fällen einer fehlenden Dosisangabe diese über die angegebene Indikation der oralen Antikoagulation hergeleitet und so die entsprechende Standarddosis eingefügt werden. Bei der Angabe „therapeutische Dosis“ wurde bei Phenprocoumon stets die mittlere Wochendosis bzw. bei Warfarin die 3-Tagedosis angenommen.

Bei den DOAK konnte so für 162 von 175 Fällen (92,6%) die eingenommene Dosis ermittelt werden. Eine längerfristige Einnahme war bei etwa der Hälfte dieser Patienten (82 Fälle bzw. 50,6%) dokumentiert. Die Dosisspanne erstreckte sich bei allen Einzelwirkstoffen beginnend mit einer Kostprobe bis zum Vielfachen der üblichen Tagesdosis. Die Durchschnittsdosis lag stets mindestens doppelt so hoch wie die Mediandosis, mit Ausnahme von Edoxaban, wo Durchschnitts- und Mediandosis nahezu identisch waren.

Bei 376 von 418 Fällen der VKA (90%) konnte retrospektiv die Dosis bestimmt werden. Bei etwa einem Viertel dieser Patienten (99 Fälle bzw. 26,3%) war eine längerfristige Einnahme bekannt. Die Dosisspanne reichte bei Phenprocoumon und Warfarin beginnend mit einer Kostprobe bzw. 2,5 mg bis zum Vielfachen der üblichen Wochendosis. Die durchschnittliche Dosis lag bei Phenprocoumon etwa doppelt so hoch wie die Mediandosis, während sie für Warfarin nur geringfügig höher war.

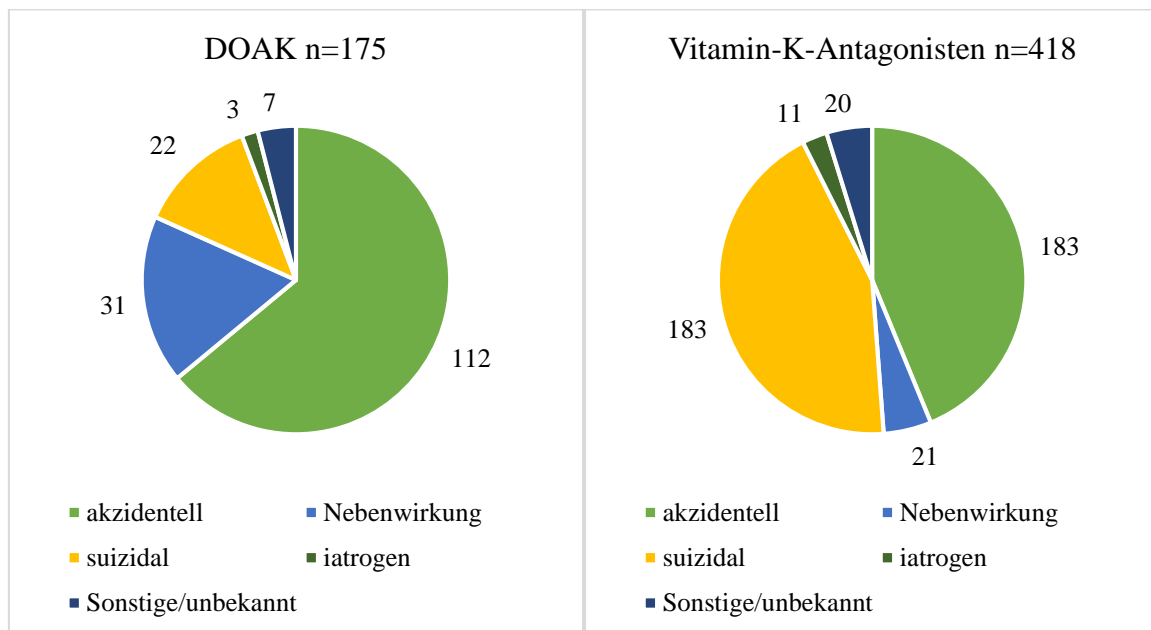
	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Phenprocoumon	Warfarin
Fallzahl mit Dosisangabe (davon längerfristige Einnahme)	n=51 (n=33)	n=65 (n=28)	n=37 (n=17)	n=9 (n=7)	n=366 (n=96)	n=10 (n=3)
Dosisspanne	KP bis 15 000 mg	KP bis 1000 mg	KP bis 205 mg	KP bis 240 mg	KP bis 450 mg	2,5 bis 300 mg
Durchschnittsdosis	594 mg	138 mg	20 mg	115 mg	71 mg	109 mg
Mediandosis	300 mg	40 mg	7,5 mg	120 mg	30 mg	77,5 mg

**Tabelle 13: Eingenommene Dosis an oralen Antikoagulantien aufgeschlüsselt nach den Einzelwirkstoffen**

#### 4.4.5 Ätiologie

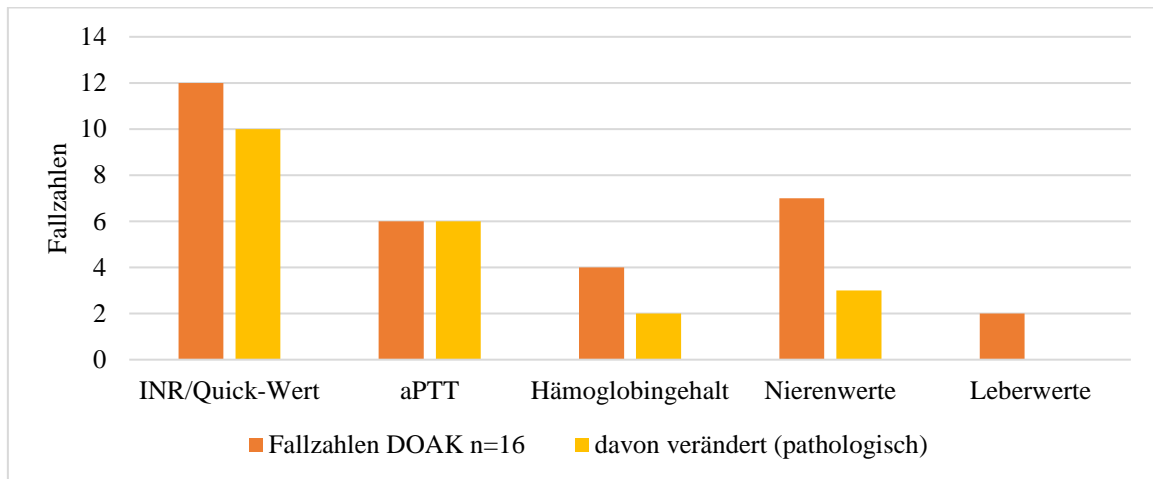
Die Exposition mit DOAK war in nahezu zwei Dritteln der Fälle unbeabsichtigt (akzidentelle Ursache) (64%). Fast ein Fünftel der Beratungen erfolgte im Rahmen von Nebenwirkungen (17,7%). Eine suizidale Absicht lag 12,6% der Fälle zu Grunde. Lediglich 1,7% der Anrufe beruhten auf ärztlichem Verschulden (iatrogene Ursache). 4% der Fälle waren bedingt eine durch sonstige/unbekannte Ursache, wie z. B. ein Arzneimittelabusus.

Bei den VKA waren annähernd 90% der Fälle jeweils zur Hälfte akzidenteller Natur (43,8%) bzw. durch suizidale Absichten (43,8%) bedingt. Die Ätiologie der restlichen Fälle beruhte auf Nebenwirkungen (5,0%), iatrogene Genese (2,6%) und sonstigen/unbekannten Ursachen (z. B. Arzneimittelabusus, Giftbeibringung) (4,8%).



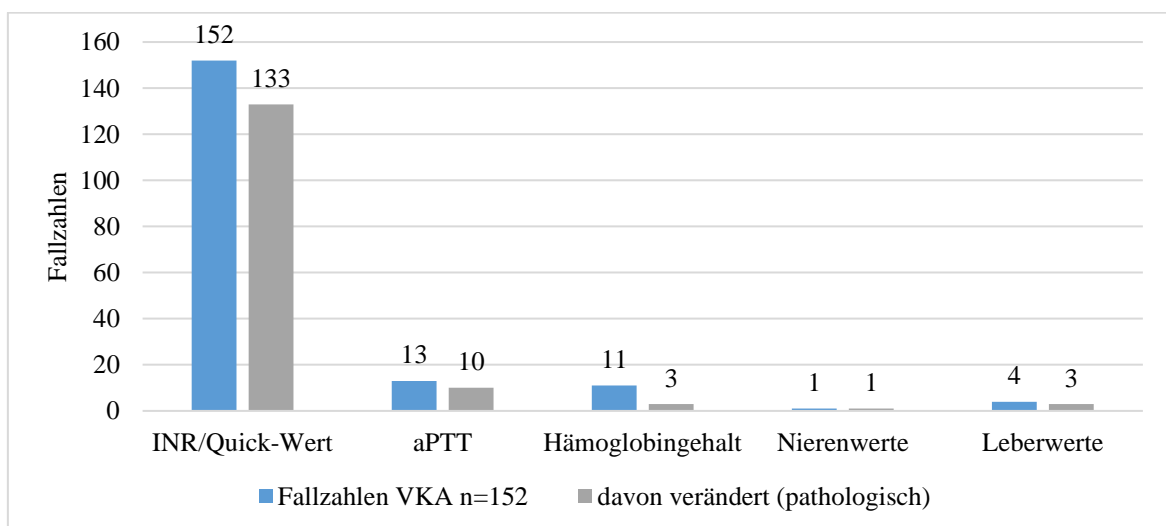
**Abbildung 10: Ätiologie der Expositionen der Gesamtkohorte**

## 4.5 Labordiagnostik



**Abbildung 11: Laborparameter und ihre Veränderung bei DOAK der Gesamtkohorte**

Bei 16 Patientenfällen (9,1%) der DOAK waren Laborparameter bekannt. Es handelte sich dabei am häufigsten um den INR bzw. Quick-Wert (12 Fälle), der in 10 Fällen von der Norm abwich (INR > 1,1, Quick-Wert < 70%). Die aPTT wurde bei 6 Personen gemessen und war in allen Fällen verlängert (aPTT > 37 sec). Der Gehalt des Blutes an Hämoglobin (roter Blutfarbstoff, Hb) wurde bei 4 Patienten bestimmt und war in zwei Fällen erniedrigt (< 12 g/dl). Laborparameter der Niere (Serumkreatinin, Kreatinin-Clearance) wurden in 7 Fällen ermittelt und waren bei 3 Patienten pathologisch verändert. Nur in 2 Fällen waren Leberwerte überliefert, die alle im Normbereich lagen. Bei einem Fall einer Exposition mit Apixaban wurde ein Plasmaspiegel von 300 ohne Angabe der Einheit dokumentiert.



**Abbildung 12: Laborparameter und ihre Veränderung bei VKA der Gesamtkohorte**

In der Gruppe der VKA wurden bei 152 Patienten (36,4%) Laborteste durchgeführt und an das GIZ Mainz übermittelt. Der INR bzw. Quick-Wert wurde bei 152 Patienten bestimmt und es lag größtenteils (133 Fälle bzw. 87,5%) eine Abweichung von den Normwerten vor. Die aPTT

wurde bei 13 Fällen ermittelt und war bei 10 Patienten (76,9%) verlängert. Der Hämoglobin-Gehalt des Blutes (Hb) wurde bei 11 Fällen bestimmt und war nur bei etwa einem Viertel der Patienten (3 Fälle bzw. 27,3%) vermindert. Nieren- und Leberwerte wurden nur selten gemessen und waren dann aber meist verändert.

#### 4.6 Blutungskomplikationen

In der Kohorte der DOAK wurde bei 21 von 175 Patienten (12%) und in der Gruppe der VKA bei 27 von 418 Fällen (6,5%) das Auftreten von Blutungen an das GIZ Mainz gemeldet, d. h. über beide Gruppen hinweg 48 Blutungsfälle (8,1%).

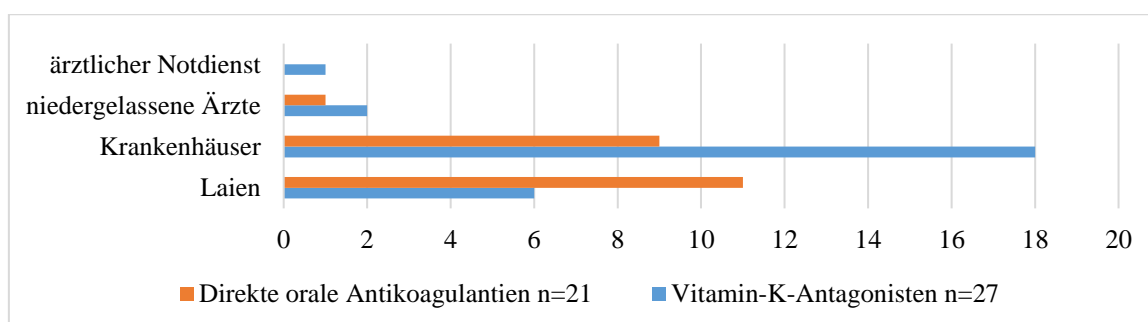
##### 4.6.1 Patientenkollektiv

Die Untergruppe der Patienten mit Blutungskomplikationen unter DOAK bestand aus 21 Personen, von denen 11 männlichen (52,4%), 9 weiblichen (42,8%) und eine unbekanntes Geschlechts (4,8%) waren. Von Blutungen betroffen waren 12 Ältere (57,1%), 9 Erwachsene (42,9%) und keine Kinder oder Jugendliche.

Blutungskomplikationen unter VKA wurden bei 27 Patienten gemeldet. Das Geschlechtsverhältnis lag bei 16 Männern (59,3%), 10 Frauen (37%) und einer Person unbekannter Geschlechtszugehörigkeit (3,7%). Bezogen auf die Altersgruppen handelte es sich um 8 Ältere (29,6%), 18 Erwachsene (66,7%) und 1 Kleinkind (3,7%).

Zur Bestimmung des Durchschnitts- und Medianalters stand keine ausreichende Datengrundlage zur Verfügung.

##### 4.6.2 Anrufer



**Abbildung 13: Anrufer bei Blutungskomplikationen**

Bei Blutungskomplikationen unter DOAK wurde das GIZ Mainz in etwa der Hälfte der Fälle von Laien (52,4%) und in mehr als zwei Fünfteln der Fälle von Krankenhäusern (42,9%) in Form von Klinikärzten kontaktiert. Von niedergelassenen Ärzten kam nur ein einziger Anruf (4,7%).

Bei Blutungen unter VKA stellten Krankenhäuser mit zwei Drittel aller Beratungen (66,7%) die größte Gruppe, gefolgt von den Laien mit mehr als einem Fünftel (22,2%). Niedergelassene Ärzte (7,4%) und der ärztliche Notdienst (3,7%) ersuchten hingegen seltener eine Giftberatung zu Blutungen unter VKA.

#### 4.6.3 Latenzzeit

Bei DOAK-Expositionen mit Blutungskomplikationen war bei einer Mehrheit der Patienten (12 Fälle bzw. 57,1%) die exakte Latenzzeit bekannt, wobei die Hälfte der Anrufe im GIZ Mainz innerhalb eines Tages nach der Exposition getätigt wurden. Die übrigen Beratungen erfolgten später und dabei besonders häufig nach einer Latenzzeit von mehr als einen Monat.

In der Gruppe der VKA mit Blutungskomplikationen war bei etwa drei Vierteln der Patienten (21 Fälle bzw. 77,8%) die Latenzzeit bekannt. Es entfielen nur gut ein Siebtel der Beratungen (14,3%) auf die ersten 24 h nach der Einnahme. Die übergroße Mehrheit (85,7%) kontaktierte das GIZ Mainz erst nach einer Latenzzeit von mehr als einem Tag, wobei die meisten dieser Fälle auf die Zeitspanne > 1 Woche bis 1 Monat und vergleichsweise seltener auf > 1 Monat entfielen.

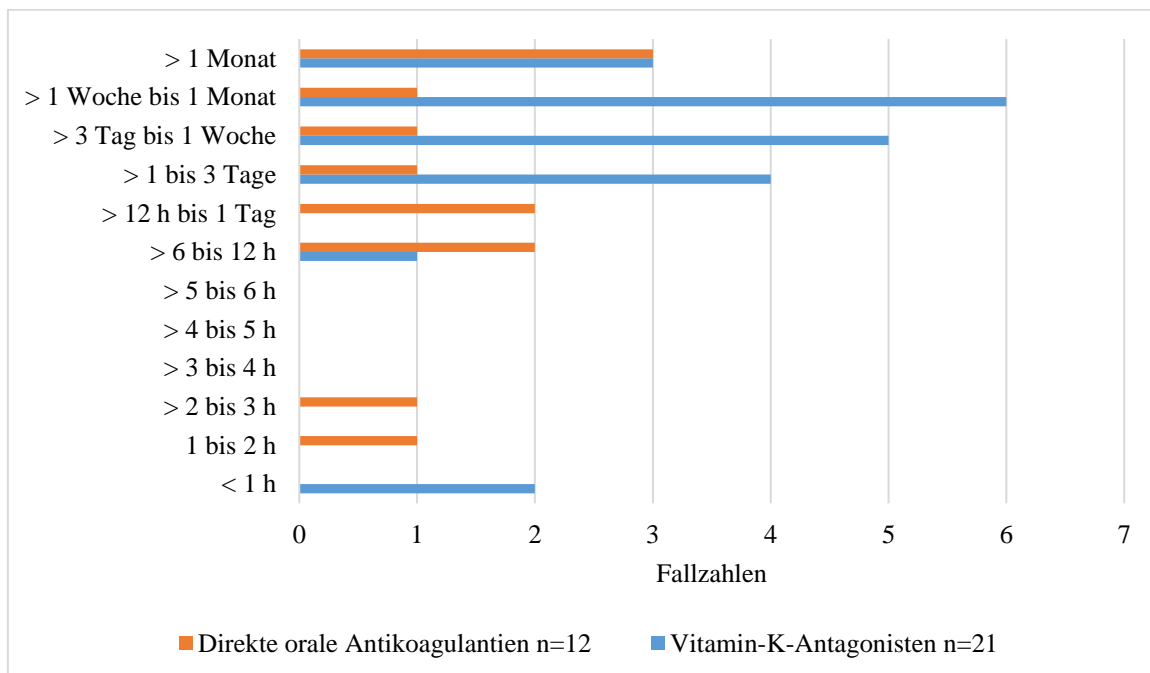


Abbildung 14: Latenzzeit der Anrufe nach Exposition bei Blutungskomplikationen

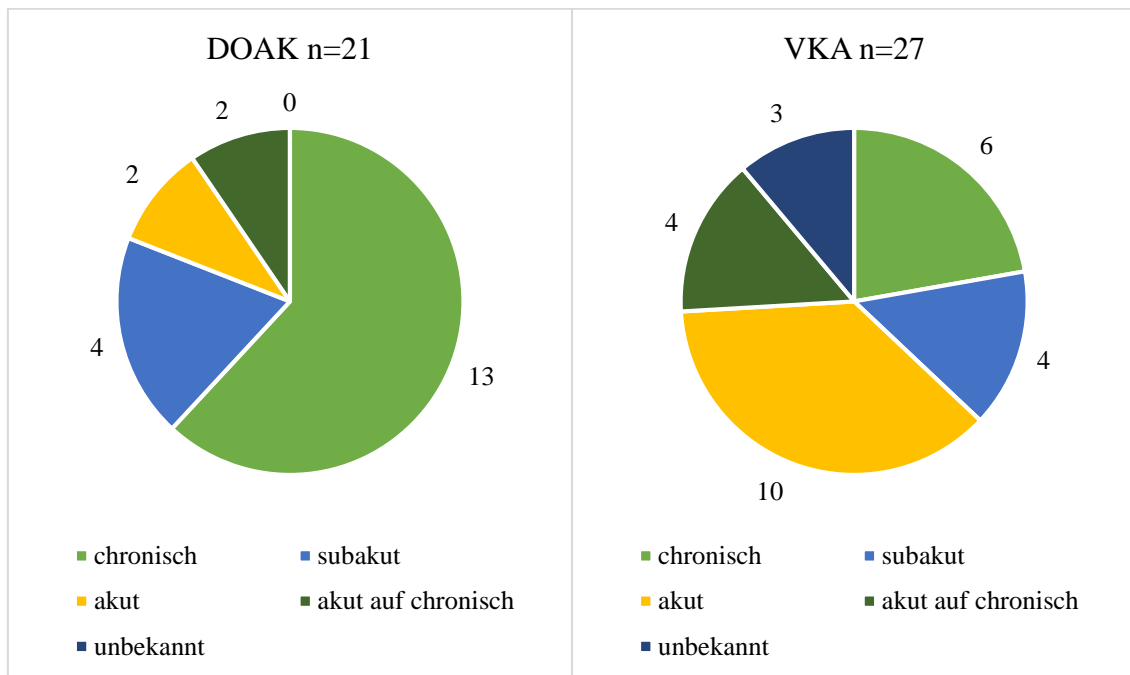
#### 4.6.4 Typ der Vergiftung

Blutungskomplikationen bei den DOAK traten in etwa zwei Dritteln der Fälle (61,9%) bei längerfristiger Einnahme (chronische Vergiftung) und zu ca. einem Fünftel (19,1%) bei Expositionszeiten von > 24 Stunden bis zu 1 Monat (subakute Vergiftung) auf. Jeweils fast ein



Zehntel der Blutungen (9,5%) entfielen auf Ingestionen innerhalb von 24 h (akute Vergiftungen) und auf längerfristige Einnahmen mit akuter Überdosierung (akut auf chronische Vergiftungen).

Bei den VKA kam es bei etwa zwei Fünfteln der Personen (37,1%) nach der akuten Einnahme zu Blutungen. Etwa ein Fünftel (22,2%) entfiel auf chronische Expositionen und jeweils etwa ein Siebtel (14,8%) der Einnahmen auf akut auf chronische und subakute Expositionstypen. Drei Fälle (11,1%) ließen sich nicht eindeutig zuordnen (unbekannter Typ).



**Abbildung 15: Vergiftungstyp bei Blutungskomplikationen**

#### 4.6.5 Dosis

Bei den DOAK war bei 16 von 21 Fällen (76,1%) mit Blutungskomplikationen die eingenommene Dosis ermittelbar. Eine längerfristige Einnahme war für den größten Teil dieser Blutungsfälle (13 Fälle bzw. 81,3%) dokumentiert. Dabigatran wies eine sehr große Dosisspanne auf, bedingt durch einen Fall mit extremer Überdosis (100 Tabletten). Die Durchschnittsdosis war bei Dabigatran etwa sechsfach so hoch wie die Mediandosis, während sie bei Rivaroxaban und Apixaban weitgehend übereinstimmten.

Die eingenommene Dosis war bei den VKA mit Blutungskomplikationen bei 20 von 27 Fällen (74,1%) bestimmbar. Zwei Fünftel dieser Patienten (8 Fälle bzw. 40%) nahm die VKA chronisch ein. Die ermittelte Dosisspanne bei Phenprocoumon reichte von einer Vierteltablette bis zu 150 Tabletten. Die Durchschnittsdosis lag etwa zweifach so hoch wie die Mediandosis. Nur ein einziger Fall einer akuten Einnahme von 300 mg Warfarin war unter den Blutungskomplikationen vertreten.

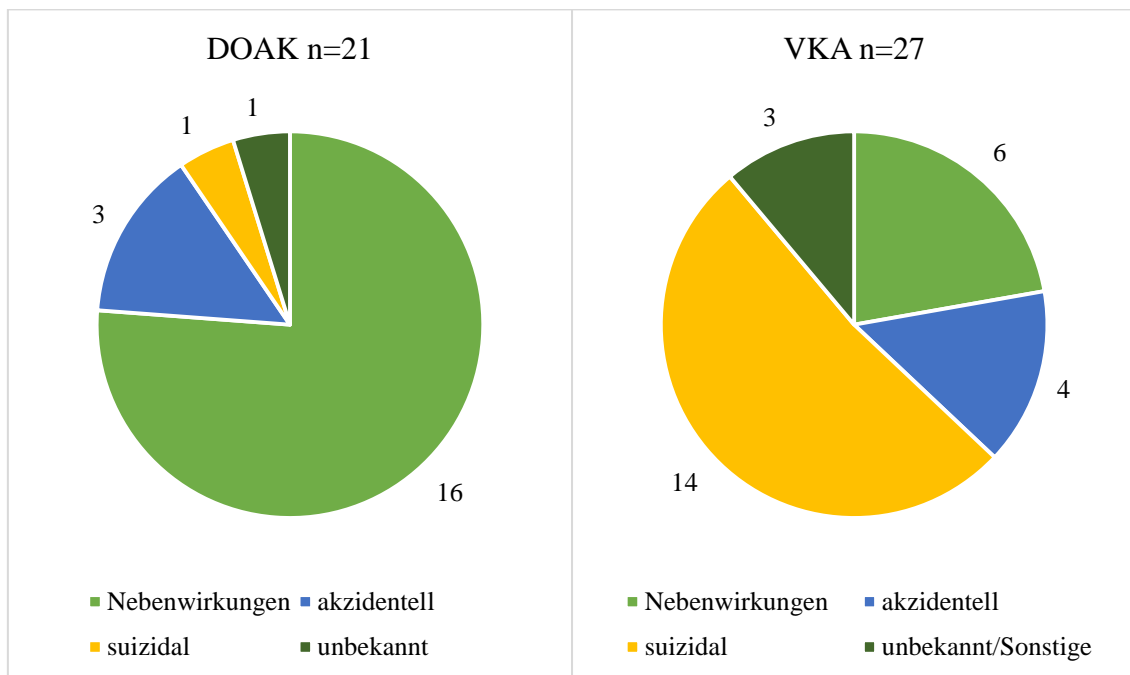
	<b>Dabigatran</b>	<b>Rivaroxaban</b>	<b>Apixaban</b>	<b>Phen- procoumon</b>	<b>Warfarin</b>
Fallzahl mit Dosis- angabe (davon längerfristige Einnahme)	n=12 (n=10)	n=3 (n=2)	n=1 (n=1)	n=19 (n=8)	n=1 (n=0)
Dosisspanne	220 bis 15 000 mg	10 bis 40 mg	10 mg	0,75 bis 450 mg	300 mg
Durchschnittsdosis	1535 mg	30 mg	10 mg	100 mg	
Mediandosis	260 mg	40 mg	10 mg	45 mg	

**Tabelle 14: Eingenommene Dosis an oralen Antikoagulantien mit Blutungskomplikationen aufgeschlüsselt nach den Einzelwirkstoffen**

#### 4.6.6 Ätiologie

Blutungen unter DOAK traten überwiegend bzw. in etwa drei Viertel der Fälle (76,2%) im Rahmen von Nebenwirkungen auf. Bei einem Siebtel der Patienten war die akzidentelle Einnahme (14,3%) von DOAK ursächlich. Selten lag eine suizidale Absicht (4,8%) oder eine unbekannte Ätiologie (4,7%) der Exposition zu Grunde.

In der Untergruppe der VKA traten Blutungen hingegen bei etwa der Hälfte der Beratungsfälle (51,9%) nach der Einnahme in suizidaler Absicht auf. In etwa einem Fünftel der Fälle (22,2%) war eine Nebenwirkung und ca. einem Siebtel eine unbeabsichtigte, akzidentelle Einnahme (14,8%) ursächlich. Beim restlichen Zehntel (11,1% bzw. 3 Fälle) lag eine unbekannte Ursache (2 Fälle) und in einem Fall eine Giftbeibringung vor.



**Abbildung 16: Ätiologie der Expositionsfälle mit Blutungskomplikationen**

#### 4.6.7 Verteilung der Blutungskomplikationen auf die Wirkstoffe

Blutungen in der Gruppe der DOAK traten vorwiegend unter Dabigatran (66,7%) auf, in etwa einem Fünftel (19%) unter Apixaban und in etwa einem Siebtel (14,3%) unter Rivaroxaban auf. Setzt man die Fälle von Blutungskomplikationen mit der Gesamtheit der beratenen Monoexpositionen zu den Einzelwirkstoffen ins Verhältnis, so zeigt sich, dass in fast einem Viertel der Dabigatran-Expositionen (24,6%), in nahezu einem Zehntel der Apixaban-Expositionen (9,8%) und bei 4,4% der Rivaroxaban-Expositionen Blutungen an das GIZ Mainz gemeldet wurden. Bei den wenigen Fällen von Edoxaban-Expositionen wurden im Untersuchungszeitraum keine Blutungskomplikationen bekannt.

In der Gruppe der VKA kam es fast ausschließlich unter Phenprocoumon und in einem Fall unter Warfarin zu Blutungskomplikationen, die in 6,4% bzw. 10% der beratenen Monoexpositionen gemeldet wurden. Bei den zwei Fällen von Expositionen mit Acenocoumarol wurden keine Blutungen bekannt.

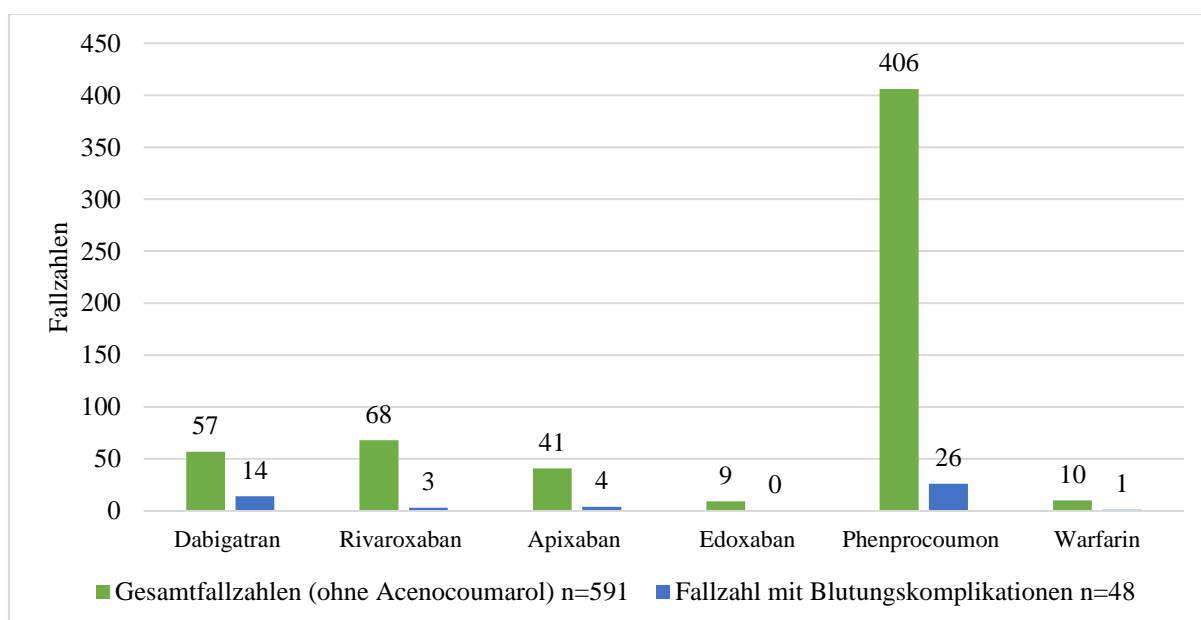


Abbildung 17: Verteilung der Blutungen auf die Wirkstoffe

#### 4.6.8 Lokalisation der Blutungen

In der Gruppe der DOAK verteilten sich die Blutungskomplikationen zu einem Viertel auf den Magen-Darm-Trakt (25,9%) und zu einem Siebtel war die Nase (14,8%) betroffen. Jeweils etwa ein Zehntel der Blutungen traten im Urogenitaltrakt (11,1%) oder im Bereich der Haut (11,1%), wie z. B. Hämatome oder Petechien, auf, und 7,4% betrafen das Auge. Lebensgefährliche Blutungen, wie intrakranielle (3,7%) oder abdominale Blutungen (3,7%) wurden eher selten gemeldet, ebenso andere Blutungslokalisationen, wie eine Einblutung in die

Schrittmachertasche, Bluthusten, verlängerte Blutungszeit nach einer Verletzung oder blutungsbedingte Anämien (jeweils 3,7%).

Unter den VKA betrafen Blutungen zu etwa einem Fünftel die Haut (21,6%) und den Urogenital- (18,9%) und zu ca. einem Sechstel den Gastrointestinaltrakt (16,2%). Etwa ein Siebtel der Blutungslokalisationen entfiel auf die Nase (13,5%), ca. ein Zehntel waren Anämien (10,8%) und seltener verlängerte Blutungszeiten (5,4%), die nach Verletzungen oder im Rahmen der Menstruation auftraten. Lebensgefährliche Blutungen, wie intrakranielle (2,7%) oder retroperitoneale Blutungen (2,7%), wurden nur selten gemeldet. Selten waren auch andere Körperregionen betroffen, wie Einblutungen ins Auge (2,7%) oder Zahnfleischbluten (2,7%).

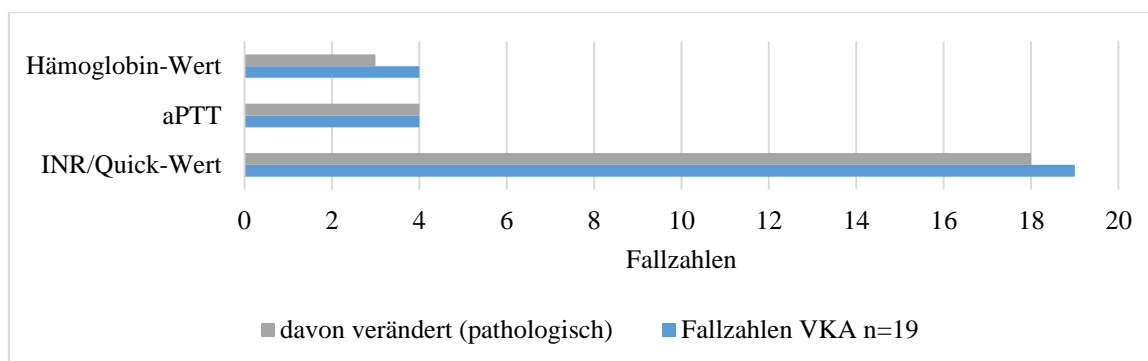
Lokalisation	DAOK		VKA	
	Anzahl	prozentualer Anteil	Anzahl	prozentualer Anteil
Gastrointestinaltrakt	7	25,9%	6	16,2%
Nase	4	14,8%	5	13,5%
Urogenitaltrakt	3	11,1%	7	18,9%
Haut (Hämatom, Petechien)	3	11,1%	8	21,6%
Auge	2	7,4%	1	2,7%
Blutungsanämie	2	7,4%	4	10,8%
intrakraniell	1	3,7%	1	2,7%
Bauchraum	1	3,7%	0	
Bluthusten	1	3,7%	0	
Schrittmachertasche	1	3,7%	0	
Verlängerte Blutungszeit	1	3,7%	2	5,4%
retroperitoneal	0		1	2,7%
Zahnfleisch	0		1	2,7%
Unbekannte Lokalisation	1	3,7%	1	2,7%
<b>Summe</b>	<b>27</b>	<b>99,9%</b>	<b>37</b>	<b>99,9%</b>
<b>Anzahl Patienten</b>	<b>21</b>		<b>27</b>	

**Tabelle 15: Lokalisation der Blutungen** (Beim gleichen Patienten sind mehrere Blutungslokalisationen möglich.)

#### 4.6.9 Labordiagnostik

In der Gruppe der DOAK lagen für ein Drittel der Patienten mit Blutungskomplikationen (7 von 21 Fällen bzw. 33,3%) Laborwerte vor: Der INR- bzw. Quick-Wert wurde bei 5 Personen gemessen und war bei allen anormal, in einem Fall (Quick 6%) sogar massiv reduziert. Bei einem dieser Patienten wurde der Quick-Test auch als Prothrombinzeit angegeben, die deutlich verlängert war (PT 98 sec). Die aPTT war bei 4 Patienten verlängert, davon bei 2 Personen deutlich (aPTT 176 bzw. 80,9 sec). Von 3 gemessenen Hb-Werten waren 2 lebensbedrohlich erniedrigt (Hb 5,2 bzw. 7,1 g/dl) und einer normwertig. Nierenwerte (Kreatinin-Spiegel bzw.

Kreatinin-Clearance) lagen für 3 Patienten mit Dabigatran-Exposition vor. Die Ergebnisse davon waren einmal grenzwertig normal (Kreatinin 1,2 mg/dl), zeigten einmal eine leicht eingeschränkte Nierenfunktion (CrCl 60 ml/min) und einmal Nierenversagen (CrCl 5 ml/min). Bei den Blutungskomplikationen unter VKA sind für 19 von 27 Patienten (70,4%) Ergebnisse von globalen Gerinnungs- und/oder Bluttesten vorhanden. Nahezu alle der 19 gemessenen INR- bzw. Quick-Werte wichen von der Norm ab (außer 1 Fall) und in 15 Fällen (78,9% der INR-/Quick-Werte) lag sogar eine schwere Veränderung vor. Allein in 8 Fällen (44,4% der INR-/Quick-Werte) war der INR- bzw. Quick-Wert nicht mehr messbar bzw. der Quick-Wert 0%, darunter auch die beiden Fälle von lebensbedrohlichen Blutungen (retroperitoneale bzw. Hirnblutung). Die aPTT war in allen 4 gemessenen Fällen stark verlängert und die Werte erstreckten sich in einer Spanne von 109 bis 173 sec. Bei 4 Personen wurde der Hämoglobin-Wert ermittelt, der bei zwei Patienten mäßig (Hb 11,1 bzw. 9,5 g/dl) und bei einem lebensbedrohlich erniedrigt war (Hb 6,4 g/dl).



**Abbildung 18: Labordiagnostik bei Blutungskomplikationen unter VKA**

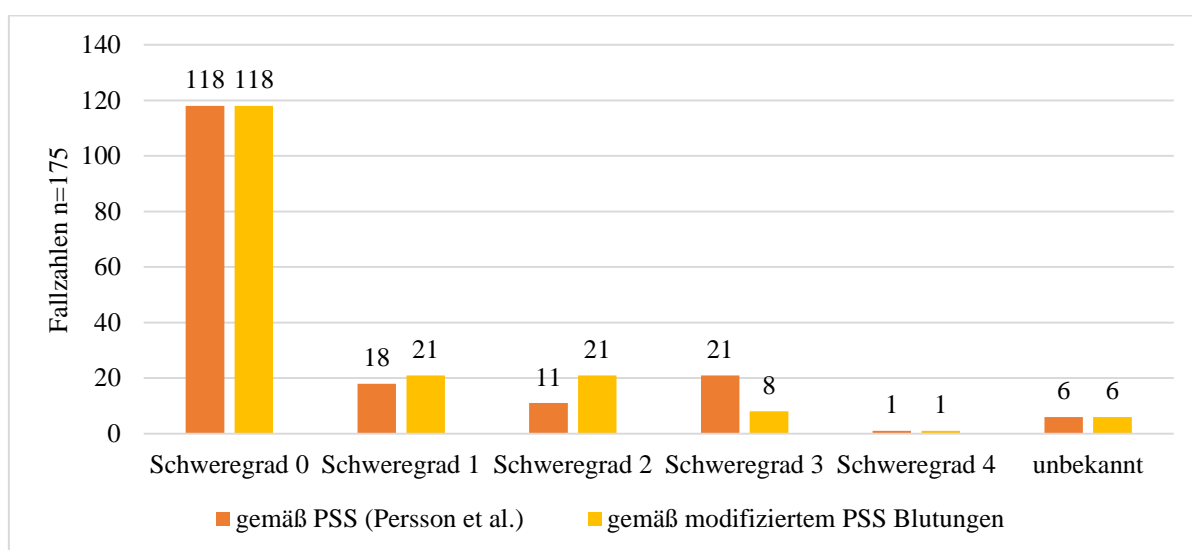
#### 4.7 Maximale Schweregrade

Wurden beim gleichen Patientenfall Schweregrade zum Zeitpunkt 1 und 2 ermittelt, so wurde stets der höchste Wert verwendet (maximaler Schweregrad).

Bei den DOAK wurde das Fehlen von Symptomen in etwa zwei Dritteln (67,4%) aller beratenen Expositionsfälle gemeldet. In einigen wenigen Fällen ließ die Dokumentation keine SchwereEinstufung zu (3,4%). Ein einzelner Todesfall (0,6%) wurde entsprechend dem Schweregrad 4 zugerechnet. Gemäß dem PSS nach Persson et al. entfielen etwa ein Zehntel (10,3%) der Einstufungen auf milde Symptome entsprechend Schweregrad 1. Die eher seltenen Fälle (6,3%) mit alleinigen Veränderungen globaler Gerinnungs- (INR/Quick-Wert, aPTT) bzw. Blutteste (Hb-Wert) unterschiedlicher Ausprägung oder Anämien wurden alle konsequent als Gerinnungsstörung bewertet und daher zusammen mit anderen moderaten Symptomen dem Schweregrad 2 zugeordnet. Fast ein Achtel der Fälle (12%) mit verschiedensten Lokalisation

von Blutungen, schweren Blutungsanämien oder anderen schwersten Symptomen wurde gemäß dem PSS in den Schweregrad 3 eingestuft.

Nach dem eigens für die Kategorie Blut in dieser Arbeit modifizierten PSS (siehe Methodenteil 3.3.2) ergab sich eine veränderte Verteilung auf die Schweregrade: Jeweils etwa ein Achtel der beratenen Patientenfälle (12%) mit mäßigen Abweichung der Gerinnungs- bzw. Blutwerte wurden hier dem Schweregrad 1 und alle Fälle mit schweren Laborveränderungen des Blutes und/oder nicht lebensbedrohlichen Blutungen oder Anämien ( $Hb < 12 \text{ g/dl}$ ) wurden dem Schweregrad 2 zugeordnet (12%). 4 Fälle (4,6%) mit lebensbedrohlichen Blutungen, schweren Blutungsanämien ( $Hb < 8 \text{ g/dl}$ ) oder anderen lebensgefährlichen Symptomen wurden an das GIZ Mainz gemeldet und dem Schweregrad 3 zugeteilt.

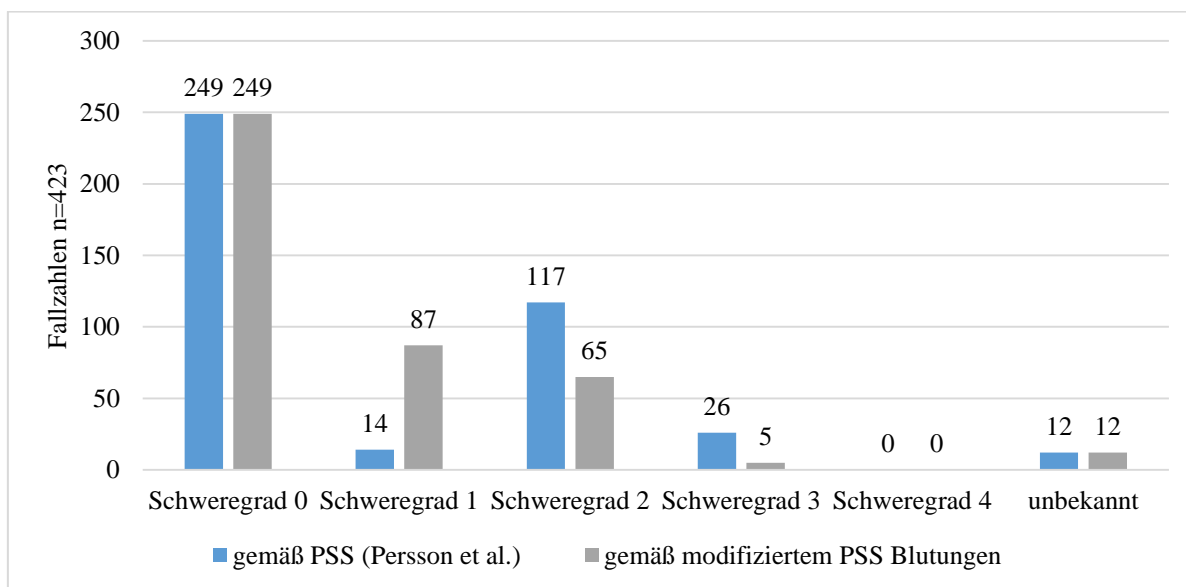


**Abbildung 19: Maximale Schweregrade der Monoexpositionen mit DOAK**

Mehr als die Hälfte der beratenen Patientenfälle (59,6%) in der Gruppe der VKA wies keinerlei Symptome auf und wurde daher dem Schweregrad 0 zugeteilt, während 12 Fällen (2,9%) wegen fehlender Bewertungsdaten als unbekannt eingestuft wurden. Gemäß dem PSS nach Persson et al. wurden die seltenen Fälle mit leichten Symptomen (3,3%) dem Schweregrad 1 zugerechnet, während etwa ein Viertel der Fälle (28%) mit alleinigen Veränderungen globaler Gerinnungs- bzw. Blutteste unterschiedlicher Ausprägung als Gerinnungsstörung gewertet und zusammen mit anderen moderaten Symptomen dem Schweregrad 2 zugeordnet wurden. Die eher seltenen Fälle von Blutungen unterschiedlicher Lokalisationen, schweren Blutungsanämien oder schwersten anderen Symptomen (6,2%) wurden gemäß PSS alle in den Schweregrad 3 eingestuft.

Gemäß des für Blutungen modifizierten PSS ergibt sich eine andere Verteilung der Patienten auf die Schweregrade, bei der die Anzahl der eingestuften Fälle kontinuierlich mit zunehmendem Schweregrad abnimmt. Etwa ein Fünftel der Patienten (20,8%) mit mäßigen

Laborwertveränderungen des Blutes oder anderen milden Symptomen wurden dem Schweregrad 1 zugeordnet. Fast ein Sechstel der Fälle (15,5%) mit schweren Laborveränderungen des Blutes, nicht lebensbedrohlichen Blutungen oder anderen moderaten Symptomen wurde in den Schweregrad 2 eingeteilt. Nur in seltenen Fällen (1,2%) mit lebensbedrohlichen Blutungen, schwerer Blutungsanämie oder weiteren lebensgefährlichen Symptomen erreichten die Einstufung Grad 3.



**Abbildung 20: Maximale Schweregrade der Monoexpositionen mit VKA**

#### 4.8 Beratungsfälle mit Nachbefragungen

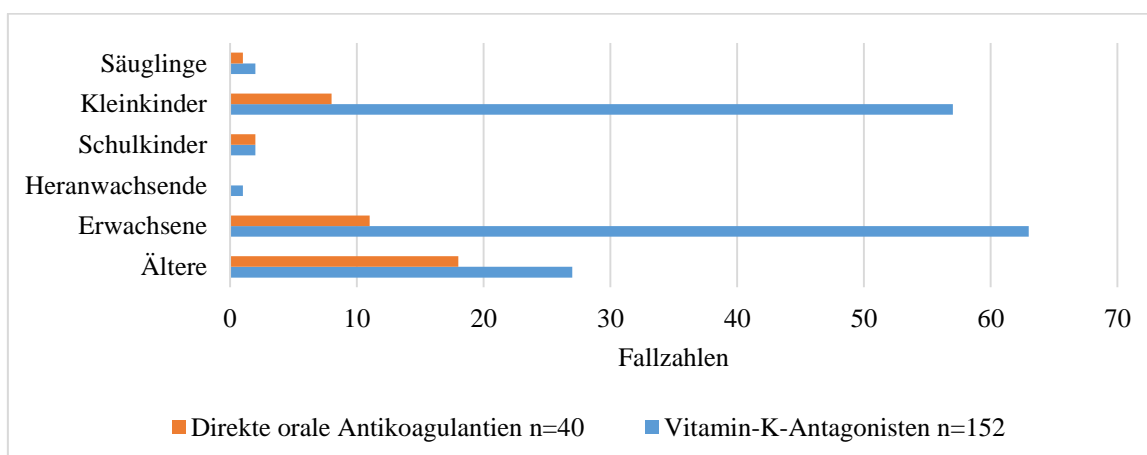
In der Gruppe der DOAK erreichten 40 freiwillige schriftliche Nachbefragungen das GIZ Mainz, d. h. von fast einem Viertel der Gesamtfälle (22,9%) lag in beantwortetes Follow-up vor. Bei den VKA wurden 152 Follow-ups von den Anrufern beantwortet, was mehr als einem Drittel der Gesamtkohorte (36,4%) entspricht.

##### 4.8.1 Patientenkollektiv

Die Gruppe der DOAK mit beantwortetem Follow-up bestand aus 22 männlichen (55%) und 18 weiblichen Patienten (45%). Darunter befanden sich 18 Ältere (45%)  $\geq 65$  Jahre und 11 Kinder und Jugendliche (27,5%)  $< 18$  Jahre. Das genaue Lebensalter lag von 37 Personen vor (Alterspanne 5 Monate bis 90 Jahre) und betrug im Durchschnitt 50,3 Jahre und im Median 63,5 Jahre.

Unter den Expositionen mit VKA und ausgefülltem Follow-up befanden sich 80 Personen männlichen (52,6%) und 72 Personen weiblichen Geschlechts (47,4%). Die Verteilung auf die Altersgruppen ergab 27 Ältere (17,8%) und 62 Kinder und Jugendliche (40,8%). Bei 151 Fällen

war das exakte Lebensalter dokumentiert (Altersspanne 4 Monate bis 90 Jahre), woraus sich ein Durchschnittsalter von 31,8 Jahren und ein Medianalter von 29 Jahren ableiten ließ.

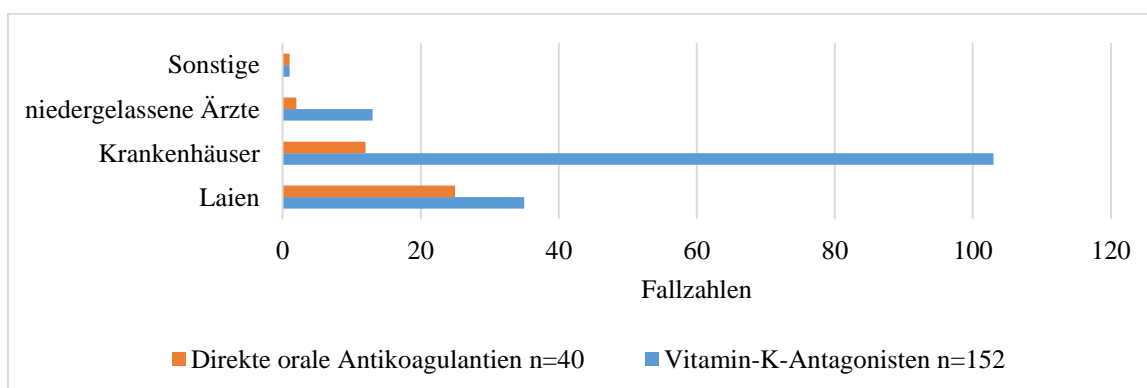


**Abbildung 21: Verteilung auf die Altersgruppen mit beantwortetem Follow-up**

#### 4.8.2 Rückmeldende

Auf die schriftlichen Nachbefragungen des GIZ Mainz antworteten in der Gruppe der DOAK mehrheitlich Laien (62,5%). Fast ein Drittel entfiel auf Klinikärzte (30%). Selten stammten die rückgesendeten Follow-up-Bögen von niedergelassenen Ärzten (5%) oder Sonstigen (2,5%), wie dem ärztlichen Notdienst.

Bei den VKA wurden die Follow-up-Bögen in nahezu zwei Drittel der Fälle von Klinikärzten (67,8%) ausgefüllt und in fast einem Viertel von Laien (23%). Seltener waren es niedergelassene Ärzte (8,5%) oder Sonstige (0,7%), wie Mitarbeiter eines Pflegeheims.



**Abbildung 22: Beantwortende der Follow-ups**

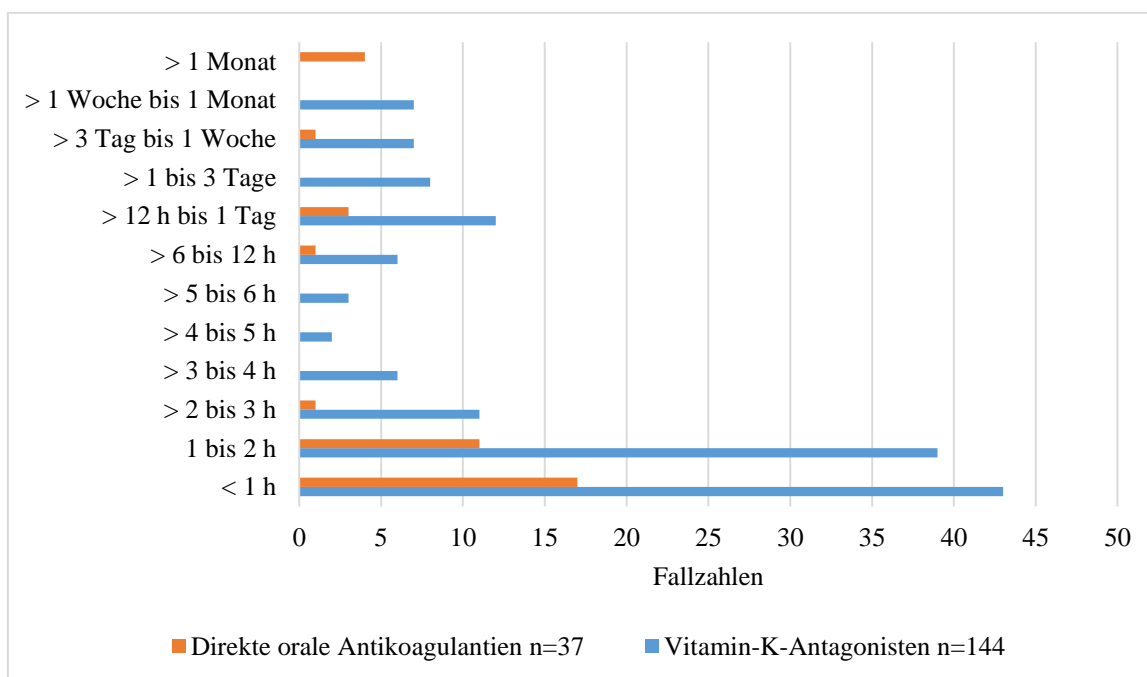
#### 4.8.3 Latenzzeit

Die Latenzzeit war bei den allermeisten Expositionen mit oralen Antikoagulantien und beantwortetem Follow-up dokumentiert. Bei den DOAK wurde in annähernd neun Zehntel (89,2%) der Expositionen eine Giftberatung innerhalb der ersten 24 h nach der Einnahme



benötigt. Spätere Anrufe waren selten und entfielen dabei zumeist auf eine Latenzzeit von > 1 Monat.

In der Gruppe der VKA mit erfolgreicher Nachbefragung meldeten sich die Anrufer in der übergroßen Zahl der Fälle (84,7%) innerhalb eines Tages nach der Exposition, v. a. innerhalb der ersten 2 h nach der Einnahme. Die späteren Beratungen erfolgten nach einer Latenzzeit zwischen > 1 Tag und < 1 Monat und verteilten sich recht gleichmäßig auf die entsprechenden Kategorien.

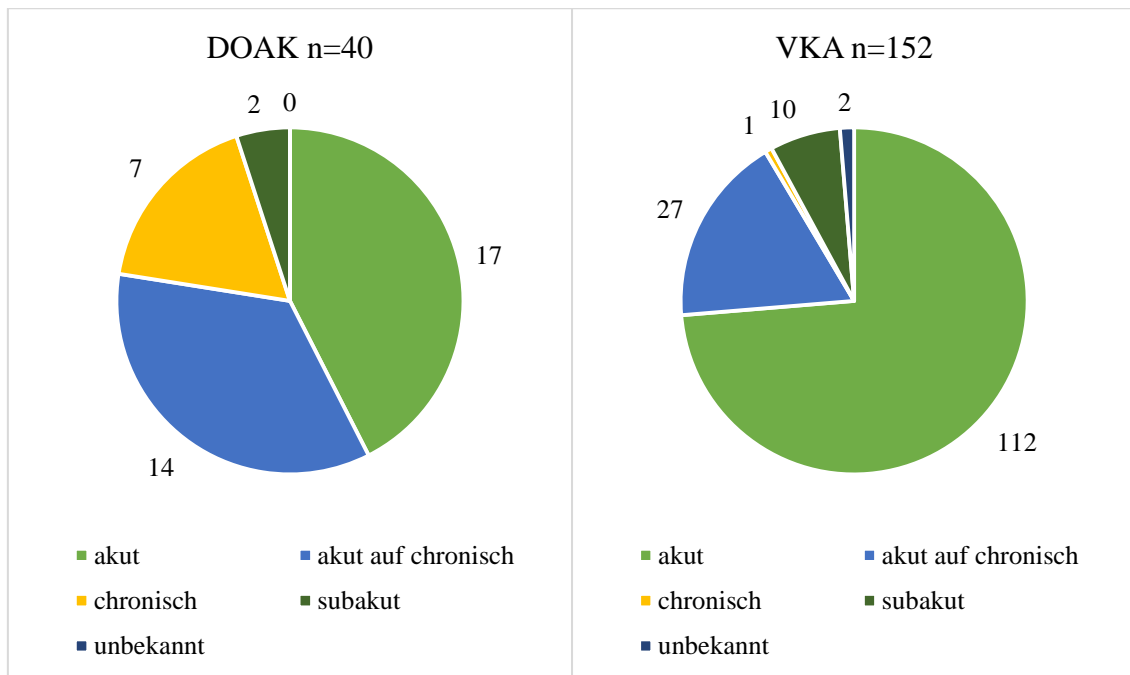


**Abbildung 23: Latenzzeit mit beantwortetem Follow-up**

#### 4.8.4 Typ der Vergiftung

Bei den DOAK mit beantworteter Nachbefragung entfielen über zwei Fünftel der Patientenfälle auf akute (42,5%) und mehr als ein Drittel auf akut auf chronische Expositionen (35%). Etwa ein Sechstel stellten chronische Expositionen (17,5%) dar. Eher selten waren subakute Expositionen (5%).

Akute Vergiftungen (73,3%) überwogen bei den VKA mit beantwortetem Follow-up. Der übrige Teil entfiel größtenteils auf akut auf chronische (17,8%) und subakute Vergiftungen (6,6%), selten auf chronische Expositionen (0,6%) oder solche unbekanntem Typs (1,3%).



**Abbildung 24: Typ der Vergiftung mit beantwortetem Follow-up**

#### 4.8.5 Dosis

Bei der Gruppe der DOAK mit Follow-up war bei nahezu allen Personen (38 von 40 Fällen) die eingenommene Dosis bekannt und eine längerfristige Einnahme war für etwa die Hälfte der Patientenfälle (21 Fälle bzw. 55,3%) dokumentiert. Dabigatran wies eine besonders große Dosisspanne auf, bedingt durch einen Fall mit extremer Überdosis (100 Tabletten). Die Durchschnittsdosis war bei Dabigatran etwa fünfmal so hoch wie die Mediandosis, während bei Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban nur eine geringe Differenz verzeichnet werden konnte.

Bei fast allen Fällen mit VKA und Follow-up (143 von 152 Fällen) konnte die eingenommene Dosis ermittelt werden. Eine Erhaltungsdosis war bei 27 dieser Patienten belegt (18,9%). Bei Phenprocoumon wurde eine weite Dosisspanne von einer Viertelfablette bis zu 150 Tabletten beobachtet. Die Durchschnittsdosis war bei Phenprocoumon 2,5fach höher als die Mediandosis. Bei den wenigen Warfarin-Expositionen wurde eine enge Dosisspanne mit fast identischen Durchschnitts- und Mediandosen gemeldet.

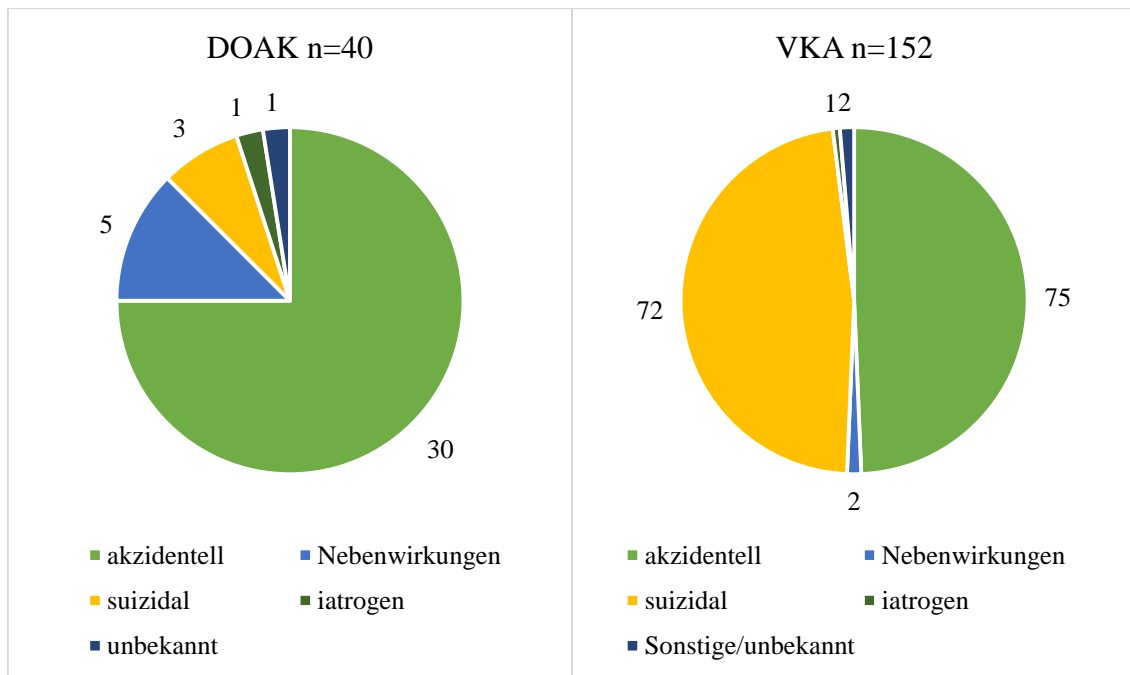
	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Phenprocoumon	Warfarin
Fallzahl mit Dosisangabe (davon längerfristige Einnahme)	n=11 (n=6)	n=16 (n=10)	n=8 (n=4)	n=3 (n=1)	n=140 (n=26)	n=3 (n=1)
Dosisspanne	220 bis 15 000 mg	10 bis 200 mg	KP bis 15 mg	120 bis 240 mg	KP bis 450 mg	85 bis 300 mg
Durchschnittsdosis	1707 mg	39 mg	6,8 mg	160 mg	75 mg	195 mg
Mediandosis	330 mg	30 mg	5 mg	120 mg	30 mg	200 mg

**Tabelle 16: Dosis mit beantwortetem Follow-up**

#### 4.8.6 Ätiologie

Für die Beratungen im GIZ Mainz bei Expositionen mit DOAK und Follow-up war in drei Viertel der Fälle eine unbeabsichtigte Exposition (75%) ursächlich. Das restliche Viertel verteilte sich überwiegend auf Nebenwirkungen (12,5%) und Expositionen in suizidaler Absicht (7,5%), selten auf eine ärztlich verschuldete (iatrogen) oder eine unbekannte Ursache (jeweils 2,5%).

Bei den VKA mit Follow-up lag fast allen Beratungsfällen eine akzidentelle (49,3%) oder suizidale Ursache (47,4%) zu Grunde. Selten waren Beratungen im Rahmen von Nebenwirkungen (1,3%), auf Grund iatrogenen Verschuldens (0,7%) oder sonstiger/unbekannter Ursachen (1,3%), wie z. B. in einem Fall von Giftbeibringung.

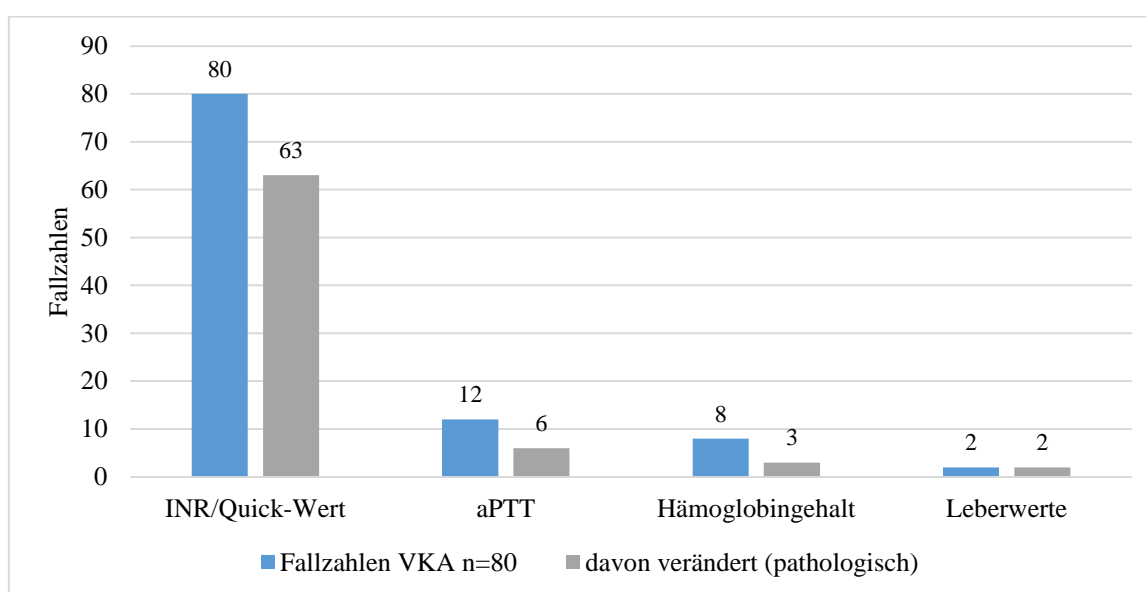


**Abbildung 25: Ätiologie der Expositionen mit beantwortetem Follow-up**

#### 4.8.7 Labordiagnostik

Bei den 40 Patienten mit DOAK und Follow-up sind nur in 5 Fällen labordiagnostische Daten vorhanden (12,5%): 3 von 4 gemessenen INR- bzw. Quick-Werten waren außerhalb des Normbereichs und alle 4 ermittelten aPTT-Werte waren verlängert. Alle 3 erhobenen Nierenwerte und ein durchgeführter Leberwert waren normwertig.

Von den insgesamt 152 Fällen von Monoexpositionen mit VKA und beantwortetem Follow-up wurde nachweislich bei 80 Personen Gerinnungs- und Blutteste (52,6%) mit einem dem GIZ Mainz vorliegenden Ergebnis durchgeführt. Von den 80 gemessenen INR- bzw. Quick-Werten wichen 63 vom Normwert ab (78,8%). Bei 12 Patienten wurde die aPTT ermittelt, die in der Hälfte der Fälle verlängert war. Von 8 bestimmten Hämoglobingehalten war eine Minderheit erniedrigt (3 Fälle bzw. 37,5%). Alle 2 gemessenen Leberwerte waren erhöht.



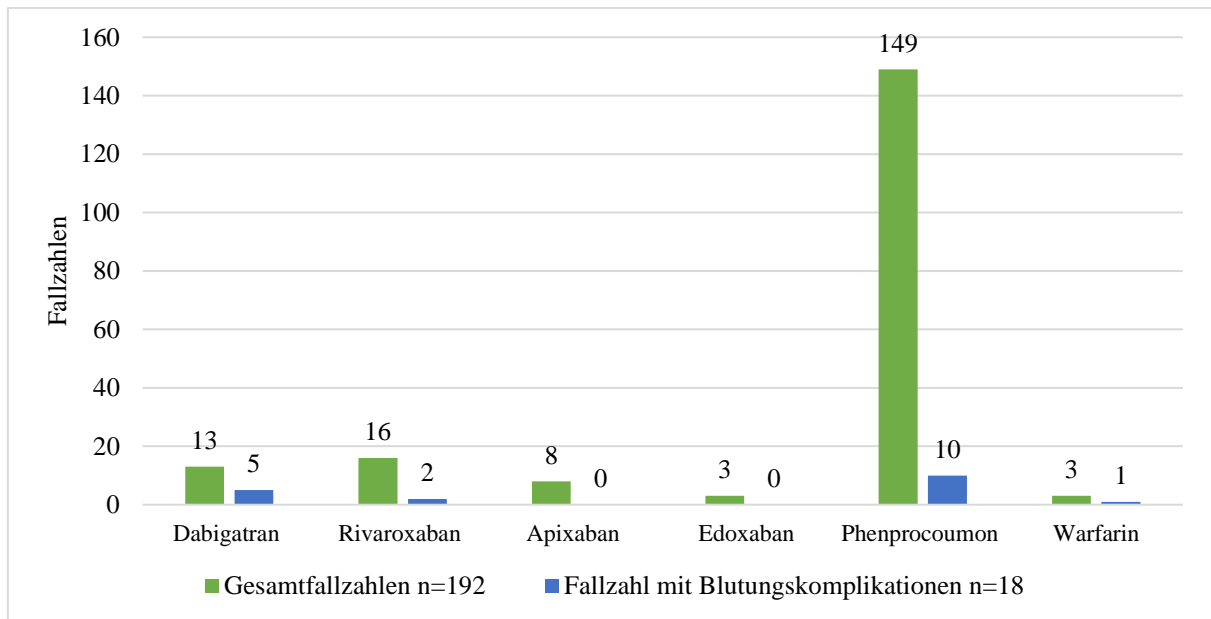
**Abbildung 26: Labordiagnostik bei Expositionen mit VKA und beantwortetem Follow-up**

#### 4.8.8 Verteilung der Blutungskomplikationen auf die Wirkstoffe

In den insgesamt 192 erfolgreichen schriftlichen Nachbefragungen zu oralen Antikoagulantien wurden dem GIZ Mainz 18 Blutungskomplikationen gemeldet (Blutungsrate 9,4%), 7 Fälle in der Gruppe der DOAK (Blutungsrate 17,5%) und 11 Fälle in der Kohorte der VKA (Blutungsrate 7,2%).

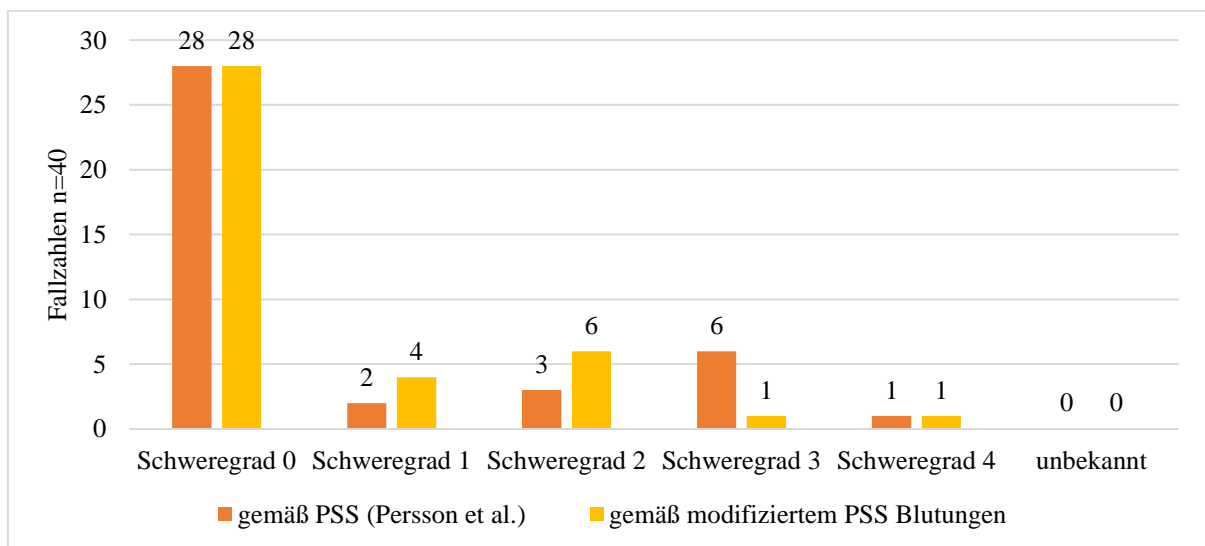
Nach den Wirkstoffen aufbereitet entfielen in der Gruppe der DOAK 5 Fälle von Blutungen auf Dabigtran und 2 Fälle auf Rivaroxaban, was einer Blutungsrate von 38,5% bzw. 12,5% entspricht. Für Apixaban und Edoxaban wurden keine Blutungen gemeldet.

Bei den VKA traten 10 Blutungsfälle bei Phenprocoumon (von 149 Fällen) und 1 Fall bei Warfarin (von 3 Fällen) auf, woraus sich eine Blutungsrate der Beratungsfälle mit Follow-up von 6,7% bzw. 30% ergibt.



**Abbildung 27: Verteilung der Blutungskomplikationen auf die Einzelwirkstoffe mit beantwortetem Follow-up**

#### 4.8.9 Maximale Schweregrade

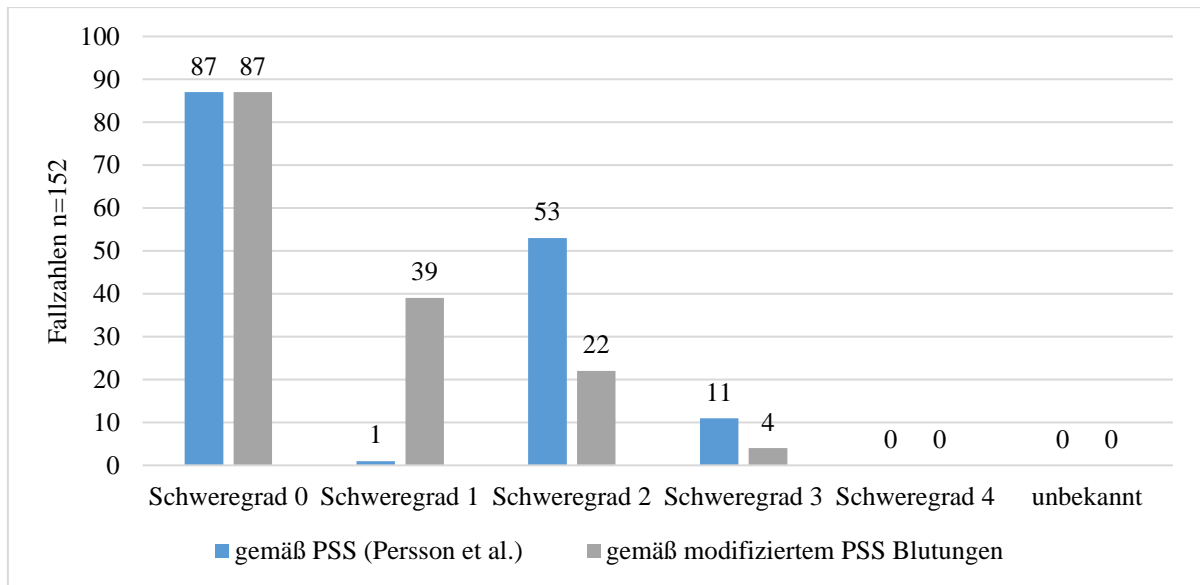


**Abbildung 28: Maximale Schweregrade unter DOAK mit beantwortetem Follow-up**

Mehr als zwei Drittel der Fälle (70%) von Monoexpositionen mit DOAK und erfolgreichem Follow-up zeigten im Verlauf keinerlei Symptome und wurden dem Schweregrad 0 zugeordnet. Ein Todesfall (2,5%) wurde mit dem Schweregrad 4 belegt. Gemäß dem PSS nach Persson et al. wurden 2 Personen (5%) mit leichten Symptomen in Schweregrad 1 und 3 Fälle (7,5%) mit reinen Veränderungen globaler Gerinnungs- bzw. Bluttest oder anderer moderater Symptome

in Schweregrad 2 eingestuft. Alle 6 Expositionsfälle (15%) mit Blutungskomplikationen oder anderen schwersten Symptomen wurden dem Schweregrad 3 zugeordnet.

Nach dem modifizierten PSS wurden abweichend 4 Fälle (10%) von mäßigen Gerinnungstestveränderungen oder anderen milden Symptomen in Schweregrad 1 eingestuft und 6 nicht lebensbedrohliche Blutungsfälle (15%) oder schwere Abweichungen globaler Gerinnungs- oder Blutteste dem Schweregrad 2. Eine organgefährdende Blutung wurde gezählt (2,5%).



**Abbildung 29: Maximale Schweregrade unter VKA mit beantwortetem Follow-up**

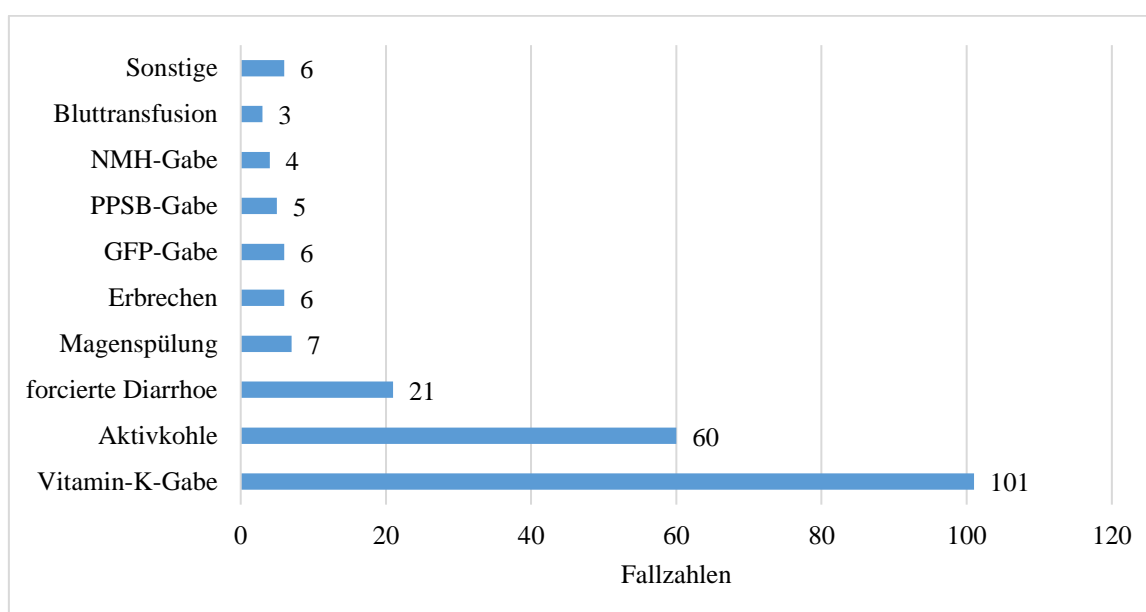
In der Gruppe der VKA mit beantworteter Nachbefragung wurden 87 asymptotische Fälle (57,2%) in Schweregrad 0 eingestuft und damit die Mehrheit der Expositionen. Ein Todesfall (Schweregrad 4) wurde nicht gemeldet. Nach dem PSS wurde nur ein Patientenfall (0,7%) mit leichten Symptomen dem Schweregrad 1 zugeordnet, während alle Fälle (34,9%) von abweichenden Gerinnungslaborwerten ohne Blutungen oder anderen moderaten Symptomen dem Schweregrad 2 zugeordnet wurden. Die 11 Fälle mit Blutungskomplikationen (7,2%) wurden in den Schweregrad 3 eingeordnet.

Gemäß dem für Blutungen modifizierten PSS konnten abweichend 39 Patientenfälle (25,7%) mit mäßigen Veränderungen des Gerinnungslabors oder anderen milden Symptomen dem Schweregrad 1 zugeordnet werden. 22 Fälle (14,5%) von nicht lebensbedrohlichen Blutungskomplikationen, schweren Gerinnungslaborwertveränderungen oder anderen moderaten Symptomen wurden in den Schweregrad 2 eingestuft. Vier Fälle (2,6%) von lebensbedrohlichen Blutungen oder schwersten anderen Symptomen wurden dem Schweregrad 3 zugeordnet.

#### 4.8.10 Therapie

13 von 40 Fällen (32,5%) mit Expositionen mit DOAK und beantworteter Nachbefragung wurden nachweislich einer spezifischen Behandlung unterzogen, die neben der Beobachtung bzw. Überwachung und der symptomatischen Therapie (z. B. Flüssigkeit oral) des Vergiftungsfalls, folgende Verfahren einschloss: Zur primären Giftelimination wurde 11 Patienten Aktivkohle verabreicht (27,5%) und in einem Fall Erbrechen ausgelöst (2,5%). Ein Patient (2,5%) erhielt Blutprodukte in Form von gefrorenem Frischplasma (GFP) und Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSB).

Bei den Intoxikationen mit VKA wurden nachweislich in 125 von 152 Fällen (82,2%) eine spezifischen Behandlung durchgeführt: In der Hauptzahl der therapierten Fälle (66,4% von 152 Gesamtfällen) wurde den Patienten Vitamin K oral, seltener i. v. oder beides zusammen, als Antidot substituiert. In etwa zwei Fünfteln der behandelten Fälle wurde Aktivkohle (39,5%) zur primären Giftelimination verabreicht, teilweise in Kombination mit einer forcierten Diarrhoe (13,8%). Seltener wurde zum gleichen Zweck eine Magenspülung durchgeführt (4,6%) oder mechanisch bzw. medikamentös Erbrechen ausgelöst (3,9%). Nur in wenigen Fällen wurden Blut- und Gerinnungsprodukte (9 Fälle bzw. 5,9%), wie gefrorenes Frischplasma (GFP) (3,9%) oder Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSB) (3,3%), substituiert oder eine Bluttransfusion (2%) durchgeführt. Niedermolekulare Heparine (NMH) wurden nur vereinzelt verordnet (2,6%). Unter den sonstigen Behandlungen (4%) verbargen sich die Verabreichung von Colestyramin (Quantalan®, 3 Fälle) oder Tranexamsäure (1 Fall), sowie 3 Fälle von nicht näher charakterisierter symptomatischer Therapie.

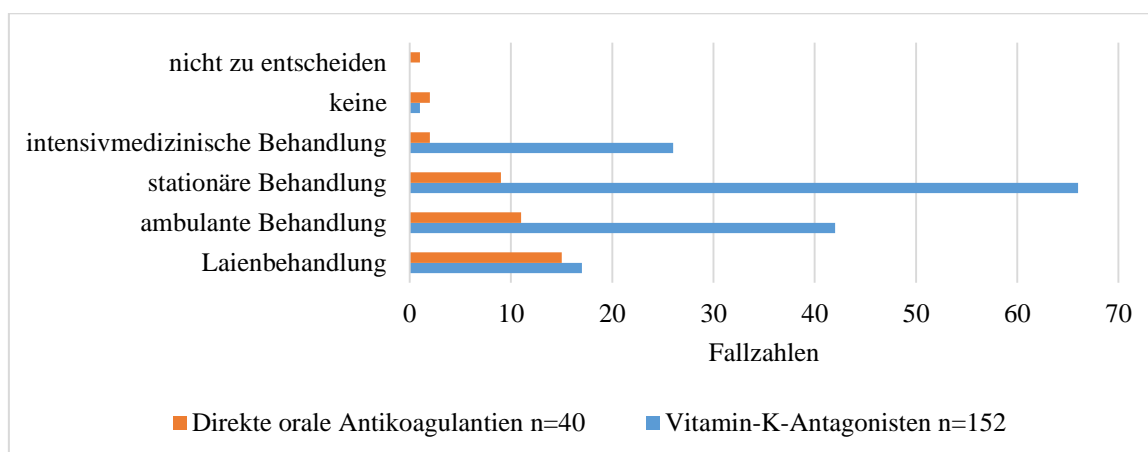


**Abbildung 30: Durchgeführte Behandlungsmethoden bei Expositionen mit VKA und beantwortetem Follow-up** (Mehrfachnennungen beim gleichen Patienten möglich)

#### 4.8.11 Procedere 1

Die Therapie der Expositionsfälle mit DOAK mit Follow-up bis zum Zeitpunkt der Beratung durch das GIZ Mainz (Procedere 1) wurde in fast zwei Fünfteln der Fälle (37,5%) von Laien und zu mehr als einem Viertel (27,5%) in ambulanter ärztlicher Behandlung durchgeführt. Ebenfalls ein gutes Viertel der Patienten (27,5%) musste zur Behandlung ins Krankenhaus eingewiesen werden, wobei die Therapie zumeist auf einer Normalstation (22,5%), seltener auf einer Intensivstation (5%) durchgeführt wurde. Bei 7,5% der Betroffenen wurde bis dahin keine Therapie eingeleitet oder der Fall war nicht zu entscheiden.

In der Gruppe der VKA musste sich die Mehrheit der Betroffenen (60,5% bzw. 92 Fälle) bis zur Giftberatung einer Behandlung im Krankenhaus unterziehen, die überwiegend auf einer Normalstation (43,4%) und seltener auf einer Intensivstation (17,1%) stattfand. Niedergelassene Ärzte versorgten mehr als ein Viertel der Expositionsfälle ambulant (27,6%). Etwa ein Zehntel der Patienten (11,2%) konnte von Laien therapiert werden, während nur selten keine Behandlung durchgeführt wurde (0,7%).



**Abbildung 31: Procedere zum Zeitpunkt 1 mit beantwortetem Follow-up**

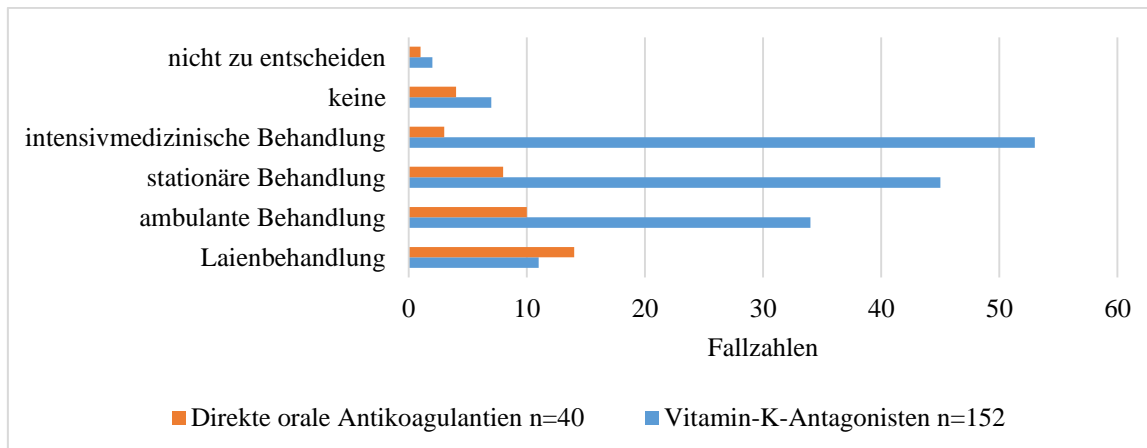
#### 4.8.12 Procedere 2

Die weitere Behandlung der Expositionsfälle mit DOAK nach der erfolgten Beratung durch das GIZ Mainz ist den beantworteten Follow-ups zu entnehmen. Etwas über ein Drittel der Behandlungen erfolgte durch Laien (35%) und ein Viertel ambulant ärztlich (25%). Mehr als ein Viertel der Personen (27,5% bzw. 11 Fälle) wurde im Krankenhaus therapiert, wobei 8 Fälle (20%) auf einer Normalstation und 3 Fälle (7,5%) auf einer Intensivstation versorgt wurden. Die Fallzahlen ohne Behandlung verdoppelten sich (10%) und das Vorgehen in einem Patientenfall war nicht zu entscheiden (2,5%).

In der Kohorte der VKA konnte den Follow-ups entnommen werden, dass sich fast zwei Drittel der Betroffenen einer Krankenhausbehandlung (64,5% bzw. 99 Fälle) unterziehen mussten, die



mehrheitlich auf einer Intensivstation vorgenommen wurde. Fast ein Viertel der Behandlungen erbrachten niedergelassene Ärzte ambulant (22,4%). Seltener waren Laienbehandlungen (7,2%), keine Therapie (4,6%) oder nicht zu entscheidende Fälle (1,3%).



**Abbildung 32: Prozedere zum Zeitpunkt 2 mit beantwortetem Follow-up**

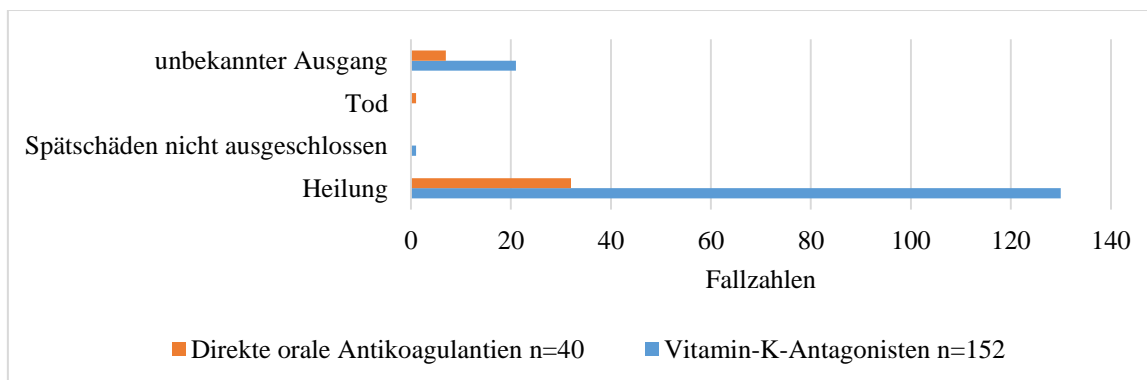
#### 4.8.13 Krankenhaustage

Aus der Gruppe der DOAK mit Follow-up ist von 5 Personen ein Aufenthalt im Krankenhaus von 2 bis zu 30 Tagen dokumentiert, dessen Verweildauer im Durchschnitt nahezu 8 Tage und im Median 2 Tage beträgt.

Bei den VKA war von 65 Patienten die Länge des Krankenhausaufenthalts bekannt und erstreckte sich in einer Spanne von 1 bis 29 Tagen. Die durchschnittliche Verweildauer lag bei 4,5 Tagen und die mediane Verweildauer bei 3 Tagen.

#### 4.8.14 Ausgang

Von den insgesamt 192 Patientenfällen mit beantwortetem Follow-up blieb abschließend bei 28 Fällen der endgültige Verlauf unbekannt. 162 der übrigen 164 Expositionsfälle (98,8%) vermeldeten eine vollständige Rekonvaleszenz (Heilung). Nur in einem Fall mit VKA konnten Spätschäden nicht ausgeschlossen werden, während ein Patient mit DOAK verstarb.



**Abbildung 33: Ausgang der Fälle mit beantwortetem Follow-up**

#### 4.9 Kausalität

Die Überprüfung der Plausibilität der Exposition in Bezug auf die vorliegenden Symptome ergab in der Gruppe der DOAK zu je etwa zwei Fünfteln einen gesicherten (39,4%) und ungesicherten Zustand (42,9%). In 16,6% der Fälle war der Zusammenhang unbekannt und 1,1% der Fälle waren durch andere Ursachen bedingt oder es lag gar keine Exposition vor.

Bei den VKA lag überwiegend ein gesicherter Zusammenhang (81,1%), seltener ein ungesicherter Zustand (11,5%) vor. Ein unbekannter Zusammenhang (6,7%) oder keine Exposition bzw. durch andere Ursachen bedingt (0,7%) spielten nur eine untergeordnete Rolle.

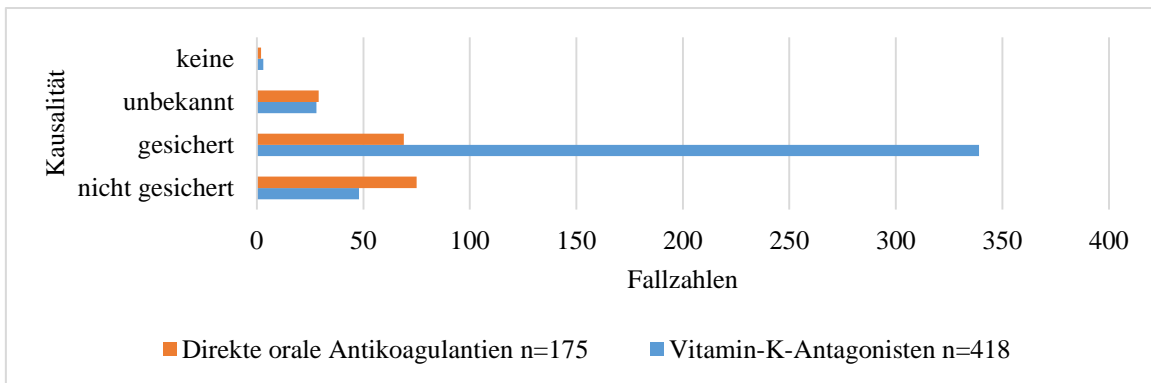


Abbildung 34: Kausalität der Exposition der Gesamtkohorte

## 5. Diskussion

### 5.1 Humanexpositionen GIZ Mainz und Patientenkollektiv der Evaluierung

Im 20-jährigen Beobachtungszeitraum von 2000 bis 2019 konnte ein deutlich gestiegenes Interesse an Beratungen von Humanexpositionen durch das GIZ Mainz beobachtet werden, das sich in einer Steigerung der gemeldeten Fallzahlen um fast die Hälfte zeigte. Eine entsprechende Erweiterung der finanziellen und personellen Ausstattung des GIZ Mainz erscheint vor diesem Hintergrund notwendig.

Monoexpositionen mit oralen Antikoagulantien hatten an allen Humanexpositionen nur einen sehr geringen Anteil (0,12%), was auf eine vergleichsweise niedrige Zahl von Überdosierungen bzw. Intoxikationen mit oralen Antikoagulantien mit Beratungsbedarf in der lokalen Bevölkerung rückschließen lässt oder aber, dass diese Beratungen durch andere Mitarbeiter der Gesundheitsberufe (Ärzte, Apotheker, etc.) erbracht wurden. Da nur die an das GIZ Mainz gemeldeten Expositionen in dieser Studie erfasst wurden, ist von einer unbekanntem Dunkelziffer auszugehen, die eine abschließende Bewertung der Prävalenz in der Bevölkerung der Bundesländer Rheinland-Pfalz und Hessen letztlich unmöglich macht. Mehrheitlich handelte es sich um Expositionen mit VKA (70,5%), was der schrittweisen Einführung der DOAK in Deutschland ab 2008 geschuldet sein wird, während die schon seit Jahrzehnten fest etablierten VKA über den gesamten Beobachtungszeitraum eingesetzt wurden.

Beim Vergleich der beiden Patientenkollektive „Expositionen mit DOAK und VKA“ des GIZ Mainz zeigte sich ein Überhang des weiblichen Geschlechts bei den DOAK, während bei den VKA das männliche Geschlecht leicht überwog. Die Gruppe der DOAK wies vergleichsweise einen größeren Anteil älterer Patienten  $\geq 65$  Jahre (41,1% vs. 21,3%) und eine geringere Zahl von Kindern und Jugendlichen  $> 18$  Jahren (23,4% vs. 34,4%) auf. Beides resultierte in einem deutlich höheren Durchschnitts- (48,7 vs. 34,6 Jahre) bzw. Medianalter (63 vs. 33 Jahre) in der Kohorte der DOAK im Vergleich zu den VKA. Die pädiatrische Gruppe setzte sich in beiden Fällen größtenteils aus Kleinkindern zwischen 2 und 6 Lebensjahren zusammen. Leider war das exakte Lebensalter nicht von allen Patienten bekannt, sodass letztlich eine gewisse Unsicherheit bezüglich der Altersangaben besteht.

Grundsätzlich steigt mit zunehmendem Lebensalter das Risiko für VHF, das eine Antikoagulation zur Schlaganfallprophylaxe bei entsprechenden Risikofaktoren notwendig macht. Ältere Menschen weisen öfters Komorbiditäten, wie Bluthochdruck, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus und/oder COPD, auf und benötigen daher häufiger eine Polymedikation mit erhöhter Wahrscheinlichkeit von UAW und Wechselwirkungen. Erschwerend kommen bei Älteren eine veränderte Pharmakokinetik durch eine altersmäßig eingeschränkte Nieren- und/oder Leberfunktion und möglicherweise

eingeschränkte kognitive Fähigkeiten hinzu. Ältere Patienten mit VHF haben überdies ein höheres kombiniertes Schlaganfall- und Blutungsrisiko. Der Einsatz von DOAK anstatt VKA erscheint bei Älteren auf Grund der fehlenden Interaktion mit Nahrungsmitteln und den meisten Medikamenten, der nicht notwendigen regelmäßigen Laborüberwachung und dem geringeren Risiko schwere Blutungskomplikationen zu erleiden bei mindestens gleichbleibender VTE-Prophylaxe vorteilhafter zu sein (7, 91). Der vergleichsweise höhere Anteil älterer Patienten in der Gruppe der DOAK des GIZ Mainz verwundert vor diesem Hintergrund nicht.

Vergleicht man nun die Kohorte der DOAK des GIZ Mainz mit den US-amerikanischen GIZ-Studien, so lagen nicht in allen Kategorien Vergleichsdaten vor: Spiller et al. ermittelte ebenfalls einen leichten Frauenüberhang (10). Conway et al., Stevenson et al. und Spiller et al. wiesen in ihren Beobachtungsgruppen weniger Kinder auf, wobei die beiden letztgenannten Studien nur Personen < 12 Jahren als Kinder definierten (8–10). Ein orientierender Vergleich erscheint trotz der unterschiedlichen Altersdefinition möglich, da in der pädiatrischen DOAK-Kohorte des GIZ Mainz größtenteils Kleinkinder vertreten waren. Conway et al. verzeichnete mehr Ältere  $\geq 65$  Jahre (64%) in seiner Kohorte (8) und Spiller et al. wies ein höheres Durchschnitts- (60 Jahre) und Medianalter (69 Jahre) auf (10).

Die drei klinischen Studien zu VKA ermittelten ein uneinheitliches Geschlechtsverhältnis: Groszek et al. und Dia et al. hatten einen Frauenüberhang (86, 87), während Levine et al. einen Männerüberschuss (85) wie im GIZ Mainz zeigten. Für das Verhältnis von Kindern und Älteren liegen keine Daten vor, wobei das höhere Durchschnittsalter bei Groszek et al. (75,3 Jahre) (86) und Dia et al. (63 Jahre) (87) bzw. Medianalter bei Levine et al. (43 Jahre) (85) indirekt auf einen höheren Anteil älterer Patienten hinweisen.

### **5.3 Verteilung der Expositionsfälle**

Auf Grund der vergleichsweise geringen jährlichen Fallzahlen zu Monoexpositionen mit oralen Antikoagulantien im GIZ Mainz, sollten die folgenden Bewertungen unter Vorbehalt berücksichtigt werden.

#### **5.3.1 Verteilung nach Jahren**

Vergleicht man die jährliche Entwicklung des Beratungsaufkommens zu oralen Antikoagulantien im GIZ Mainz mit den Verordnungszahlen der GKV im Beobachtungszeitraum, so lässt sich eine weitgehende Korrelation aufzeigen: Parallel zueinander erhöhten sich sowohl die Anfragen als auch die Verordnungszahlen zu VKA im Zeitraum von 2000 bis 2012 stetig, während sie danach beide rapide rückläufig waren. Einen entsprechenden kontinuierlichen Rückgang der Anfragen zu Warfarin-Expositionen ohne

Rodentizide verzeichneten auch die US-amerikanischen NPDS-Jahresberichte für 2012-2017 (79–84). Die Anfragen zu DOAK im GIZ stiegen nach ihrer schrittweisen Markteinführung von 2010 bis 2012 sprunghaft an, flachten danach ab und überschritten schließlich 2016 die der VKA. Die Verordnungszahlen der DOAK wiesen hingegen im gesamten Zeitraum von 2010 bis 2018 einen nahezu exponentiellen Anstieg auf und überholten die der VKA ebenfalls im Jahr 2016. Im Unterschied zu den Anfragen zu DOAK konnte eine Sättigung der Verordnungsmenge nicht beobachtet werden. Ursächlich dafür könnte ein gesteigener Wissens- und Erfahrungsstand mit DOAK der verordnenden Ärzte und ihrer Patienten sein, der die Notwendigkeit von toxikologischen Beratungen nicht weiter mit der Verordnungsmenge ansteigen ließ.

### **5.3.2 Verteilung nach Wirkstoffen**

Stellt man die jährliche Entwicklung des Beratungsaufkommens zu DOAK im GIZ Mainz aufgeschlüsselt nach den Wirkstoffen den entsprechenden Verordnungsmengen der GKV gegenüber, so zeigen sich sowohl Unterschiede als auch Gemeinsamkeiten: 2008 wurden mit Dabigatran und etwas später Rivaroxaban die ersten DOAK auf dem Markt eingeführt. Zu Beginn dominierten daher die Anfragen zu Dabigatran im GIZ Mainz deutlich, während im gleichen Zeitraum bei den Verschreibungen schon Rivaroxaban vorne lag. Besonders augenfällig erscheint das hohe Beratungsaufkommen zu Dabigatran im Vergleich zu den geringen Verordnungsmengen, die die anfängliche Unkenntnis und möglicherweise auch Komplikationen mit dieser neuen Gruppe, der DOAK, bei Ärzten und Patienten widerzuspiegeln scheinen. Ab 2013 brachen die Beratungsleistungen zu Dabigatran schließlich ein und stabilisierten sich daraufhin auf niedrigem Niveau, während es parallel zu einem Anstieg der Rivaroxaban-Anfragen bis zu ihrem Höhepunkt 2016 kam. Bei den Verordnungszahlen hingegen erhöhten sich die Verschreibungen von Rivaroxaban über den gesamten Beobachtungszeitraum, obgleich sich in den letzten Jahren eine gewisse Sättigung eingestellt hat. Die Dabigatran-Verordnungen stabilisierten sich ebenso wie die Anfragen im GIZ Mainz auf niedrigem Niveau. Apixaban wurde 2011 eingeführt. Der Anstieg der Beratungen und Verschreibungen von Apixaban ab 2013 verlief nahezu synchron bis zu ihrer Parität mit Rivaroxaban 2018. Die entsprechenden Apixaban-Anfragen überholten schließlich 2019 erstmals die von Rivaroxaban. In den letzten Jahren wurden auch einige toxikologische Beratungen zu Edoxaban (Markteinführung 2015) durchgeführt, die den (noch) niedrigen Verschreibungszahlen zu entsprechen scheinen. Abschließend lässt sich feststellen, dass die Giftberatungen zu DOAK einige Jahre nach ihrer Markteinführungen einen Höhepunkt erreichten und dann wieder zurückgingen, während die Verordnungszahlen dies nicht zeigten.

Das über die Einsatzzeit zunehmende Wissen und die Erfahrung der Behandler und Patienten mit den entsprechenden DOAK könnten auch hier ursächlich für den Verlauf der Beratungszahlen sein.

### **5.3.3 Anrufer**

Kam die Hälfte der telefonischen Anfragen zu DOAK an das GIZ Mainz von Laien und fast ein Drittel von Krankenhäusern, so ergab sich bei den VKA ein umgedrehtes Bild: Hier tätigten mehrheitlich Klinikärzte bzw. Krankenhauspersonal den Anruf und nur etwas mehr als ein Viertel Laien. Seltener stellten in beiden Gruppen mit ähnlichen prozentualen Anteilen niedergelassene Ärzte, Mitarbeiter der Rettungskette (Notarzt, Rettungsdienst, Leitstelle) oder sonstige medizinische Berufsgruppen, wie z. B. Pflegekräfte in Heimen, Apotheker, eine toxikologische Anfrage zu oralen Antikoagulantien. Wenige Anrufe tätigte außerdem der ärztliche Notdienst, dessen Anteil bei den DOAK mit 7,4% allerdings deutlich höher als bei den VKA (1,45%) war. Grundsätzlich ist anzunehmen, dass die Anfragen vorzugsweise von der mit der Behandlung der Exposition betrauten Person getätigt wurden. Auf Grund des größeren Beratungsbedarf von Privatpersonen zu DOAK im Vergleich zu den Krankenhäusern, erscheint die Behandlung solcher Expositionen oftmals im häuslichen Umfeld und weniger stationär vorgenommen zu werden. Im Umkehrschluss erfordern mehr Expositionen mit VKA womöglich eine stationäre Behandlung. Die wenigen Anfragen von niedergelassenen Ärzten zu Expositionen mit DOAK und VKA weisen entweder auf ihre gute Kenntnis der pharmakologischen Eigenschaften dieser Stoffe oder auf die seltene Behandlung derselben in ihren Praxen hin.

## **5.4 Umstände der Exposition**

### **5.4.1 Expositionsort**

Dass der überwiegende Teil der Expositionen mit oralen Antikoagulantien in der häuslichen Umgebung stattfand, erscheint vor dem Hintergrund plausibel, dass die entsprechenden Medikamente von den Patienten hier routinemäßig aufbewahrt und eingenommen werden. Teilweise eingeschränkt wird dieser Befund allerdings dadurch, dass Pflegeheime als Expositionsort erst seit einigen Jahren im GIZ Mainz gesondert erfasst werden.

### **5.4.2 Latenzzeit**

In beiden Gruppen erfolgten die allermeisten Anrufe (> 85%) an das GIZ Mainz innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Expositionen mit oralen Antikoagulantien, besonders in den ersten zwei Stunden. Die überwiegende Zahl der Beratungen erfolgte also unmittelbar oder in engem

zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme. Dabei kann es sich um Expositionen innerhalb von 24 h (akute Vergiftung) oder über akute Expositionen auf der Basis einer längerfristigen Antikoagulation (akut auf chronische Vergiftung) handeln. Deutlich seltener wurden in beiden Gruppen Expositionen gemeldet, die einige Tage, Wochen, Monate oder sogar Jahre zurücklagen, d. h. mittel- bis langfristige Einnahmen waren selten für eine Kontaktierung des GIZ verantwortlich. Bei den DOAK entfielen dabei besonders wenig Expositionen auf die Latenzzeit von > 3 Tagen bis 1 Woche, während bei den VKA selten Expositionen über > 1 Monat erfolgten. Bei Letzteren scheint verhältnismäßig weniger Beratungsbedarf bei längerfristiger Einnahme über einen Monat hinaus zu bestehen.

### **5.4.3 Typ der Vergiftung**

Aus den ermittelten Latenzzeiten würde man annehmen, dass der größte Teil der Einnahmen auf akute oder auf akut auf chronische Expositionen entfällt, was auch für beide Gruppen des GIZ Mainz bestätigt werden konnte. Bei den VKA fanden etwa zwei Drittel der Expositionen (67,9%) innerhalb von 24 h statt (akute Vergiftung), während es bei den DOAK mit gut zwei Fünfteln (42,9%) weniger waren. Ursächlich für diesen Befund könnte die vergleichsweise häufigere Einnahme von VKA in suizidaler und akzidenteller Absicht von nicht antikoagulierten Patienten sein, die eine rasche Kontaktaufnahme mit dem GIZ Mainz notwendig machte. Beratungsbedarf bei akuter Einnahme auf der Basis einer längerfristigen Antikoagulation (akut auf chronische Vergiftung) bestand bei den DOAK hingegen öfters als bei den VKA, d. h. es kam hier häufiger zu Akutexpositionen v. a. akzidenteller oder seltener suizidaler Genese bei längerfristig antikoagulierten Patienten. Die verminderten kognitiven Fähigkeiten einiger Älterer könnten hierfür ursächlich gewesen sein. Bei den DOAK waren zudem Anrufe bei chronischen Expositionen deutlich zahlreicher als bei den VKA (17,1% vs. 6,5%), was durch oftmaligere Komplikationen bei der Dauertherapie (Nebenwirkungen) erklärt werden könnte. Subakute Vergiftungen waren in beiden Gruppen eher selten. Bei den DOAK scheint hingegen im ersten Monat der Antikoagulation (subakute Vergiftung) vergleichsweise häufiger Beratungsbedarf (vermutlich wegen Nebenwirkungen) als bei den VKA zu bestehen (9,1% vs. 5%).

### **5.4.4 Dosis**

Die Ermittlung der eingenommenen Dosis des entsprechenden oralen Antikoagulans bei den Patientenfällen des GIZ Mainz gestaltete sich ausgesprochen schwierig. Die Dosisangaben fehlten an einigen Stellen, sodass der Autor dazu überging, bei bekannter Indikation zur Antikoagulation mit DOAK oder VKA ihre Standarddosis bzw. mittlere Wochen- oder mittlere

3-Tagedosis einzusetzen, sofern diese eindeutig ableitbar war. Bei etwa der Hälfte dieser Patienten mit DOAK (50,9%) und bei etwa einem Viertel mit VKA (26,8%) war eine regelmäßige Einnahme dokumentiert, sodass neben der Erhaltungsdosis noch eine Akutdosis bestand. Aus der Akut- und der Erhaltungsdosis wurde mittels Addition die eingenommene Gesamtdosis berechnet. Bei einigen Fällen wurde eine regelmäßige Einnahme vermutet, die sich aber nicht mehr zweifelsfrei bestätigen ließ und daher eine gewisse Dunkelziffer mit möglicherweise tatsächlich höheren Durchschnitts- und Mediandosiswerten vermutet werden muss. Um den Zeitraum zur Berücksichtigung der Erhaltungsdosis zu bestimmen, orientierte sich der Autor an der Halbwertszeit des Pharmakons. Für die DOAK wurde ein Zeitraum von zwei Halbwertszeiten (ca. 24 h) angesetzt, bei dem eine zu Beginn eingenommene Dosis zu drei Vierteln ausgeschieden wäre. Auf Grund der Standarddosierung konnte die Erhaltungsdosis bei den DOAK relativ einfach ermittelt werden. Bei den VKA wurde hingegen für Phenprocoumon und Warfarin ein Zeitraum von nur einer Halbwertszeit (etwa 1 Woche bzw. 3 Tage) gewählt, in dem die Hälfte der zu Anfang eingenommenen Dosis eliminiert wäre. Die kürzere Zeitspanne bei den VKA leitete der Autor aus der engen therapeutischen Breite ab, deren Unterschreiten nur noch eine geringe pharmakologische Wirkung erwarten lässt. Da die tatsächliche individuelle Wochen- bzw. 3-Tagedosis der VKA i. d. R. unbekannt war, wurde eine entsprechende mittlere Standarddosis (15 mg Phenprocoumon und 15 mg Warfarin) eingesetzt, die bei der Vielzahl an Patientenfällen eine näherungsweise Bestimmung der Gesamtdosis erlaubte. „Kostproben“ oraler Antikoagulantien (z. B. angelutschte Tablette) stets als eine Vierteltablette zu definieren, wurde vor dem Hintergrund des sonst notwendigen Wegfalls solcher Expositionen in der Berechnung vorgenommen. Es wären sonst fälschlich höhere Durchschnitts- und Mediandosen erzeugt worden. Durch die obigen Maßnahmen gelang es die Zahl bekannter Dosen auf über 90% der Gesamtfälle zu erhöhen. Auf Grund der nicht nachprüfbaren Angaben der Anrufer, der lückenhaften Dokumentation und der Maßnahmen des Autors zur Korrektur sollten die Dosisangaben nur als ungefähre Richtwerte interpretiert werden.

Die Dosisangaben des GIZ Mainz für Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban zeigten eine große Diskrepanz zwischen der Median- und der deutlich höheren Durchschnittsdosis, für die einzelne besonders hohe Dosismengen („Dosisausreißer“) verantwortlich waren. Deren Durchschnittsdosis lag mindestens doppelt so hoch wie die übliche Tagesdosis zur Schlaganfallprophylaxe bei VHF. Die Medianwerte bei Dabigatran und Apixaban stimmten weitgehend mit den üblichen Tagesdosen überein, während diese bei Rivaroxaban doppelt so hoch war (40 mg vs. 20 mg). Bei Edoxaban wurden solche Dosisausreißer nicht beobachtet, sodass der Durchschnitts- und Medianwert fast identisch war (115 mg vs. 120 mg), aber doppelt



so hoch lagen wie die übliche Tagesdosis zur Schlaganfallprophylaxe bei VHF (120 mg vs. 60 mg). Rivaroxaban und Edoxaban wiesen bei der Betrachtung der Mediandosis überdurchschnittlich viele Fälle mit supratherapeutischer Dosis auf. Ein Vergleich mit den Dosiswerten bei Conway et al. und Spiller et al. erscheint nur eingeschränkt möglich, da sie die Prinzipien ihrer Dosiserhebung nicht offengelegt haben (8, 10). Conway et al. nennen die durchschnittliche Dosis für Dabigatran nur ungefähr halb so hoch (288 mg vs. 594 mg GIZ Mainz) (8), ebenso Spiller et al. für Rivaroxaban (64,5 mg vs. 138 mg GIZ Mainz) und Apixaban (9,6 mg vs. 20 mg GIZ Mainz) (10). Vermutlich erfassten die beiden Vergleichsstudien nur die Akutdosis und berücksichtigten eine mögliche Erhaltungsdosis nicht. Die Dosen bei Conway et al. für Dabigatran (288 mg vs. 300 mg Standardtagesdosis) (8) und Spiller für Apixaban (9,6 mg vs. 10 mg Standardtagesdosis) (10) waren nahezu identisch mit der üblichen Tagesdosis zur Schlaganfallprophylaxe bei VHF, während Spiller et al. für Rivaroxaban etwa einen dreifach höheren Wert angibt (64,5 mg vs. 20 mg Standardtagesdosis) (10).

Auch bei Phenprocoumon konnte eine Diskrepanz zwischen der Median- (30 mg) und der etwa doppelt so hohen Durchschnittsdosis (71 mg) beobachtet werden, die ebenfalls durch einige Patientenfälle mit sehr hohen Dosen (bis 450 mg) zu Stande kam. Die Mediandosis bei Phenprocoumon lag etwa doppelt so hoch wie die mittlere Wochendosis (30 mg vs. 15 mg Wochendosis) und die Durchschnittsdosis gar fast fünfmal so hoch (71 mg vs. 15 mg Wochendosis). Bei Warfarin war die Mediandosis (77,5 mg) niedriger als die Durchschnittsdosis (109 mg), aber immer noch etwa fünffach höher als die übliche 3-Tagesdosis (77,5 mg vs. 15 mg Wochendosis). Ein Vergleich der Mediandosen bei den DOAK und VKA mit den üblichen therapeutischen Dosen zeigte, dass bei den VKA überwiegend deutliche Überdosierungen vorlagen. Ursächlich dafür dürften die zahlreichen Suizidfälle bei den VKA sein, bei denen die verzweifelten Patienten besonders hohe Dosen eingenommen hatten. Levine et al. gibt die Mediandosis seiner Warfarin-Fälle mit 100 mg höher an, betrachtet dabei aber offenbar nur die Akutdosis (85), sodass eine höhere Gesamtdosis vermutet werden muss. Allerdings war seine Dosisspanne mit 75 bis 216 mg weit enger gefasst als im GIZ Mainz, was an der unteren Schwelle durch die größtenteils suizidale Einnahme erklärt werden kann. Groszek et al. nennt in ihren Abstract keine eingenommene Dosis (86). Dia et al. geben nur die mittlere Tagesdosis für Acenocoumarol mit 4,7 mg an (87).

#### **5.4.5 Ätiologie**

Beim Vergleich der Expositionsursachen der beiden Gruppen von oralen Antikogulantien im GIZ Mainz zeigten sich deutliche Unterschiede: War die Ätiologie bei den DOAK mit etwa

zwei Dritteln überwiegend akzidentell bedingt, so entfielen jeweils über 40% der Expositionen mit VKA gleichmäßig auf eine suizidale oder akzidentelle Ursache. Für das übrige Drittel bei den DOAK wurden v. a. Nebenwirkungen (17,7%) oder eine suizidale Absicht (12,6%) angegeben, während Nebenwirkungen bei den VKA selten (5%) als Ursache genannt wurden. In beiden Gruppen wurde kaum eine iatrogene oder sonstige/unbekannte Ätiologie gemeldet, was indirekt auf grundsätzlich gute pharmakologische Kenntnisse der verordnenden Ärzte in Bezug auf die Indikation, Kontraindikation, Wechselwirkungen und Dosierung mit oralen Antikoagulantien schließen lässt. Nach wie vor ist die Gruppe der VKA beliebt als Suizidmedikament, wobei hier möglicherweise das in der Bevölkerung vorhandene Wissen, dass verwandte Stoffe (Superwarfarine) noch heute als potente Rodentizide verwendet werden, ursächlich ist. Es wurden gerade in den letzten Jahren doch viele Patienten mit dem Hinweis, das Risiko schwere Blutungen zu minimieren, von den VKA auf DOAK umgestellt. Suizidversuche mit DOAK erscheinen daher den Betroffenen womöglich weniger erfolgversprechend zu sein. Eine genaue Ermittlung der Suizidfälle ist für die Mitarbeiter von GIZ grundsätzlich schwierig vorzunehmen und unterliegt oftmals ihrer subjektiven Einschätzung, sodass von einer gewissen Dunkelziffer unerfasster Suizidfälle ausgegangen werden kann. Ältere Fälle im GIZ Mainz wurden außerdem der Kategorie unbekannt zugeordnet. Die unbeabsichtigte Einnahme von oralen Antikoagulantien, z. B. von spielenden Kleinkindern, dementen Personen oder als Verwechslung mit einem anderen Medikament, gehört daher in beiden Gruppen zu den wichtigen Expositionsursachen. Die häufigeren Beratungen bei DOAK auf Grund von Nebenwirkungen im Vergleich zu den VKA erstaunt, da weder ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil, noch eine größere Häufigkeit von Blutungskomplikationen in der Literatur beschrieben wird (7). Ursächlich dafür könnte ein unterschiedliches Meldeverhalten beim GIZ Mainz und/oder ein anfänglich geringeres Wissen der verschreibenden Ärzte und Patienten über die Nebenwirkungen bei der Einnahme von DOAK im Vergleich zu den lange etablierten VKA sein, die ein höheres Beratungsaufkommen bedingen.

Die US-amerikanischen GIZ-Studien zu DOAK bestätigten die Mainzer Einstufungen grundsätzlich, auch wenn sich die erfassten Kategorien leicht unterscheiden: Auch bei Conway et al. und Spiller et al. war die Expositionsursache größtenteils unbeabsichtigter, akzidenteller Natur (84% bzw. 85,6%) (8, 10). Seltener stellten sie eine Nebenwirkung als Ätiologie fest (13,4% bzw. 8,5%) und in nur geringem Maße beschrieben sie eine suizidale Absicht (1,3% bzw. 5,4%). Die niedrigeren Fallzahlen mit Freitodabsicht bei den US-Studien im Vergleich zu den Daten aus Mainz erstaunt und könnte in einem unterschiedlichen Meldeverhalten der

Länder, im Ermessensspielraum der GIZ-Urteiler und/oder einer Dunkelziffer auf amerikanischer Seite begründet liegen.

Bei den VKA ergibt sich ein anderes Bild, wenn man die Ätiologie bei Monoexpositionen mit Warfarin der NPDS-Jahresberichte für 2012-2017 mit den Mainzer Daten vergleicht: Die US-Amerikaner gaben hingegen größtenteils eine akzidentelle Ursache (85,2%), seltener eine suizidale Absicht (11,6%) und kaum eine UAW (3%) oder sonstige Ursache (0,2%) an (79–84). Bis auf die etwas höhere Rate der Suizidabsicht deckt sich die Verteilung weitgehend mit den Daten von Conway et al. und Spiller et al. zu DOAK (8, 10). Groszek et al. benannten hingegen in ihrer Studie zu VKA in Krakau nur selten Suizidversuche als Ursache für eine Überdosierung (86).

## **5.5 Labordiagnostik**

Wurde bei 36,4% der Patienten der VKA-Gruppe eine Labordiagnostik durchgeführt und an das GIZ Mainz gemeldet, so war dies in der Gruppe der DOAK nur bei 9,1% der Fall. Dieser ungleiche Befund verwundert nicht, so steht für die VKA mit dem INR- bzw. Quick-Wert doch ein spezifischer Laborparameter zur Überwachung der Behandlung zur Verfügung, während es einen entsprechenden einfachen und allgemein verfügbaren Labortest für die DOAK nicht gibt (und er auch nicht notwendig ist). In beiden Mainzer Gruppen waren die gemessenen INR-Werte überwiegend erhöht ( $\text{INR} > 1,1$ ) bzw. die Quick-Werte vermindert ( $\text{Quick} < 70\%$ ), wie es bei Expositionen mit VKA oder DOAK zu erwarten wäre, da sie den extrinsischen Weg und die gemeinsame Endstrecke der Blutgerinnungskaskade erfassen. Im Gegensatz zu den VKA ist bei den DOAK eine regelmäßige Laborüberprüfung der Blutgerinnung nicht erforderlich und die globalen Gerinnungsteste (INR- bzw. Quick-Wert, aPTT und Thrombinzeit) sind hierzu auch nicht geeignet. Sie sind jedoch abhängig vom entsprechenden DOAK verändert (vgl. Tabelle 5) und geben Hinweise, ob die Substanz eingenommen wurde. Wegen der kurzen Halbwertszeit der DOAK ist die Zeitspanne zwischen der Ingestion und der Blutentnahme entscheidend, um entsprechende Laborveränderungen überhaupt messen zu können. Spezifische Tests zur Bestimmung der Plasmaspiegel der DOAK stehen nur in wenigen Laboren zur Verfügung. Die Ergebnisse in Form maximaler Plasmaspiegel und/oder Talspiegel (ng/ml) weisen eine hohe interindividuelle Variabilität auf und eine Korrelation zwischen dem ermittelten Plasmaspiegel der DOAK und ihrer Wirksamkeit und Sicherheit konnte an Hand klinischer Daten nicht gezeigt werden (92). Im GIZ Mainz wurde nur in einem Fall einer Apixaban-Exposition ein mutmaßlich maximaler Plasmaspiegel von 300 (ng/ml Ergänzung des Autors) angegeben. Eine Messung der Plasmaspiegel der DOAK erscheint bei Überdosierungen

und Intoxikationen mit DOAK kaum hilfreich für die Abschätzung des Blutungsrisikos zu sein, allerdings kann die Einnahme eines spezifischen DOAK damit bestätigt werden.

Für Dabigatran konnten Conway et al. eine verlängerte Prothrombinzeit bei 4,4% der Gesamtfälle ermitteln, wobei unbekannt blieb, bei wie vielen Patienten eine Messung stattgefunden hat (8). Spiller et al. konnten für Rivaroxaban nur bei 7 von 49 gemessenen Prothrombinzeiten (14,3%) eine Verlängerung feststellen, während bei Apixaban sogar alle 6 gemessenen Werte im Normbereich lagen (10). Levine et al. beobachteten bei allen seinen 23 Warfarin-Patienten eine Verlängerung der Prothrombinzeit (85). Der INR-Wert war erwartungsgemäß bei den klinischen Studien zu VKA von Levine et al., Groszek et al. und Dia et al. bei praktisch allen Studienteilnehmern in unterschiedlichem Ausmaß erhöht (85–87). Stevenson et al. zeigten für Dabigatran und Rivaroxaban INR-Erhöhungen (9), während Spiller et al. für Rivaroxaban nur für eine Minderheit der Fälle (13 von 61 Fällen) und für Apixaban in keinem Fall (0 von 5 Fällen) entsprechende Veränderungen zeigen konnten (10).

Die aPTT, die den intrinsischen Aktivierungsweg und die gemeinsame Endstrecke der Blutgerinnungskaskade misst, wurde in beiden Kohorten des GIZ Mainz nur selten bestimmt und kann sowohl nach der Einnahme von DOAK als auch von VKA verlängert sein. Von den getesteten Patientenfällen bei den DOAK waren alle aPTT-Werte verlängert ( $> 37$  sec) und dies war auch größtenteils bei den VKA so. Stevenson et al. verzeichneten für Dabigatran und Rivaroxaban eine Verlängerung nahezu aller gemessenen aPTT-Werte bei Erwachsenen (9), während Spiller et al. diesen Befund nur bei 10,2% ermittelten Werte bei Rivaroxaban und 0% bei Apixaban (10) und Conway et al. nur bei 0,75% des Patientenkollektivs (Anzahl der Messungen unbekannt) bestätigen konnten (8). Im Vergleich zum GIZ Mainz lag die Messhäufigkeit der aPTT bei den Studienteilnehmern von Stevenson et al. mit fast der Hälfte (9) und bei Spiller et al. mit etwa einem Viertel deutlich höher (10). Stevenson et al. gelang es dadurch fast die Hälfte ihrer DOAK-Expositionen labortechnisch zu erhärten (9).

Normwerte bei Prothrombinzeit, INR-Wert oder aPTT scheinen eine Exposition mit oralen Antikoagulantien labortechnisch zu widerlegen. Als mögliche Erklärung für die zahlreichen Normwerte bei den DOAK könnte neben einer fehlenden Exposition, auch eine zu lange Latenzzeit von der Einnahme des DOAK bis zur Blutabnahme dienen. Auch bei größter Sorgfalt bei Blutentnahme, Lagerung, Transport und labortechnischer Bestimmung können fehlerhafte Messwerte nie ganz ausgeschlossen werden.

Grundsätzlich können charakteristische Veränderungen der globalen Gerinnungsteste als Beweis für eine tatsächlich stattgefundenene Exposition mit oralen Antikoagulantien gewertet werden, sofern man von einer möglichen vorbestehenden Gerinnungsstörung Abstand nimmt. Für die Daten des GIZ gelingt dies in der Gruppe der VKA in mehr als einem Drittel der Fälle

und in weniger als einem Zehntel bei den DOAK. Für die DOAK konnten Stevenson et al. die Laborbestätigung für fast die Hälfte ihrer Fälle erbringen (9), während Spiller et al. und Conway et al. dies nur selten gelang (8, 10). Bei praktisch allen Patientenfällen der Studien von Levine et al., Groszek et al. und Dia et al. wurde labortechnisch eine Exposition mit VKA bewiesen (85–87).

In einigen wenigen Fällen beider Gruppen des GIZ Mainz wurde auch der Hämoglobin-Wert gemessen, dessen Erniedrigung ( $< 12$  g/dl) in manchen Fällen durch eine sichtbare oder unsichtbare Blutung bedingt sein kann (posthämorrhagische Anämien). Stevenson et al. konnten in ihrer Dabigatran-Gruppe sogar zeigen, sodass ein Großteil der gemessenen Hb-Werte erniedrigt war (9).

Im GIZ Mainz wurden Laborparameter der Niere (Serumkreatinin, Kreatinin-Clearance) nur in 7 Fällen bei DOAK und lediglich in einem Fall bei den VKA bestimmt und waren in der Hälfte der Fälle pathologisch verändert. Ein erhöhtes Serumkreatinin konnten Conway et al. bei Dabigatran für 1,9% der Gesamtfälle (Anzahl der Messungen unbekannt) (8) und Stevenson et al. für etwa zwei Drittel der getesteten Personen in der Dabigatran-Gruppe (40,5% Testquote) und für 0 von 2 Fällen in der Rivaroxaban-Gruppe belegen (9). Der Befund von Stevenson et al. für Dabigatran deckte sich weitgehend mit den Daten aus Mainz (9), die wegen ihrer seltenen Erhebung vorsichtig zu beurteilen sind. Eine Störung der Nierenfunktion ist prinzipiell in der Lage eine Überdosierung auszulösen, da eine verminderte renale Ausscheidung des oralen Antikoagulans zu einem Kumulationseffekt mit erhöhter Blutungsneigung führen kann. Dies betrifft die VKA und in absteigender Bedeutung die DOAK Dabigatran  $>$  Edoxaban  $>$  Rivaroxaban und  $>$  Apixaban.

Nur selten wurden in beiden Gruppen des GIZ Mainz Laborparameter der Leber erfasst, die bei den DOAK unverändert und bei den VKA mehrheitlich verändert waren. Eine verminderte Entgiftungsleistung der Leber kann bei Arzneimitteln, die überwiegend hepatisch metabolisiert werden, wie die VKA und v. a. die DOAK Apixaban und Rivaroxaban, ebenfalls zu einer Kumulation des Wirkstoffs und damit zu einer Überdosierung führen.

## **5.6 Blutungskomplikationen**

Bei den an das GIZ gemeldeten Patientenfällen traten Blutungskomplikationen in beiden Gruppen grundsätzlich eher selten auf (8,1% aller Fälle). Das Risiko einer Blutung war bei den DOAK (12%) etwa doppelt so hoch wie bei den VKA (6,5%), wobei hier die niedrigen Fallenzahlen und das mehrheitlich fehlende Follow-up berücksichtigt werden müssen. Die GIZ-Studie von Conway et al. meldete US-weit für Dabigatran eine Blutungshäufigkeit von nur 4,7% (8), während Stevenson et al. sie für Dabigatran sogar mit 40,5% und für Rivaroxaban

gar mit 41,7% für Kalifornien angegeben (9). Spiller et al. ermittelten hingegen wieder eine niedrige Blutungsrate von 6,7% für Rivaroxaban und Apixaban, wobei Apixaban daran überproportional beteiligt war (10). Für die VKA ergab sich ein differenziertes Bild in den klinischen Studien: So gaben Levine et al. die Blutungsrate mit 13% an (85), während Dia et al. 57% ermittelten (87) und Groszek et al. sogar 82,3% meldeten (86). Die deutlichen Unterschiede dürften dem unterschiedlichen Studiendesign, besonders der Zulassung von möglicherweise interagierenden Komedikationen, geschuldet sein. Levine et al. untersuchten alle Patientenfälle der toxikologischen Abteilungen zweier Krankenhäuser mit akuter Warfarin-Überdosis (85), wohingegen Dia et al. nur Patienten mit einem INR  $\geq 5$  (87) und Groszek et al. nur stationär behandelte Überdosisfälle einschlossen (86). Letztere beiden wiesen grundsätzlich ein deutlich höheres Blutungsrisiko auf (86, 87).

### **5.6.1 Patientenkollektiv**

Die Patienten mit Blutungskomplikationen des GIZ Mainz wiesen in beiden Gruppen einen deutlich größeren Anteil älterer Patienten  $\geq 65$  Jahren und nahezu keine Kinder und Jugendlichen auf. Blutungskomplikationen erlitten mehrheitlich Männer. Die Gruppe der DOAK mit Blutungskomplikationen zählte auch hier wieder mehr Ältere (57,1% vs. 29,6%) als die der VKA. Als Risikofaktoren für Blutungskomplikationen stellten sich in dieser GIZ-Studie aus Mainz ein Lebensalter  $\geq 65$  Jahre und männliches Geschlecht heraus, während sich Kindes- und Jugendalter günstig auswirkten. Conway et al. konnte für Dabigatran ebenfalls ein höheres Blutungsrisiko bei Älteren  $\geq 65$  Jahre nachweisen (8) und auch Groszek et al. und Dia et al. bestätigten mit ihren hohen Blutungsraten unter VKA und dem hohen Durchschnittsalter (Groszek 75,3 bzw. Dia 63 Jahre) ihrer Studienteilnehmer den prädisponierenden Effekt des fortgeschrittenen Lebensalters (86, 87). Ein niedrigeres Risiko von Kindern für Blutungskomplikationen arbeiteten auch Conway et al., Stevenson et al. und Spiller et al. in ihren Studien zu DOAK heraus (8–10).

### **5.6.2 Anrufer**

Die Anrufer, die Blutungskomplikationen an das GIZ Mainz meldeten, stimmten überwiegend mit denen der Gesamtgruppe überein. Bei den DOAK wurde jeweils etwa die Hälfte der Anrufe von Laien getätigt, während der Anteil der Krankenhäuser von 30,3% auf 42,9% anstieg. Bei den VKA stellten Krankenhäuser mit zwei Dritteln der Anrufer wieder den größten Anteil, während der Anteil der Laien mit 22,2% ebenfalls deutlich niedriger lag. In beiden Gruppen war der Anteil von niedergelassenen Ärzten und bei den VKA auch der des ärztlichen Notdienstes mit 7,4% gering. Folgt man den zuvor gemachten Annahmen zu den Anrufern, so

erfolgt die Behandlung von Blutungskomplikationen bei VKA vorwiegend stationär, die der DOAK überwiegend ambulant. Dass der Anteil der Krankenhausbehandlung in beiden Gruppen höher als in der Gesamtkohorte war, lässt sich mit der oftmals professionellen Behandlungsbedürftigkeit der Blutungen erklären. Besonders die Krankenhäuser und selten die ambulanten Ärzte können die erforderliche professionelle Behandlung offerieren.

### **5.6.3 Latenzzeit**

Die Anrufe im GIZ Mainz wegen Blutungskomplikationen nach der Einnahme oraler Antikoagulantien wurden in beiden Gruppen erst nach einer vergleichsweise längeren Latenzzeit als in der Gesamtkohorte getätigt. Bei den DOAK mit Blutungskomplikationen erfolgte etwa die Hälfte der Anrufe innerhalb von 24 h nach der Einnahme, während es bei den VKA nur etwa ein Siebtel (14,3%) waren. Kontaktierung wegen VKA mit Blutungen wurden vorwiegend (85,7%) im Zeitraum von > 24 h bis 1 Monat getätigt, seltener bei längerfristigen Einnahmen > 1 Monat. Wegen der deutlich längeren Zeitspanne von der Aufnahme der VKA bis zur vollständigen Ausbildung der Antikoagulation und deren schließlicher Rückbildung treten Blutungen bei den VKA erst deutlich später als bei den DOAK auf und die Anrufe im GIZ Mainz erfolgen daher mit zeitlicher Verzögerung. Eine kurze Latenzzeit bis 24 h war bei den VKA seltener (14,3%) und könnte durch akute Expositionen bei längerfristiger Einnahme bedingt sein, bei denen schon eine Grundantikoagulation vorhanden ist. Bei den DOAK entfiel die übrige Hälfte der Anrufe auf eine Latenzzeit von > 1 Tag bis > 1 Monat. Besonders häufig war dabei eine längerfristige Einnahme > 1 Monat, d. h. Blutungskomplikationen als UAW bei den DOAK treten v. a. hier auf. Die Daten sind wegen der geringen Fallzahlen, insbesondere bei den DOAK war nur bei 57,1% der Blutungsfälle überhaupt eine Latenzzeit angegeben, vorsichtig zu interpretieren.

### **5.6.4 Typ der Vergiftung**

Blutungskomplikationen bei den DOAK entfielen überwiegend auf chronische Expositionen (61,9%), während es bei den VKA mit fast zwei Fünfteln akute Vergiftungen (37,1%) waren. Deutlich seltener traten Blutungen im Zusammenhang mit chronischen Expositionen bei den VKA (22,2%) und akuten Expositionen bei den DOAK (9,5%) auf. In beiden Gruppen waren etwa ein Drittel der Blutungen im Rahmen von akut auf chronischen und subakuten Expositionen zu beobachten, wobei bei den VKA eine paritätische Verteilung vorlag (jeweils 14,8%) und bei den DOAK subakute Expositionen (9,5%) etwa doppelt so häufig wie akut auf chronische (19,1%) vorkamen. Vergleicht man die Vergiftungstypen der Gesamtkohorte mit denen der Blutungskomplikationen, so reduzierte sich der Anteil der akuten Expositionen und

solcher auf der Basis längerfristiger Einnahmen (akut auf chronisch) in beiden Gruppen. Bei den DOAK traten Blutungen v. a. bei längerfristiger Einnahme (chronische Exposition) auf. Blutungen bei den VKA wurden bei allen Einnahmemodalitäten gemeldet, besonders aber bei akuten Expositionen. Bei den DOAK scheint eine einmalige Überdosierung (akute Exposition) selten zu einer Blutung zu führen, hingegen bei den VKA vergleichsweise häufig. Bei den VKA liegt der Grund dafür womöglich bei den zahlreichen Suizidversuchen bedingt.

Auch bei den GIZ-Studien von Stevenson et al. und Spiller et al. traten Blutungen bei Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban vorwiegend bei chronischen Einnahmen auf (9, 10). Stevenson et al. beobachteten keine Blutungen nach der akzidentellen Extraeinnahme von Dabigatran oder Rivaroxaban (9), die im GIZ Mainz ebenfalls nur selten auftraten.

### **5.6.5 Dosis**

Die eingenommenen Dosen bei den DOAK mit Blutungskomplikationen erreichten in der Mediandosis ähnliche Werte wie bei der Gesamtkohorte. Die Durchschnittsdosis wich bei Dabigatran bedingt durch eine exzessive Einnahme von 100 Tabletten á 150 mg bei einem Patienten deutlich von der der Gesamtgruppe ab (1535 mg vs. 594 mg Mediandosis). Ein Vergleich mit der üblichen Tagesdosis zur Schlaganfallprophylaxe bei VHF lässt eine weitgehende Übereinstimmung mit der Mediandosis bei Dabigatran und Apixaban erkennen, sowie einen höheren Medianwert bei den Expositionen mit Rivaroxaban. Die eingenommenen Dosen bei Blutungskomplikationen unterschieden sich nur unwesentlich von der Gesamtkohorte. Aus der eingenommenen Dosis konnte keine Vorhersage für das Blutungsrisiko gemacht werden, was auch Spiller et al. für Rivaroxaban oder Apixaban bestätigen konnten (10). Allein die Mediandosis bei Rivaroxaban war supratherapeutisch im Vergleich zur Standardtagesdosis zur Schlaganfallprophylaxe bei VHF. Ein Zusammenhang zwischen Dosisausreißern nach oben und vermehrten Blutungskomplikationen bei DOAK konnte in dieser Untersuchung nicht festgestellt werden, allerdings bleibt die geringe Fallzahl ein Unsicherheitsfaktor.

Bei Phenprocoumon lag die Durchschnitts- und Mediandosis bei den Blutungskomplikationen um etwa die Hälfte höher als in der Gesamtkohorte: Durchschnittsdosis (71 mg vs. 100 mg bei Blutungen) bzw. Mediandosis (30 mg vs. 45 mg bei Blutungen). Es besteht eine Korrelation zwischen der Einnahme einer höheren Dosis Phenprocoumon und einem erhöhten Blutungsrisiko. Allerdings können Blutungen auch schon bei geringeren Dosen auftreten, wie die Dosisspanne für Phenprocoumon von 0,75 bis 450 mg erkennen lässt. Bei Kindern können eben schon vergleichsweise geringe Dosen auf Grund des geringeren Körpergewichts zu toxischen Plasmaspiegeln führen. Der eine Fall einer Blutung unter Warfarin mit einer Dosis



von 300 mg lag am oberen Ende der Dosisspanne von 2,5 bis 300 mg der entsprechenden Gesamtkohorte, sodass eine Korrelation hier auf Grund der äußerst geringen Fallzahl nur vermutet werden kann.

### **5.6.6 Ätiologie**

Die Expositionsursache unterschied sich bei den Blutungskomplikationen deutlich von denen der Gesamtkohorte: Blutungen unter DOAK traten überwiegend im Rahmen von Nebenwirkungen (76,2%), bei den VKA hingegen in ca. der Hälfte der Fälle (51,9%) nach suizidaler Einnahme auf. Die häufige Einnahme von oralen Antikoagulantien akzidenteller Genese (DOAK 64% bzw. VKA 43,8%) mündete seltener in eine Blutungskomplikation (14,3% bzw. 14,8%) als zu erwarten gewesen wäre. Eine suizidale Absicht bei den DOAK führte deutlich seltener zu einer Blutung als dies anteilig geboten wäre (4,8% anstatt 12,6%). Nebenwirkungen bei den VKA waren in der Gesamtgruppe selten (4,6%), stellten aber bei den Blutungskomplikationen anteilig etwa viermal so viele Fälle (18,5%). Die GIZ-Studien von Conway et al., Stevenson et al. und Spiller et al. konnten den Befund bestätigen, dass für die Blutungskomplikationen unter DOAK größtenteils Nebenwirkungen verantwortlich sind (8–10).

### **5.6.7 Verteilung der Blutungen auf die Wirkstoffe**

Die Wahrscheinlichkeit eine Blutungskomplikation unter DOAK zu erleiden, unterschied sich in den Mainzer Daten sehr stark nach den eingenommenen Wirkstoffen: So traten Blutungen besonders häufig unter Dabigatran (Blutungsrate 24,6%), seltener unter Apixaban (9,8%) und kaum unter Rivaroxaban (4,4%) auf. Keine Blutung verzeichnete Edoxaban, was allerdings eher der geringen Fallzahl von lediglich 10 Personen geschuldet sein dürfte. Ursächlich für die hohe Blutungswahrscheinlichkeit unter Dabigatran dürfte der Wirkmechanismus der Thrombin-Hemmung sein. Thrombin greift als zentrales Enzym der Blutgerinnungskaskade sowohl in die Blutgerinnung (Fibrinbildung, Aktivierung von Faktor V und VIII, sowie Protein C und S) als auch in die Hämostase (Aktivator bei der Thrombozytenaggregation) ein, sodass dessen direkte Hemmung durch Dabigatran einen größeren Bereich von unerwünschten Wirkungen (z. B. Blutungen) auslösen kann. Auf Grund der überwiegend renalen Elimination spielt die Nierenfunktion bei Dabigatran-Expositionen eine wichtige Rolle, deren Verminderung Conway et al. und Stevenson et al. als prädisponierend für schwere Verläufe ausmachten (8, 9). Die Blutungsraten für Dabigatran in vergleichbaren GIZ-Studien schwankten sehr stark von 4,7% bei Conway et al. (8) bis zu 40,4% bei Stevenson et al. (9). Den Befund einer geringeren Blutungswahrscheinlichkeit von Rivaroxaban (5,6%) gegenüber

Apixaban (16%) konnten Spiller et al. bestätigen (10). Stevenson et al. maßen hingegen für Dabigatran und Rivaroxaban bei Erwachsenen fast identische Blutungsraten (40,5% vs. 41,7%) (9).

Bei den VKA traten Blutungen unter Warfarin (Blutungsrate 10%) häufiger als unter Phenprocoumon (6,5%) auf. Sie lagen damit in etwa auf derselben Höhe wie bei Apixaban, aber über der von Rivaroxaban und deutlich niedriger als die von Dabigatran. Nicht auszuschließen ist, dass die geringen Fallzahlen und gemeldeten Blutungskomplikationen eine Verzerrung erzeugt haben.

### **5.6.8 Lokalisation der Blutungen**

Gemäß den Falldaten des GIZ Mainz entfielen die Blutungen auf ganz unterschiedliche Körperregionen, deren prozentualer Anteil an allen Blutungen zum Zwecke des Vergleichs wiedergegeben wird: Bei den DOAK traten am häufigsten Blutungen des Gastrointestinaltrakts (25,9%) und der Nase (14,8%) auf, während bei den VKA Blutungen der Haut inklusive Hämatome (21,6%), des Urogenital- (18,9%) und Gastrointestinaltrakts (16,5%) vorkamen. Epistaxis trat in beiden Gruppen etwa gleich häufig auf. Seltener als bei VKA wurden bei den DOAK Urogenital- (11,1%) und Hautblutungen (11,1%) beobachtet. Lebensgefährliche Blutungskomplikationen, wie intrakranielle, abdominale oder retroperitoneale Blutungen, waren insgesamt selten (jeweils zwei Fälle in jeder Gruppe). Einblutungen ins Auge wurden häufiger bei den DOAK beobachtet (7,4% vs. 2,7%) und bei den Blutungsanämien lagen die VKA vorne (10,8% vs. 7,4%). Wegen der geringen Fallzahlen verändern bereits einzelne Blutungen die Auswertung, sodass kleinere Unterschiede nicht überbewertet werden dürfen.

Auch bei Stevenson et al. und Spiller et al. waren unter DOAK gastrointestinale Blutungen besonders häufig und standen sogar für etwa die Hälfte aller Blutungen (9, 10). Für Rivaroxaban beobachteten Stevenson et al. noch etwas häufiger urogenitale Blutungen (3 von 5) (9), die im GIZ eher selten waren. Lebensbedrohliche Blutungen in Form intrakranieller Blutungen traten bei Stevenson et al. und Spiller et al. ebenfalls selten auf (9, 10). Conway et al. nannten keine Verteilung der Dabigatran-bedingten Blutungen und listeten nur folgende Lokalisationen auf: nasal, subkonjunktival, pulmonal, dermal, gingival und vaginal. Interessanterweise erwähnten sie gastrointestinale Blutungen nicht expliziert (8). Ebenso verfuhr Groszek et al. für die VKA, wobei sich die genannten Lokalisation weitgehend mit den häufigen des GIZ Mainz deckten, wie Blutungen der Nase, des Urogenital- und Gastrointestinaltrakts, des Zahnfleisches und der Haut (86). Das Zahnfleisch zählten Dia et al. sogar für die VKA zur häufigsten Blutungslokalisierung (87), die im GIZ Mainz nur einmal gemeldet wurde. Eine unzureichende Mundhygiene der senegalesischen Studienteilnehmer mit einhergehender verstärkter

Blutungsneigung könnte hier ursächlich sein. Dia et al. wiesen im Unterschied auch häufig Bluthusten, sowie Nasenbluten, Hautblutungen, urogenitale und gastrointestinale Blutungen nach (87). Lebensgefährliche Blutungen bei VKA meldeten nur Levine et al. mit einer retroperitonealen Blutungen (85), d. h. diese waren in den Vergleichsstudien ebenso selten aufgetreten wie in Mainz.

### **5.6.9 Labordiagnostik**

Aus den Daten des GIZ Mainz lässt sich sowohl für die DOAK als auch für die VKA eine Korrelation von Blutungskomplikationen mit pathologischen globalen Gerinnungs- und/oder Bluttesten herstellen. In der Gruppe der VKA lagen für die Mehrheit der Kohorte (70,4%) INR- bzw. Quick-Werte vor, die nahezu alle in unterschiedlichem Ausmaß pathologisch verändert waren. Blutungen scheinen bei den VKA besonders mit schweren Abweichungen des INR- bzw. Quick-Werts (INR > 4,5, Quick-Wert < 15%) assoziiert zu sein. So handelte es sich bei 15 von 19 gemessenen INR- bzw. Quick-Werten bei den VKA um solch schwere Abweichungen und in allein 8 Fällen war gar kein Quick-Wert mehr messbar. Bei Levine et al. traten bei Warfarin-Überdosierungen 2 von 3 Blutungen mit einem INR-Wert > 9 auf (85). Die beiden lebensgefährlichen Blutungen in den Retroperitonealraum und das Gehirn bei den VKA des GIZ Mainz waren mit einem nicht messbaren Quick-Wert assoziiert. Eine sehr ausgeprägte Abweichung vom Normwert des Quick- bzw. INR-Wertes bei den VKA scheint daher besonders häufig mit schweren, lebensbedrohlichen Blutungen einherzugehen. Dass die Blutungsgefahr unter VKA ab einem INR-Wert > 4,5 exponentiell ansteigt, scheinen die obigen Ergebnisse zu belegen. In der Gruppe der DOAK lagen nur für ein Drittel der Blutungskomplikationen Laborwerte vor, wobei alle 5 gemessenen INR- bzw. Quick-Werte verlängert waren, davon ein Wert sogar deutlich. Die Normabweichungen bei den DOAK waren allerdings weniger stark ausgeprägt als bei den VKA.

Die aPTT wurde in beiden Kohorten des GIZ Mainz nur selten bestimmt (jeweils bei 4 Fällen) und war bei allen gemessenen Patienten in unterschiedlichem Maße verändert: Bei allen Fällen der VKA handelte es sich um ein stark ausgeprägt Verlängerung (Spanne von 109 bis 173 sec), während eine solche Ausprägung nur bei 2 von 4 Fällen der DOAK beobachtet wurde.

Hämoglobin-Werte lagen kaum vor und waren zumeist erniedrigt. Von den 4 gemessenen Hb-Werten bei den VKA waren 3 erniedrigt (Spanne 11,1 bis 6,4 g/dl) und bei den DOAK 2 von 3 Werten (Hb 5,2 bzw. 7,1 g/dl), d. h. die Blutung hatte eine posthämorrhagische Anämie ausgelöst. In einem Fall der VKA (Hb 6,4 g/dl) und in zwei Fällen der DOAK waren die Hb-Werte (Hb 5,2 bzw. 7,1 g/dl) sogar lebensbedrohlich erniedrigt. Ein erniedrigter Hb-Wert ohne ersichtliche Blutung deutet indirekt auf eine Blutungskomplikation hin.

Nierenwerte (Kreatinin-Spiegel bzw. Kreatinin-Clearance) im GIZ Mainz lagen nur für 3 Patienten mit Dabigatran-Einnahme vor, von denen 2 verändert waren, davon ein Fall von Nierenversagen. Auf Grund der niedrigen Fallzahlen, kann ein Zusammenhang zwischen Nierenfunktionsstörungen und Blutungskomplikationen bei Dabigatran höchstens vermutet werden. Conway et al. und Stevenson et al. konnten ein erhöhtes Risiko für schwere Verläufe bei Dabigatran bei einer beeinträchtigten Nierenfunktion nachweisen (8, 9), was auch vor dem pharmakokinetischen Hintergrund einer vorwiegend renalen Elimination von Dabigatran anzunehmen ist.

## **5.7 Maximale Schwere**

Auf Grund der größtenteils lückenlosen Dokumentation des GIZ Mainz konnten nahezu alle Patientenfälle (DOAK 96,6%, VKA 97,1%) entsprechend dem PSS einem Schweregrad zugewiesen werden. Sowohl bei den DOAK als auch bei den VKA war die Mehrheit der Patientenfälle symptomfrei (PSS-Grad 0), wobei ihr Anteil bei den DOAK höher lag (67,4% vs. 59,6%). Bei den DOAK ereignete sich nur ein einziger Todesfall, der folgerichtig dem Schweregrad 4 zugeordnet wurde. Die VKA verzeichneten hingegen keinen Exitus letalis. Vergleicht man die Einstufungen in den Schweregraden 1 bis 3 gemäß dem PSS nach Persson et al., so zeigen sich deutliche Unterschiede: Betrug der Anteil der milden Symptome (Schweregrad 1) bei den DOAK etwa ein Zehntel der Fälle (10,3%), so kamen solche Fälle bei den VKA nur selten vor (3,3%). Alle alleinigen Veränderungen globaler Gerinnungs- (INR/Quick-Wert, aPTT) bzw. Blutteste (Hb-Wert) unterschiedlicher Ausprägung oder Anämien wurden konsequent dem Schweregrad 2 zugeordnet. Die öfter durchgeführte Labordiagnostik bei den VKA, v. a. in Form des INR- bzw. Quick-Werts mit seinen charakteristischen Abweichungen bei VKA-Expositionen, führte zur Einstufung von mehr als einem Viertel der Fälle (28%) in Schweregrad 2. Das Fehlen eines spezifischen routinemäßigen Laborparameters zur Überwachung der Therapie mit DOAK führte zu einer deutlich selteneren Klassifizierung (6,3%) in Schweregrad 2. Sämtliche Blutungen, schwere Anämien oder andere schwerste Symptome wurden dem Schweregrad 3 zugeordnet, deren Anteil bei den DOAK etwa doppelt so groß (12% vs. 6,2%) war wie bei den VKA.

Verwendet man die vom Autor modifizierte Variante des PSS (modifizierter PSS für Blut nach GIZ Mainz) so ergibt sich für die Schweregrade 1 bis 3 eine andere Verteilung: Mäßige Abweichung der Gerinnungs- bzw. Blutwerte wurden grundsätzlich dem Schweregrad 1 zugeschlagen, sodass deren Anteil bei den VKA deutlich anstieg (von 3,3% auf 20,8%), während die seltener Labortestung bei den DOAK die Einstufung nahezu unverändert ließ (von 10,3% auf 12%). Alle Fälle mit schweren Laborveränderungen des Blutes und/oder nicht

lebensbedrohlichen Blutungen oder Anämien wurden dem Schweregrad 2 zugeordnet, sodass zahlreiche Blutungen bei den DOAK heruntergestuft wurden und der Anteil des Schweregrades 2 von 6,3% auf 12% anstieg. Bei den VKA hingegen sank der Anteil der Einstufungen in Schweregrad 2 von 28% auf 15,5%, da hier die Abstufungen zahlreicher kleiner bis mäßiger Gerinnungslaborwertveränderungen von Schweregrad 2 zu Grad 1 überwogen. Da jetzt nur noch Fälle mit lebensbedrohlichen Blutungen, schweren Blutungsanämien oder anderen lebensgefährlichen Symptomen in Schweregrad 3 eingestuft wurden, reduzierte sich dessen Anteil in beiden Gruppen deutlich, von 12% auf 4,6% bei den DOAK und von 6,2% auf 1,2% bei den VKA. Bei den DOAK lag er aber immer noch fast viermal so hoch wie bei den VKA (4,6% vs. 1,2%), auch wenn die geringen Fallzahlen anfällig für Verzerrungen sind. Mit dem modifizierten PSS ergibt sich mit dem Anstieg des Schweregrades eine weitgehend kontinuierliche Verminderung der Fallzahlen in jeder Stufe, während beim PSS nach Persson et al. „Zwischenhochs“ bei Schweregrad 3 (DOAK) bzw. Schweregrad 2 (VKA) beobachtet wurden.

In den GIZ-Studien aus den USA wurde anstatt des PSS die Schweregradeinteilung des NPDS verwendet, die aber weitgehend mit dem PSS identisch ist und daher zum Zwecke des Vergleichs herangezogen werden kann. Die angegebenen Schweregrade des NPDS-Scores variieren stark: Conway et al. gaben den Anteil asymptomatischer, unbekannter bzw. nicht weiterverfolgter Fälle für Dabigatran mit 85,3% deutlich höher als im GIZ Mainz an (8), während die Werte von Stevenson et al. mit 51,4% (Dabigatran) bzw. 25% (Rivaroxaban) niedriger lagen (9). Im NPDS-Bericht von 2012-2017 für Warfarin wurden 61,1% asymptomatische Fälle genannt (79–84), was mit den Mainzer Angaben fast identisch ist. Dia et al. maßen in ihrer klinischen Studie, an der allerdings nur Patienten mit  $INR \geq 5$  eingeschlossen wurden, einen geringeren Anteil asymptomatischer Fälle (42,8%) (87). Wie im GIZ Mainz nach dem PSS nach Persson et al. entwickelten auch die Patienten in den Vergleichsstudien häufiger moderate (Schweregrad 2) als milde Verläufe (Schweregrad 1), mit Ausnahme der Studie von Stevenson et al. für Rivaroxaban (Schweregrad 2 mit 0% vs. 41,7% bei Grad 1) bei nur 12 Gesamtfällen (9). Schwere Verläufe (Schweregrad 3) traten mit sehr unterschiedlicher Häufigkeit auf: Während die NPDS-Berichte 2,5% für Warfarin (79–84) und Conway et al. 2,9% für Dabigatran maßen (8), ermittelte Stevenson mit 13,5% für Dabigatran und gar 33,3% für Rivaroxaban deutlich höhere Werte (9). Ursächlich für diese Diskrepanz könnten das unterschiedliche Meldeverhalten mit vergleichsweise häufigen Blutungskomplikationen und die insgesamt niedrigen Fallzahlen der Studie von Stevenson et al. sein (9). Die Mortalität (Schweregrad 4) war in allen Studien inklusive GIZ Mainz niedrig: Conway et al. 1,6% (Dabigatran) (8), Stevenson et al. 5,4% (Dabigatran) bzw. 0%

(Rivaroxaban) (9), NPDS-Berichte für Warfarin nur 0,1% (79–84) und Dia et al. 1,9% (VKA) (87). Levine et al. und Groszek et al. meldeten für die VKA keine Todesopfer, wiesen aber nur geringe Fallzahlen auf (85, 86).

## **5.8 Beratungsfälle mit Nachbefragung**

Ein beantwortetes Follow-up im GIZ Mainz lag nur für eine Minderheit der Patientenfälle mit Monoexpositionen mit oralen Antikoagulantien vor. Bei 40 von 175 Gesamtexpositionen mit DOAK (22,9%) war ein solches gegeben, während es bei den VKA mit 152 von 418 Gesamtfällen (36,4%) vergleichsweise häufiger war. Eine gewisse Verzerrung entstand durch die Tatsache, dass nicht alle vom GIZ Mainz versandten Follow-up-Bögen auch wieder beantwortet zurückgeschickt wurden.

### **5.8.1 Patientenkollektiv**

Der prinzipielle Unterschied der beiden Gruppen von oralen Antikoagulantien blieb bestehen, nämlich dass die Patienten bei den DOAK deutlich älter als bei den VKA waren. Bei den Patienten mit erfolgreichem Follow-up überwog in beiden Gruppen das männliche Geschlecht, nicht nur bei den VKA wie in der Gesamtkohorte. Die Altersstruktur hatte sich leicht verschoben: In beiden Gruppen war der Anteil der Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren angestiegen, von 23,4% auf 27,5% bei den DOAK und von 34,3% auf 40,8% bei den VKA. Der Anteil der Älteren war bei den DOAK erhöht (von 23,4% auf 27,5%), hingegen bei den VKA erniedrigt (von 21,3% auf 17,8%). Für die DOAK ergab sich dadurch ein nahezu gleichbleibendes Durchschnitts- und Medianalter, während es bei den VKA zu einem Absinken des Durchschnittsalters von 34,7 auf 31,2 Jahre bzw. des Medianalters von 33 auf 28 Jahre kam. Die Altersdifferenz zwischen DOAK und VKA war bei den nachverfolgten Patienten also größer geworden. Die Berater des GIZ Mainz entscheiden grundsätzlich selbst, wem sie einen Follow-up-Bogen zusenden, vorausgesetzt der Anrufer willigte ein. Für die GIZ-Mitarbeiter schien besonders der weitere Verlauf bei den exponierten Kindern beider Gruppen und der Älteren mit DOAK und häufiger schweren Verläufen von Interesse zu sein oder die entsprechenden Eltern bzw. betroffenen Älteren gaben freigiebiger darüber Auskunft.

### **5.8.2 Rückmeldende**

Die Verteilung der Rückmeldenden im Vergleich zur jeweiligen Gesamtkohorte hatte sich verschoben. Nach wie vor waren die meisten Antwortenden bei den DOAK Laien (62,5%) und bei den VKA Klinikärzte (67,8%), doch ihr Anteil hatte sich in beiden Gruppen um etwa 10 Prozentpunkte im Vergleich zur Gesamtkohorte erhöht. Bei den DOAK war der Anteil der

Klinikärzte nahezu unverändert geblieben, während sich der der Laien bei den VKA von 26,8% auf 23% reduzierte. Niedergelassene Ärzte waren in beiden Gruppen selten die Beantwortenden der Follow-ups. Im Unterschied zu den Anrufern befanden sich unter den Rücksendern praktisch gar keine Mitarbeiter des ärztlichen Notdienstes oder der Rettungskette mehr. Der hohe Anteil der antwortenden Krankenhäuser bei den VKA lässt mehr schwerwiegende Verläufe mit der Notwendigkeit einer stationären Behandlung erwarten, während bei den DOAK mehrheitlich milde Verläufe in Selbstbehandlung zu prognostizieren sind.

### **5.8.3 Latenzzeit**

Die Latenzzeiten bei den Nachbefragungen waren fast lückenlos dokumentiert. Ähnlich wie in der Gesamtkohorte erfolgten auch bei den DOAK und VKA mit beantwortetem Follow-up über 80% der Expositionen innerhalb eines Tages, d. h. als akute Einnahmen oder als solche auf der Basis einer längerfristigen Einnahme. Bei den DOAK mit Nachbefragung war der Anteil der Expositionen innerhalb von 24 h etwas höher als bei den VKA (89,3% vs. 84,7%). Nur selten waren in beiden Gruppen oraler Antikoagulantien Latenzzeiten von mehr als einem Tag vertreten. Bei den DOAK mit Nachbefragung entfielen diese hauptsächlich auf langfristige Einnahmen > 1 Monat und nicht ziemlich gleichmäßig auf alle zeitlichen Kategorien wie in der Gesamtkohorte. Bei den VKA verteilten sie sich recht gleichmäßig ausschließlich auf mittellange Latenzzeiten zwischen > 1 Tag und > 1 Monat.

### **5.8.4 Typ der Vergiftung**

Bei den oralen Antikoagulantien mit beantworteter Nachbefragung waren die akuten Expositionen in beiden Gruppen weiterhin am häufigsten vertreten, ebenso wie in der jeweiligen Gesamtkohorte. Bei den DOAK mit Follow-up betrug ihr Anteil nahezu unverändert 42,5% und bei den VKA stieg er sogar auf fast drei Viertel der Fälle (von 67,9% auf 73,3%) an, d. h. bei den VKA dominierten eindeutig Einnahmen innerhalb von 24 h. Der Anteil der akut auf chronischen Expositionen erhöhte sich in den Nachbefragungen bei den DOAK von 29,7% auf 35%, während er bei den VKA mit etwa einem Fünftel nahezu unverändert niedriger lag. Chronische Expositionen stellten bei den DOAK jeweils etwa ein Sechstel der Einnahmen, hingegen reduzierte sich ihr Anteil bei den VKA deutlich (von 6,5% auf 0,6%), sodass sie bei den Follow-ups kaum noch vertreten waren. Subakute Vergiftungen waren bei den DOAK und den VKA selten und ihr Anteil bei den DOAK verringerte sich bei den Nachbefragungen sogar von 9,1% auf 5%, während er bei den VKA weitgehend gleich blieb (von 5% auf 6,6%). Die Berater des GIZ Mainz hatten sich also besonders für den weiteren Verlauf der akuten weniger der akut auf chronischen Vergiftungen bei VKA und der akuten, akut auf chronischen und

chronischen Expositionen bei den DOAK interessiert und die Angeschriebenen hatten ihnen bereitwillig geantwortet.

### **5.8.5 Dosis**

In der Gruppe der DOAK war von etwa der Hälfte der Patientenfälle eine längerfristige Einnahme bekannt, ebenso wie in der entsprechenden Gesamtkohorte. Außer bei Apixaban reichte die Dosisspanne nach oben immer bis zum Vielfachen der üblichen Tagesdosis zur Schlaganfallprophylaxe bei VHF, besonders bei Dabigatran. Durchschnitts- und Mediandosen wiesen bei den Fällen mit Follow-up nur eine geringe Differenz auf, außer bei Dabigatran durch eine einmalige exzessive Einnahme von 100 Tabletten á 150 mg. In der Gesamtkohorte war diese weitgehende Übereinstimmung hingegen nur bei Edoxaban festgestellt worden. Die Mediandosen mit Follow-up waren leicht niedriger oder unverändert verglichen mit denen der Gesamtgruppe. Bei Dabigatran entsprach die Mediandosis etwa der Standardtagesdosis zur Schlaganfallprophylaxe bei VHF (330 mg vs. 300 mg Tagesdosis), während sie bei Apixaban niedriger (5 mg vs. 10 mg Tagesdosis) und bei Rivaroxaban (30 mg vs. 20 mg Tagesdosis) und Edoxaban (120 mg vs. 60 mg Tagesdosis) höher lag, d. h. unter den Patienten mit Rivaroxaban und Edoxaban befanden sich verhältnismäßig viele suprathérapeutische Einnahmen. Die durchschnittliche Dosis bei den Fällen mit Nachbefragung war bei Rivaroxaban und Apixaban deutlich niedriger als in der Gesamtkohorte, während sie bei Edoxaban etwas höher und bei Dabigatran durch einen „Dosisausreißer“ deutlich höher lag. Abschließend kann geurteilt werden, dass die eingenommenen Dosen bei den Patientenfällen mit Nachbefragung denen der Gesamtkohorte ähnelten und nicht nur die exzessiven Einnahmen eines Follow-ups unterzogen wurden, wie man vielleicht erwartet hätte.

Bei den Phenprocoumon-Expositionen mit Follow-up waren die Dosisspanne (Kostprobe bis 450 mg) und die Mediandosis (30 mg) identisch mit der Gesamtkohorte. Durch die Auswahl einiger Einnahmen von größeren Mengen Phenprocoumon war die Durchschnittsdosis im Vergleich zur Gesamtgruppe leicht erhöht (75 mg vs. 71 mg). Die drei Warfarin-Expositionen mit Follow-up wiesen etwa doppelt so hohe Durchschnitts- und Mediandosen auf wie die entsprechende Gesamtkohorte, sodass die Giftberater hier besonders schwerwiegende Fälle ausgewählt hatten und hierdurch eine Verzerrung der Ergebnisse erfolgt ist.

### **5.8.6 Ätiologie**

Wie in der Gesamtkohorte, so entfiel auch bei den DOAK-Fällen mit Follow-up der überwiegende Teil der Expositionen auf akzidentelle Einnahmen, deren Anteil sich von 64% auf 75% weiter vergrößerte. Bei den VKA mit Nachbefragung lag bei fast allen Patientenfällen



eine akzidentelle oder suizidale Ätiologie der Exposition zu Grunde, deren Anteile sich im Vergleich zur Gesamtgruppe noch erhöht hatten. Andere Ursachen, wie Nebenwirkungen oder eine iatrogen Ursache, wurden bei den VKA mit Follow-up nur noch vereinzelt gemeldet. Der größere Anteil akzidenteller Einnahmen bei den DOAK und VKA im Vergleich zu den Gesamtkohorten könnte durch den größeren Anteil von Minderjährigen bedingt sein, während der Anteil der Nebenwirkungen vornehmlich bei älteren Patienten in beiden Gruppen mit Follow-up rückläufig war. Die suizidalen Fälle antworteten bei den DOAK seltener (von 12,6% auf 7,5%), während sie es bei den VKA leicht häufiger taten (43,4% vs. 46,5%). Der Befund bei den Suizidversuchen könnte mit der noch immer stattfindenden sozialen Stigmatisierung der Freitodabsicht erklärt werden, die die zahlreichen anfragenden Laien bei den DOAK an einer Antwort hinderte, während bei den VKA die bei der Behandlung dominierenden Klinikärzte dies bereitwilliger übernahmen.

### **5.8.7 Labordiagnostik**

Erwartungsgemäß war der Anteil der Patienten mit erfolgter Labordiagnostik bei den Follow-ups größer als in der Gesamtkohorte, da bei Ersteren alle einzuholenden Laborergebnisse dezidiert vorlagen. Labortestungen spielten bei den DOAK allerdings weiterhin eine untergeordnete Rolle (von 9,1% auf 12,5%), während bei den VKA jetzt Laborergebnisse für die Hälfte (von 36,4% auf 52,6%) aller Patienten mit Follow-up vorhanden waren. INR- bzw. Quick-Werte waren in beiden Gruppen weiterhin überwiegend pathologisch verändert. Durch die charakteristischen Abweichungen des Quick-Tests bei den VKA (63 von 152 Patienten) konnte die Einnahme bei 41,4% der Patienten mit Follow-up labortechnisch bestätigt werden. Alle ermittelten aPTT-Werte bei den DOAK waren verlängert und bei den VKA fast 60%. Im Unterschied zur Gesamtkohorte waren alle gemessenen Nieren- und Leberwerte bei den DOAK normwertig, während bei den VKA mit Follow-up keine ermittelt wurden. Bei den VKA mit Nachbefragung und bei der Gesamtkohorte waren die Hb-Werte nur bei einer Minderheit reduziert. Bei den DOAK mit Follow-up hingegen wurden gar keine Hb-Werte bestimmt.

### **5.8.8 Verteilung der Blutungskomplikationen auf die Wirkstoffe**

In der Gruppen der DOAK mit schriftlicher Nachbefragung war die Blutungsrate höher als in der Gesamtkohorte (von 12% auf 17,5%), während sie bei den VKA nur geringfügig erhöht war (von 6,5% auf 7,2%). Durch die Follow-ups erhöhte sich die Diskrepanz der Blutungsraten zu Ungunsten der DOAK weiter. Ein Vergleich der Blutungsraten bei den DOAK mit erfolgreichem Follow-up und der Gesamtkohorte ist auf Grund der geringen Fallzahl nur eingeschränkt möglich. Blutungskomplikationen mit beantworteter Nachbefragung traten

vorwiegend bei Dabigatran (Blutungsrate 38,5%) und bei Rivaroxaban (15,4%) auf, keine bei Apixaban und Edoxaban. Die Berater des GIZ Mainz haben besonders bei den DOAK deutlich mehr Patientenfälle mit Blutungen angeschrieben als deren Anteil an der Gesamtkohorte entsprechen würde, sodass sich daraus zwangsläufig eine Verzerrung ergibt. Die vergleichsweise hohe Fallzahl bei Dabigatran dürfte mit dem übergroßen Interesse der Giftberater an diesem ersten auf dem Markt 2008 eingeführten Wirkstoff aus der Klasse der DOAK zusammenhängen.

### **5.8.9 Maximale Schweregrade**

Im Vergleich zur Gesamtkohorte ergaben sich bei den Nachbefragungen einige Unterschiede: Bei den DOAK mit Follow-up waren asymptomatische Fälle (Schweregrad 0) etwas häufiger vertreten (67,4% vs. 70%). Nach dem PSS nach Persson et al. waren die Fälle mit milden Symptomen (Schweregrad 1) bei den Follow-ups unterrepräsentiert (5% vs. 10,3%). Fälle, die in den Schweregraden 2 und 3 eingestuft wurden, waren unter den Nachbefragungen häufiger vertreten als in der Gesamtkohorte, was zu einer kontinuierlichen Zunahme der Fallzahlen über die Schweregrade 1 bis 3 führte. Die Verteilung nach der Modifikation des PSS für Blut änderte sich grundsätzlich ähnlich zur Gesamtkohorte, mit der Ausnahme, dass bei den Fällen mit Nachbefragung weiterhin mehr Patienten im Schweregrad 2 als im Grad 1 eingeordnet wurden. Ein kontinuierlicher Rückgang der Fallzahlen bei den Follow-ups mit der Zunahme des Schweregrads konnte durch den modifizierten PSS nicht erreicht werden.

Bei den VKA ergab sich nach dem PSS nach Persson et al. ein geringerer Anteil asymptomatischer Fälle unter den Follow-up (57,2% vs. 59,6%). Durch die häufiger vorliegenden Laborergebnisse mit ihren charakteristischen Veränderungen wurde bei den Follow-ups ein höherer Patientenanteil im Schweregrad 2 eingestuft (34,9% vs. 28%), der durch die Modifikation für Blut mit seiner Herabstufung kleiner bis mäßiger Veränderungen globaler Gerinnungs- und Blutteste allerdings wieder nahezu auf den Vergleichswert der Gesamtkohorte zurückging (14,5% vs. 15,5%). Unter den Nachbefragungen der VKA fanden sich etwas mehr Einstufungen im Schweregrad 3 als in der Gesamtkohorte (7,2% vs. 6,2), deren Anteil durch den modifizierten PSS rückläufig war (7,2% auf 2,6%), aber trotzdem mehr als doppelt so hoch wie in der Gesamtkohorte blieb (2,6% vs. 1,2%). Der modifizierte PSS ließ mit zunehmender Stufe die Fallzahl kontinuierlich sinken.

Die Berater des GIZ Mainz hatten etwas häufiger Patientenfälle mit mäßigen bis schweren Symptomen angeschrieben und damit eine Verzerrung im Vergleich zur Gesamtkohorte erzeugt.

### 5.8.10 Therapie

Eine spezifische Behandlung der Exposition mit oralen Antikoagulantien erfolgte bei den nachbefragten Patienten im GIZ Mainz nur bei etwa einem Drittel der DOAK-Fälle (32,5%), hingegen bei mehr als vier Fünfteln der VKA-Patienten (82,2%). Zur Abschätzung des Blutungsrisikos sollte bei den VKA zunächst der laborunabhängige INR-Wert gemessen werden, bei Dabigatran kann die Bestimmung der Thrombinzeit erwogen werden. Ersteres wurde, wie im Kapitel Labordiagnostik beschrieben, zahlreich durchgeführt, Letzteres gar nicht. Geringfügige Überschreitungen des therapeutischen INR-Werts oder die Einnahme geringer Mengen an DOAK mit oder ohne leichte Blutungen (z. B. Epistaxis) können allein durch eine vorübergehende Dosisreduktion bzw. das Pausieren der oralen Antikoagulation behandelt werden. Dies geschah im GIZ Mainz in etwa zwei Drittel der Fälle bei den DOAK (67,5%) und bei weniger als einem Fünftel der Fälle bei den VKA (17,8%). Der INR-Wert sollte bei den VKA 2 Tage nach der Dosisreduktion oder dem Absetzen erneut gemessen werden. Bei Rivaroxaban besteht zudem eine Art „Sicherheitsschranke“, da es bei Dosen  $\geq 50$  mg nur noch eingeschränkt resorbiert wird und daher eine massive Überdosis keinen weiteren Anstieg der Plasmakonzentration mehr auslösen kann.

Bei einer akuten Überdosis stehen zur Giftentfernung vor der Resorption (primäre Giftelimination) die Gabe von Aktivkohle mit oder ohne forcierte Diarrhoe, mechanisch oder medikamentös ausgelöstes Erbrechen oder eine Magenspülung zur Verfügung. Etwa einem Viertel der Patienten mit DOAK (27,5%) wurde Aktivkohle verabreicht, während es bei den VKA sogar fast zwei Fünftel waren (39,5%) und bei etwa einem Drittel dieser VKA-Fälle eine forcierte Diarrhoe durchgeführt wurde. Die Gabe von Aktivkohle ist nur in den beiden Dabigatran-Studien von Conway et al. (1,9%) und Spiller et al. (2,7%) erfolgt und die Kombination mit einer forcierten Diarrhoe in keiner der beiden Vergleichsstudien angewendet (8, 10). Die vergleichsweise niedrigere Rate an Aktivkohle-Gaben in den Vergleichsstudien erstaunt, da ihre Substitution innerhalb der ersten zwei Stunden nach der Einnahme eines Toxins seine Resorption im Darm verhindern kann. Eine ergänzende forcierte Diarrhoe kann die Darmpassage und damit die Ausscheidung beschleunigen. Nachfolgende, deutlich kompliziertere Entgiftungsverfahren sind dann nicht erforderlich. Ursächlich für wenige bzw. gar keine Aktivkohle-Gaben in den Vergleichsstudien könnte eine zu lange Latenzzeit der Exposition von mehr als zwei Stunden oder das fehlende Wissen um die Wirksamkeit von Aktivkohle bzw. die fehlende Einsicht in die Notwendigkeit einer Verabreichung bei den behandelnden Medizinern sein. Spiller et al. erachten in ihrem Schlussplädoyer immerhin die Gabe von Aktivkohle bei Expositionen mit DOAK als sinnvoll (10). Die primäre Giftelimination durch Erbrechen wurde bei den DOAK (2,5%) und VKA (3,9%) nur selten

angewendet, ebenso bei Conway et al. (1,4%) (8) und in den übrigen Studien gar nicht. Auf Grund der Gefahr einer Aspirationspneumonie ausgelöst durch induziertes Erbrechen, sollte dieses Verfahren der Entgiftung zurückhaltend angewendet werden. Im GIZ Mainz wurde bei einigen Fällen von Expositionen mit VKA eine Magenspülung durchgeführt, während diese in keiner der Vergleichsstudien angewendet wurde. Ähnlich wie bei der Gabe von Aktivkohle ist eine Magenspülung nur innerhalb der ersten 1 bis 2 Stunden und bei der Einnahme toxisch relevanter Mengen unter Schutz des Atemtraktes sinnvoll. Wegen möglicher Komplikationen in Form einer Aspirationspneumonie, mechanischer Verletzungen des oberen Gastrointestinaltrakts und Flüssigkeits- und Elektrolytstörungen (34), wird eine Magenspülung nur noch selten durchgeführt und der Aktivkohle-Gabe sollte der Verzug gegeben werden.

Zur Entgiftung nach erfolgter Resorption des oralen Antikoagulans aus dem Blut (sekundäre Giftelimination) stehen neben extrakorporalen Verfahren, spezifischen Antidots und verschiedenste Blut- und Gerinnungsprodukte zur Verfügung, die aber eine primäre Giftelimination nicht ersetzen sollten. Bei den VKA im GIZ Mainz wurde etwa zwei Dritteln der Patienten (66,4%) mit beantwortetem Follow-up Vitamin K<sub>1</sub> substituiert und in noch größerem Maße bei Dia et al. (69%) (87) und Levine et al. (74%) (85). Die orale, intravenöse oder auch kombinierte Gabe von Vitamin K<sub>1</sub> als Antidot bei Intoxikationen mit VKA stellt den Goldstandard der Therapie dar, auch wenn die Antagonisierung Zeit in Anspruch nimmt ( $\leq 24$  h). In der Fachinformation von Vitamin K<sub>1</sub> (Konaktion®) wird die Gabe von Vitamin K<sub>1</sub> schon ab einem INR-Wert  $> 5$  empfohlen (37), während Crowther et al. in ihrer randomisierten Vergleichsstudie mit überantikoagulierten Patienten (INR 4,5 bis 10) ohne initiale Blutungszeichen keinen Unterschied in der Häufigkeit von Blutungskomplikationen (inklusive schwerer Blutungen) bei der Therapie mit Vitamin K<sub>1</sub> oder einem Placebo feststellen konnten (93). Die Gabe von Vitamin K<sub>1</sub> sollte daher auf Patienten mit schweren Blutungskomplikationen oder mit einem hohen Blutungsrisiko beschränkt bleiben (39). Die verabreichte Menge Vitamin K<sub>1</sub> ist bei antikoagulierten Patienten sparsam zu wählen, da eine übergroße Dosis die spätere Einstellung des gewünschten INR-Werts erschweren kann. Aus unerfindlichen Gründen wurde auch in den DOAK-Studien von Conway et al. für Dabigatran (1,5%) und Stevenson et al. für Dabigatran (10,8%) und Rivaroxaban (16,7%) einigen Patienten Vitamin K<sub>1</sub> verabreicht (8, 9). Hier dürften Wissenslücken über die zugrunde liegenden Wirkmechanismen der DOAK ursächlich gewesen sein. Bei den DOAK ist die Gabe von Vitamin K<sub>1</sub> im besten Falle nutzlos. Im GIZ Mainz wurde in drei Fällen einer VKA-Überdosis Colestyramin verabreicht, das eine beschleunigte Elimination durch Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs ermöglicht, um den Preis einer verminderten Vitamin-K<sub>1</sub>-Aufnahme. In keiner der Vergleichsstudien wurde Colestyramin erwähnt.

Eine Hämodialyse wurde bei den Fällen des GIZ mit erfolgreichem Follow-up nicht durchgeführt, selten bei den Dabigatran-Expositionen bei Conway et al. (1,9%) (8) und Stevenson et al. (10,8%) (9). Letztere halten die Hämodialyse bei Blutungen und massiven Veränderungen globaler Gerinnungstest bei Dabigatran für sinnvoll (9). Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban, sowie die VKA sind hingegen wegen ihrer hohen Plasmaeiweißbindung kaum oder gar nicht dialysabel. Eine Hämoperfusion kann zur sekundären Entgiftung von Dabigatran angewandt werden (56), wurde allerdings in keiner der Vergleichsstudien durchgeführt, was mit dem fehlenden Wissen der Behandler darüber oder den Vorteilen der alternativen Behandlungsverfahren zusammen hängen könnte.

Bei Blutungskomplikationen stehen in Abhängigkeit von der Schwere und Lokalisation der Blutung verschiedene blutstillende Maßnahmen zur Verfügung. Im GIZ Mainz wurde in einem VKA-Fall das Antifibrinolytikum Tranexamsäure zur Blutstillung eingesetzt, die in keiner der Vergleichsstudien Anwendung fand. Bei Spiller et al. wurde in einem Fall einer Zahnfleischblutung ein adrenalinhaltiges Lokalanästhetikum injiziert (10), was in der Zahnmedizin eine gängige Maßnahme zur lokalen Blutstillung mittels temporärer Vasokonstriktion durch Adrenalin darstellt (94). Chirurgische Blutstillungen wurden nur von Stevenson et al. für Dabigatran (5,4%) und Rivaroxaban (16,7%) beschrieben (9), während bei den Patienten des GIZ Mainz keine durchgeführt wurde.

Schwere und lebensbedrohliche Blutungen (z. B. intrakranielle Blutung, massive gastrointestinale Blutung, Notoperationen) unter oralen Antikoagulantien machen eine sofortige Antagonisierung der oralen Antikoagulation unabdingbar. Für diesen Zweck stehen Blut- und Gerinnungsprodukte zur Verfügung, deren Einsatz aber sowohl im GIZ Mainz (DOAK 2,5%, VKA 5,9%) als auch bei den Vergleichsstudien (Conway et al. 6,7%, Spiller et al. 4,5%) selten war (8, 10). Dies könnte den vergleichsweise wenigen schweren Blutungskomplikationen geschuldet sein. Eine Ausnahme bildete die Studie von Stevenson et al. mit ihren hohen Blutungsraten, in der bei Dabigatran in mehr als der Hälfte der Fälle (56,7%) Blut- und Gerinnungsprodukte angewendet wurden, während dies bei Rivaroxaban seltener (16,7%) vorkam (9). In allen Studien wurden an Blutprodukten Vollblut, Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrat und Kryopräzipitat verwendet. Bei den eingesetzten Gerinnungsprodukten handelte es sich um gefrorenes Frischplasma (GFP), Prothrombinkomplex-Konzentrat mit (FEIBA®) und ohne Aktivierung (PPSB), aktivierter Faktor VII und Faktor IX (8–10, 85–87). Im GIZ Mainz wurden in einem Fall bei den DOAK GFP und PPSB und bei insgesamt 9 Patienten bei den VKA GFP (3,9%), PPSB (3,3%) oder eine Bluttransfusion (2%) eingesetzt. Die unterschiedlichen Blut- und Gerinnungsprodukte scheinen alle ihren Zweck zu erfüllen, der sich in niedrigen Todesraten im GIZ Mainz und den

Vergleichsstudien niederschlug. Der Autor dieser Studie würde der Behandlung schwerer Blutungen mit Prothrombinkomplex-Konzentrat oder rekombinantem Faktor VIIa (und bei den VKA zusätzlich Vitamin K<sub>1</sub>) den Vorzug geben, da es weder eine nennenswerte Volumenssubstitution noch eine mögliche Infektionsübertragung stattfinden kann. Conway et al. nennt die Behandlung von Überdosierungen mit Dabigatran durch Blut- und Gerinnungsprodukte und Hämodialyse auf Grund des Blutungsrisikos solch invasiver Maßnahmen als prädisponierend für schwere Verläufe (8). Ein Einsatz des spezifischen Antidots für den Thrombin-Antagonist Dabigatran, Idarucizumab, oder desselben für die Faktor-Xa-Antagonisten Rivaroxaban und Apixaban, Andexanet alfa, wurde sowohl im GIZ Mainz als auch in den Vergleichsstudien nicht gemeldet (8). Letzter Befund lässt sich mit der erst kürzlich im Frühjahr 2019 erfolgten Zulassung von Andexanet alfa und auch seinen hohen Kosten erklären. Jegliche Antagonisierung oder therapeutische Intervention bei antikoagulierten Patienten birgt das Risiko eines thromboembolischen Ereignisses, das allerdings nach Levine et al. als gering einzustufen ist (85). Nichtsdestotrotz sollte im Vorfeld eine gründliche Nutzen-Risiko-Abwägung zwischen Therapie und Nichttherapie vor dem Hintergrund des ärztlichen Nichtschadensgebots stattfinden.

#### **5.8.11 Procedere und Krankenhaustage**

Vergleicht man das Procedere bei den Beratungsfällen im GIZ Mainz zum Zeitpunkt der Erst- (Procedere 1) und Folgeberatung (Procedere 2), so zeigt sich, dass der Anteil der stationären und davon besonders der der intensivmedizinischen Behandlung sich durch die zeitbedingte Verschlechterung des Zustandes der beratenen Patientenfälle erhöhte, während der Anteil der Laien, ambulanten und Nichtbehandlungen rückläufig war. Zum weiteren Vergleich wurde sich an den Daten des Procederes 2 orientiert, das die Behandlungen im weiteren Verlauf besser abbildet. Bei den DOAK wurde etwa ein Drittel der Patienten (35%) von Laien zuhause behandelt, während es bei den VKA weniger als ein Zehntel (7,2%) waren. Bei Conway et al. wurden mit 72% deutlich mehr Patienten zuhause behandelt, wobei hier auch alle Nichtbehandlungen eingeschlossen wurden (8). Keine Therapie wurde bei den Patienten des GIZ Mainz in weniger oder einem Zehntel der Fälle angegeben (DOAK 10%, VKA 4,6%), wobei dies bei den DOAK häufiger der Fall war. Eine ambulante Behandlung bei einem niedergelassenen Arzt oder in einer Krankenhausambulanz wurde in beiden Gruppen des GIZ Mainz bei etwa einem Viertel der Patienten (DOAK 25%, VKA 22,4%) durchgeführt. Während bei den DOAK nur etwa ein Viertel der Beratungsfälle (27,5%) im Krankenhaus therapiert wurde, waren es bei den VKA mit fast zwei Dritteln (64,5%) deutlich mehr. Stevenson et al. gaben den Anteil der stationären Aufnahmen für Dabigatran und Rivaroxaban mit etwa 40%

höher an als im GIZ Mainz, was den hohen Blutungsraten dieser Studie geschuldet sein dürfte (9). Bei Stevenson et al. wurde die Mehrzahl der stationären Behandlungen von Dabigatran- und Rivaroxaban-Expositionen auf einer Intensivstation durchgeführt (9), während diese bei den DOAK des GIZ Mainz hingegen überwiegend auf einer Normalstation stattfanden (20% vs. 7,5%). Nur bei den Mainzer Patienten mit VKA überwog der intensivmedizinische Behandlungsanteil (34,9% vs. 29,6%) bei den stationären Aufenthalten. Die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung war bei den VKA-Fällen des GIZ Mainz also deutlich größer als bei den DOAK. Den Anteil der Patienten, die in Gesundheitseinrichtungen ambulant oder stationär behandelt wurden, geben Conway et al. für Dabigatran (26%) (8) und die NPDS-Berichte für Warfarin (29,6%) (79–84) deutlich niedriger als im GIZ Mainz oder bei Stevenson et al. (9) an. Wegen des unterschiedlichen Studiendesigns wurden alle VKA-Überdosierungen bei Levine et al., Groszek et al. und Dia et al. in Gesundheitseinrichtungen behandelt (85–87) und bei Groszek et al. sogar allesamt stationär (86).

Betrachtet man die Verweildauer im Krankenhaus (Krankenhaustage) der Beratungsfälle des GIZ Mainz, so war sie bei den DOAK durchschnittlich fast doppelt so lang (8 vs. 4,5 Tage) wie bei den VKA, während sie im Medianwert um die Hälfte kürzer lag (2 vs. 3 Tage). Die Spanne der Krankenhaustage unterschied sich praktisch nicht zwischen den beiden Gruppen, d. h. wenige sehr lange Krankenhausaufenthalte bei überwiegend kürzeren Liegezeiten hatten diese Ergebnisse bei den DOAK verursacht.

### **5.8.12 Ausgang**

Von den Expositionen mit oralen Antikoagulantien im GIZ Mainz mit Follow-up, von denen der Ausgang bekannt ist, endeten fast 99% mit einer vollständigen Heilung. Bei einem Fall der VKA konnten Spätschäden nicht ausgeschlossen werden und ein Patient aus der Gruppe der DOAK verstarb. Thromboembolien wurden nicht ans GIZ Mainz gemeldet. Todesfälle traten trotz der Blutungskomplikationen in den Vergleichsstudien der DOAK mit 0% bis 5,4% (8–10) bzw. der VKA mit 0% bis 1,9% (79–87) selten auf. Das Sterberisiko in Folge einer Überdosierung mit oralen Antikoagulantien kann als gering eingestuft werden und eine vollständige Heilung ist sehr wahrscheinlich.

## **5.9 Kausalität**

Die Überprüfung der Plausibilität der Exposition in Bezug auf die vorliegenden Symptome führte in den DOAK und VKA zu konträren Ergebnissen: Erschienen den GIZ-Beratern bei den VKA ein gesicherter Zustand größtenteils gegeben (81,2%), waren es bei den DOAK nur etwa 40%. Ein nicht gesicherter Zustand lag bei den DOAK fast viermal häufiger (42,9%) als bei

den VKA (11,2%) vor. Bei einigen Fällen war die Kausalität unbekannt (DOAK 16,6%, VKA 6,7%). Da nur eine Minderheit der Fälle charakteristische Symptome einer Vergiftung mit oralen Antikoagulantien, entsprechende Veränderungen globaler Gerinnungs- und Blutteste oder Blutungen, vorlagen, können die Giftberater des GIZ Mainz nur in diesen Fällen von einer eindeutig bewiesenen Einnahme ausgehen. Bei den VKA kann mit dem INR- bzw. Quickwert leicht eine labordiagnostische Überprüfung der Exposition vorgenommen werden, während dies bei den DOAK so einfach nicht möglich ist und zu den häufigeren gesicherten Expositionen bei den VKA beigetragen hat. Im Laufe des Untersuchungszeitraumes wurde zudem die Klassifizierung der Kausalität verändert, sodass die meisten Expositionen mit VKA im alten System und die mit DOAK vorwiegend im neuen umfangreicheren System eingestuft wurden, was die Unterschiede auch teilweise erklären könnte.

## **5.10 Erörterung der Methodik**

### **5.10.1 Einschränkungen bei der Erhebung der Patientenfalldaten**

Die Patientenfalldaten für diese Evaluierung wurden aus der internen computergestützten Datendank ADAM® des GIZ Mainz gewonnen und basieren auf den freiwillig bereitgestellten Informationen der Anrufer und, falls vorhanden, ergänzt um die Angaben aus den schriftlichen Nachbefragungen.

Aus dem retrospektiven Studiendesign und der Art der Datenquelle resultieren folgende allgemeine Einschränkungen bei der Evaluierung von patientenbezogenen Falldaten von GIZ: Auf Grund der Freiwilligkeit der Kontaktierung eines GIZ besteht eine Diskrepanz zwischen den gemeldeten und nicht gemeldeten Fällen (Dunkelziffer), sodass die tatsächliche Häufigkeit einer Exposition in der Bevölkerung unbekannt bleibt. Die von den anrufenden Laien oder medizinischen Berufen gemachten Angaben unterliegen ihrer subjektiven Einschätzung und entziehen sich einer objektiven Nachprüfung durch das kontaktierte GIZ. Die bereitgestellten Informationen sind daher teilweise unvollständig, ungenau und fehlerhaft, insbesondere in Bezug auf die Präsenz und das Ausmaß möglicher Symptome. Patienten mit suizidaler Absicht gelten dabei als besonders unzuverlässig. Die von den GIZ archivierten Patientenfalldokumentationen wurden nicht spezifisch für den Studienzweck gesammelt und sind daher möglicherweise unzureichend, unspezifisch und unpräzise zur Beantwortung der Studienfrage. Kodierfehler oder -diskrepanzen in der Dokumentation durch unterschiedliche Mitarbeiter des GIZ sind möglich. Die tatsächliche Einnahme einer Substanz, d. h. die objektive Bestätigung durch entsprechende Laborteste und/oder das Vorliegen klassischer Anzeichen und Symptome, lässt sich nur in wenigen Fälle exakt belegen. Auch beim Vorliegen klassischer Anzeichen und Symptome kann eine Exposition mit einem ähnlichen Toxin letztlich nicht



ausgeschlossen werden. Bei allen asymptomatischen Fällen ohne entsprechende Nachweise bleibt die Einnahme letztlich unklar (unbewiesene Einnahme). Eine Exposition muss nicht zwingend in eine Überdosis oder Vergiftung münden. Die eingenommene Dosis wird von den Anrufern häufig unter- oder überschätzt oder bleibt unklar. Kinder haben oftmals gar nichts eingenommen und ein Labornachweis kann dies in den meisten Fällen auch nicht bestätigen. Jüngeren Kindern fehlen häufig noch die verbalen Fähigkeiten die aufgenommene Menge zu artikulieren. Eine weitere Verfolgung der Exposition, insbesondere in Bezug auf die weitere Therapie, den Verlauf und den Ausgang derselben, unterblieb häufig, was die Ergebnisse verändert haben könnte (95–97).

Spezielle Einschränkungen der GIZ-Datensätze in Bezug auf dieses Studienthema sind, dass im Gegensatz zum INR- bzw. Quick-Wert bei den VKA ein spezifischer Labortest für die DOAK nicht durchgeführt wurde, der die Einnahme objektiv belegen, die Dosis indirekt überprüfen und die Effektivität der therapeutischen Maßnahmen bewerten lassen würde. Zudem ist anzunehmen, dass mögliche Thromboembolien in Folge der Behandlung der medikamentös assoziierten Koagulopathie i. d. R. nicht mehr an das GIZ gemeldet wurden (10).

Beim GIZ in Mainz besteht durch die Übertragung der handschriftlichen Dokumentationsbögen und der analog beantworteten Follow-ups in das digitale Datenbanksystem ADAM® die Gefahr von Übertragungsfehlern. Lückenhafte oder nicht plausibel erscheinende Einträge im ADAM®, insbesondere im Bereich der Ätiologie, des Vergiftungstyps und des PSS, wurden mit größtmöglicher Sorgfalt unter Zuhilfenahme der analogen Originaldokumente behoben, soweit sich dies rückwirkend noch rekonstruieren ließ. Trotz alledem konnten nicht alle diese Ungenauigkeiten durch interne Diskussion und Bewertung beseitigt werden. Vermutlich wird dies durch die große Anzahl der Fälle aber weitgehend ausgeglichen.

### **5.10.2 Auswahlkriterien der explorativen Datenanalyse**

Die Beschränkung der Fallauswahl auf Monoexpositionen mit oralen Antikoagulantien wurde vom Autor vor dem Hintergrund möglicher Wechselwirkungen mit der Komedikation vorgenommen, die die Ergebnisse der Evaluierung hätten verfälschen können. Insbesondere für die Gruppe der VKA sind in der Literatur weit über 100 Interaktionen mit anderen Medikamenten oder Lebensmitteln beschrieben, sodass bei einer Einbeziehung von Mischexpositionen Ursache und Wirkung nicht mehr hätten unterschieden werden können. Reine Informationsanfragen ohne Einnahme und tierische Expositionen wurden ebenfalls aussortiert, da sie keinen Beitrag zum Studienziel erwarten ließen. Ebensolche Auswahlkriterien wurden bei den GIZ-Studien von Conway et al. und Spiller et al. zur DOAK angewendet (8, 10), die so einen direkten Vergleich mit den Ergebnissen des GIZ Mainz

zulassen. Stevenson et al. tolerierte in seiner GIZ-Studie auch Mischexpositionen mit Dabigatran und Rivaroxaban (9), ebenso Groszek et al. und Dia et al. bei ihren klinischen Studien zu VKA (86, 87). Im Jahresbericht der US-amerikanischen GIZ werden nur die Monoexpositionen mit Warfarin ohne Rodentizide genauer analysiert (79–84). Der Autor kann allerdings nicht mit letzter Gewissheit ausschließen, dass sich unter den untersuchten Monoexpositionen dieser Evaluierung tatsächlich auch Mischexpositionen befanden, die der Anrufer dem GIZ Mainz entweder nicht benannt hat oder die bei der anschließenden Dokumentation nicht erwähnt wurden.

Rodentizide aus der Stoffgruppe der Superwarfarine zählen zwar zur Gruppe der VKA, wurden aber wegen ihres routinemäßigen Einsatzes zur Schädlingsbekämpfung und nicht zur medikamentösen Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse beim Menschen eingesetzt werden, ausgeschlossen.

Der 20-jährige Beobachtungszeitraums vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2019 wurde unter der Prämisse gewählt, neben der Entwicklung der Anfragen an das GIZ Mainz zu den ab 2008 neu eingeführten DOAK, auch den vorherigen Stand bei den VKA erfassen zu können. Dies ermöglichte es dem Autor mit einer ausreichend großen Fallzahl einen Vergleich dieser beiden Gruppen von oralen Antikoagulantien vornehmen zu können und die Veränderungen über die Zeitspanne zu analysieren.

### **5.10.3 Bewertung und Modifikation des PSS**

Im GIZ Mainz wird standardmäßig eine Einstufung aller gemeldeten Expositionen mit dem PSS nach Persson et al. vorgenommen, sowohl für den Erst- als auch für den Zweitkontakt.

Der Gebrauch des PSS in der toxikologischen Fachliteratur wurde von US-amerikanischen Wissenschaftlern um Schwarz et al. 2017 in einer Metaanalyse im Journal of Medical Toxicology einer kritischen Evaluierung unterzogen: Dazu wurden bis August 2013 die medizinischen Veröffentlichungen in allen Sprachen auf die Verwendung des PSS hin durchsucht und schließlich 40 meist englischsprachige Publikationen ausgewählt (Übersetzungsschwierigkeiten verhinderten seinerzeit die Aufnahme weiterer Veröffentlichungen). Die ausgewählten Studien stammten aus allen Weltgegenden (Europa, Asien, Afrika, Australien, Südamerika) mit Ausnahme Nordamerikas. Etwas mehr als die Hälfte der Publikationen (22 Studien) verwendeten den PSS korrekt, während die übrigen ihn entweder falsch, modifiziert oder auf eine besondere Weise (z. B. im Vergleich zu anderen Schweregradeinteilungen) einsetzten. Die seltene Nutzung des PSS in der toxikologischen Fachliteratur führten Schwarz et al. auf die im Vergleich zu anderen Schweregradeinteilungen (z. B. Glasgow Coma Scale (GCS)) zeitaufwendige und komplexe Einstufung von

Vergiftungsfällen an Hand von zahlreichen überwiegend subjektiven Kriterien für 12 verschiedene Organsysteme zurück. Zudem würden verschiedene mit der PSS-Einteilung betraute Personen der GIZ den gleichen Patientenfall möglicherweise unterschiedlich einstufen. Bei Vergiftungen sei es besonders wichtig die Schwere der möglichen Vergiftungssymptome vorherzusagen und die Prognose für den Patienten zu ermittelt, um ihn rechtzeitig einer geeigneten und wirtschaftlichen medizinischen Behandlung zuführen zu können (90). Auch wenn von Persson et al. weder prognostische Informationen über die Gesundheitsrisiken, noch Therapieempfehlungen im PSS vorgesehen waren (13), so wurde von Forschern des GIZ Birmingham um Casey et al. genau dies bejaht: Der PSS sei bei Vergiftungen hilfreich im Abschätzen der klinischen Schwere und der Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung und unterstütze zudem bei der Auswahl schwerwiegender Vergiftungsfälle für die toxikologische Fachbehandlung (98). Schwarz et al. sehen in der Einstufung von Vergiftungen im PSS nur einen limitierten klinischen und forschungstechnischen Nutzen. So werde bei gleichen Anzeichen und Symptomen und unterschiedlichen Toxinen stets eine Eintragung im PSS auf der gleichen Stufe erfolgen, obwohl diese unterschiedlich schwerwiegende Folgen für den Patienten haben könnten, wie z. B. das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen nach der Intoxikation mit Ibuprofen oder nach dem Essen von unbekanntem Pilzen. Die US-amerikanischen Forscher bleiben skeptisch, ob es überhaupt möglich ist, den weiteren Verlauf aller Arten von Vergiftungen mit ihren zahlreichen Variationen in einem einzigen Einstufungsschema vorhersagen zu können. Zur Verbesserung des PSS schlagen Schwarz et al. die Einarbeitung von zusätzlichen Labortesten und Vitalparameter und einfachen Ja/Nein-Fragen vor, die die Einstufungen vereinfachen und objektiver machen würden. Die Einstufung müsste dabei so anwenderfreundlich sein, dass sie z. B. mit dem Smartphone direkt am Krankenbett vorgenommen werden könnte. Alternativ könnten auch expositionsspezifische Einstufungsschemata erstellt werden, bei denen es jeweils ein Schema für eine spezifische Vergiftung (z. B. Schlangenbiss) gäbe, was allerdings wiederum sehr komplex für die einstufenden Mitarbeiter der GIZ wäre (90).

Cairns et al. aus New South Wales/Australien wiesen als Antwort auf Schwarz et al. in ihrer Publikation von 2017 auf die Verwendung des PSS in Hunderten von toxikologischen Studien hin, die allerdings selten von Autoren aus Nordamerika stammten. Erklärt wird dies damit, dass in den USA bereits ein anderes sehr ähnliches Schweregradeinstufungssystem für die nationale Giftdatenbank (National Poison Data System (NPDS)) existiert, der NPDS-Score. Ebenso wie der PSS setzt sich auch der NPDS-Score aus drei Schweregraden mit zusätzlich zwei Extremen zusammen (Grad 0: kein Effekt, Grad 1: geringer Effekt, Grad 2: moderater Effekt, Grad 3: großer Effekt und Grad 4: Tod), deren allgemeine Beschreibung weitgehend übereinstimmen.

Der PSS ist als Resultat des Studien- und Verbesserungsprozesses bei seiner Entwicklung vergleichsweise detaillierter gefasst als der ältere NPDS-Score, der bei der Aufstellung des PSS als Vorlage fungierte. Dafür weist der allgemeiner gefasste NPDS-Score eine größere Übereinstimmung der Einstufungsurteile im Vergleich zum PSS auf. Cairns et al. klassifizierten versuchsweise die Patientenfälle aus dem NPDS auch im PSS und konnten dabei eine weitgehende Übereinstimmung der Schweregradeinteilung feststellen. Die australischen Forscher folgerten, dass die Kritik von Schwarz et al. am PSS ebenso auf den NPDS-Score zu übertragen sei und keine Schweregradeinteilung letztlich perfekt sein könne. Als Vorteile des PSS heben Cairns et al. den großen Anwendungsbereich desselben, seinen Nutzen beim Vergleich der Ausgänge zwischen verschiedenen Toxinen, Dosen und Expositionstypen, die Möglichkeit einer quantitativen Evaluierung der Giftmorbidity und den Risiken bei akuten Vergiftungen hervor. Eine prognostische Nutzung des PSS nach Persson et al. verneinen die australischen Wissenschaftler mit dem Hinweis, dass dann nur Informationen der Vergiftung bis zum Zeitpunkt der Prognoseaufstellung einfließen dürften, was eine Modifikation des PSS bedeuten würde. In ihrem abschließenden Urteil billigten sie dem PSS einen Nutzen bei klinischen und epidemiologischen Studien zu und regten die Aufstellung eines einheitlichen Schweregradindex für die ganze Welt aus den bestehenden an (99).

Keine einzige der Studie zu oralen Antikoagulantien, die der Autor dieser Dissertation in seiner Literaturdiskussion verarbeitet hat, führte eine Einstufung der Vergiftungsschwere gemäß dem PSS durch (8–10, 79–87), wohl aber verwendeten einige US-amerikanische Veröffentlichungen den sehr ähnlichen NPDS-Score (8–10).

Der Autor dieser Doktorarbeit hat die Verbesserungsvorschläge von Schwarz et al. gründlich studiert und den Versuch unternommen, diese in eine neue Modifikation des PSS für die Kategorie Blut aufzunehmen (modifizierter PSS Blut nach GIZ Mainz): Dem Einfügen von objektiven Labortesten wurde mit der Einarbeitung von bestimmten globalen Gerinnungs- (INR- bzw. Quick-Wert, aPTT) und Bluttesten (Hb-Wert) Rechnung getragen. Allerdings bereitete schon die Festlegung von geeigneten Normbereichen, insbesondere bei den laborabhängigen Gerinnungstesten (Quick-Wert und aPTT), dem Autor Schwierigkeiten, sodass auf die Vorgaben des Zentrallabors der Universitätsmedizin Mainz zurückgegriffen wurde. Alle Abweichungen von diesen Normwerten wurden als pathologisch gewertet und diese dann in zwei Gruppen unterteilt: kleine bis mäßige und große Normabweichungen. Beim originalen PSS wurden noch alle Blutgerinnungsstörungen und damit jede noch so geringe Normabweichung als Schweregrad 2 gewertet. Als Richtschnur zur Festlegung der Laborwerte für den modifizierten PSS diente der INR-Wert, für den ab einem Wert von  $> 4,5$  in der Literatur eine exponentiell ansteigende Blutungsneigung beschrieben wird und der damit eine

gravierende Normabweichung darstellt. Die aufgestellten Quick-Werte bilden näherungsweise die entsprechenden INR-Werte ab, dürfen allerdings ebenso wie die aPTT-Werte wegen ihrer Geräte- und Reagenzien-abhängigen Messwerte nur als allgemeine Richtwerte interpretiert werden. Die Einstufung der pathologischen Bereiche für den Hämoglobin-Wert orientierte sich am Zentrallabor der Universitätsmedizin in Mainz. Die Einordnung aller Blutungen unabhängig von ihrer Lokalisation und Schwere als PSS-Grad 3 wurde im modifizierten PSS zu Gunsten einer einfachen Zweiteilung in nicht lebensbedrohliche Blutungen (Schweregrad 2) und lebensbedrohliche Blutungen oder Blutungen in kritische Organe (Schweregrad 3) aufgehoben. Als lebensgefährliche Blutungen wurden intrakranielle, retroperitoneale oder abdominale Blutungen und als kritische Organe z.B. das Auge definiert.

## 6. Zusammenfassung

Ziel dieser retrospektiven Datenanalyse war, die klinischen Symptome und die Behandlung von Expositionen mit direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) oder Vitamin-K-Antagonisten (VKA) an Hand der Beratungsfälle des Giftinformationszentrums (GIZ) Mainz zu untersuchen. Die Einschlusskriterien umfassten humane Monoexpositionen mit den VKA Phenprocoumon, Warfarin und Acenocoumarol oder den DOAK Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban, die in einem 20-jährigen Beobachtungszeitraum (01.01.2000 bis 31.12.2019) an das GIZ der Länder Rheinland-Pfalz und Hessen an der Universitätsmedizin in Mainz gemeldet wurden und Eingang in die interne toxikologische Datenbank ADAM® gefunden haben. Diese Falldokumentationen wurden in der vorliegenden Arbeit retrospektiv ausgewertet. Ausgeschlossen wurden alle Tierexpositionen, Mischexpositionen, Expositionen mit Superwarfarinen und reine Informationsanfragen.

Die Auswahlkriterien erfüllten 593 Expositionsfälle, bei denen 418 Patienten VKA (70,5%) und 175 DOAK (29,5%) eingenommen hatten. Die Gruppe der DOAK wies 95 weibliche Patienten (54,3%), 72 Ältere  $\geq 65$  Jahre (41,1%) und 41 Kinder und Jugendliche  $< 18$  Jahre (23,4%) mit einem Medianalter von 63 Jahren auf. Die Kohorte der VKA bestand aus 209 männlichen Patienten (50%), 89 Älteren (21,3%) und 144 Kinder und Jugendliche (34,4%) mit einem Medianalter von 33 Jahren. Von den 175 Expositionen mit DOAK entfielen 57 Fälle auf Dabigatran mit einer Mediandosis von 300 mg, 68 auf Rivaroxaban (Median 40 mg), 41 auf Apixaban (Median 7,5 mg) und 9 auf Edoxaban (Median 120 mg). Bei den VKA hatten nahezu alle Patienten (406 Fälle bzw. 97,1%) Phenprocoumon mit einer Mediandosis von 30 mg eingenommen, selten Warfarin oder Acenocoumarol. Der Typ der Exposition war bei den DOAK überwiegend akut (42,9%) oder akut auf chronisch (29,7%), während es sich bei den VKA hauptsächlich um akute Expositionen (67,9%) handelte. Bei den DOAK war die Ursache der Exposition (Ätiologie) größtenteils akzidentell (64%); hingegen lag bei den VKA fast ausschließlich entweder eine akzidentelle (43,8%) oder suizidale Ursache (43,8%) zu Grunde. Nach der Einnahme von DOAK (67,4%) oder VKA (59,6%) blieb die Mehrheit der Patienten symptomlos, während die übrigen überwiegend Laborwertveränderungen und Blutungen entwickelten. Globale Gerinnungs- und Blutteste, wie INR-/Quick-Wert, aPTT und Hb-Wert, wurden bei den DOAK (9,1% der Kohorte) und VKA (36,4%) nur bei einer Minderheit der Patienten bestimmt und waren dann überwiegend pathologisch verändert. Bei den DOAK wurden 21 Fälle von Blutungen gemeldet (Blutungsrate 12%), die sich auf Gastrointestinaltrakt (7 Fälle), Nase (4), Urogenitaltrakt (3), Haut (3), Auge (2), Blutungsanämie (2), intrakranielle (1) und abdominale Blutung (1), Bluthusten (1) und sonstige Lokalisationen (3) verteilten. Die Blutungskomplikationen bei DOAK traten größtenteils bei Älteren  $\geq 65$  Jahre (57,1%), im

Rahmen von Nebenwirkungen (76,2%), bei chronischer Einnahme der üblichen Tagesdosis (61,9%) und hauptsächlich bei dem Wirkstoff Dabigatran (Blutungsrate 24,6%) auf. Bei 27 Patienten mit VKA (Blutungsrate 6,5%) traten Blutungen auf, die Haut (8), Urogenital- (7) und Gastrointestinaltrakt (6), Nase (5), Blutungsanämie (4), Augen (1), Zahnfleisch (1), intrakranielle (1) und retroperitoneale Blutungen (1) und Blutungen an sonstigen Körperregionen (3) betrafen. Blutungen bei den VKA wurden hingegen bevorzugt bei Männern (59,3%) und nach der akuten Einnahme (37,1%) einer hohen Dosis in suizidaler Absicht (51,9%) beobachtet. Blutungskomplikationen korrelierten bei den DOAK und VKA mit Veränderungen globaler Gerinnungsteste (INR-/Quickwert, aPTT) unterschiedlichen Ausmaßes, wobei sie bei den VKA mit besonders ausgeprägten Abweichungen des INR-/Quick-Werts (78,9%) assoziiert waren. Blutungskomplikationen bei Kindern traten nur in einem Fall bei den VKA auf. Eine zuverlässige Einstufung der Vergiftungsschwere ermöglichte der eigens für diese Studie modifizierte Poisoning Severity Score (PSS) für Blut durch die Einführung zusätzlicher Kriterien in Form von globalen Gerinnungs- und Bluttesten (INR-/Quick-Wert, aPTT, Hb-Wert). Zur primären Giftelimination wurde Aktivkohle mit und ohne forcierte Diarrhoe verordnet, selten Erbrechen induziert oder eine Magenspülung durchgeführt. Zur sekundären Giftelimination wurde bei den VKA Vitamin K<sub>1</sub> oral, i. v. oder kombiniert substituiert. Nur in seltenen Fällen wurden in beiden Gruppen Blut- und Gerinnungsprodukte, wie gefrorenes Frischplasma (GFP) bzw. Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSB), gegeben oder eine Bluttransfusion durchgeführt. Spezifische Antidote, Idarucizumab für Dabigatran bzw. Andexanet alfa für Rivaroxaban und Apixaban, wurden nicht eingesetzt. Die Behandlung der VKA-Expositionen fand überwiegend in Krankenhäusern (64,5%) statt, deutlich seltener bei den DOAK (27,5%). Sofern bekannt, bestand der Ausgang fast ausschließlich in einer vollständigen Rekonvaleszenz, wobei ein Todesfall unter DOAK gemeldet wurde.

Schlussendlich lässt sich feststellen, dass der größte Teil der Expositionen mit oralen Antikoagulantien asymptomatisch verlief, besonders bei Kindern. Blutungskomplikationen traten eher selten auf und wurden bei den DOAK überwiegend bei Älteren  $\geq 65$  Jahre, nach chronischer Einnahme und im Rahmen von Nebenwirkungen gemeldet, bevorzugt gastrointestinal. Akute Überdosierungen von DOAK führten nur selten zu Blutungen. Die eingenommene Dosis der DOAK konnte Blutungen nicht seriös vorhersagen. Bei den VKA traten Blutungen häufig nach akuter Einnahme einer hohen Dosis in suizidaler Absicht auf. Der Einsatz von Aktivkohle in Kombination mit forcierter Diarrhoe ist zur primären Giftelimination empfehlenswert. Die Einstufung der Vergiftungsschwere im modifizierten PSS für Blut ist anwenderfreundlich und objektiv. Blutungskomplikationen können mit PPSB (oder GFP) erfolgreich behandelt werden, bei den VKA ergänzt um die Gabe von Vitamin K<sub>1</sub>.

# 7. Anhang

DATUM / UHRZEIT		BERATER	BEMERKUNG	AZ	
NAME / ARZT / KLINIK			TELEFON		
STRASSE / NR			PLZ / ORT		
PATIENTENNAME / -INITIALEN		GEBURTSDATUM	ALTER	GESCHLECHT	GEWICHT
		<small>TAG</small> <small>MONAT</small> <small>JAHR</small>	<small>JAHRE</small> <small>MONATE</small>	<input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich	_____ kg
ANRUFER	ÄTIOLOGIE	EXPO-ORT	PFORTE	PROCEDERE	EXPOSITIONSZEIT
<input type="checkbox"/> Laie <input type="checkbox"/> Klinikarzt <input type="checkbox"/> niedergel. Arzt <input type="checkbox"/> Notarzt vor Ort <input type="checkbox"/> Ärztl. Notdienst <input type="checkbox"/> Rettungsdienst <input type="checkbox"/> Veterinärmed. <input type="checkbox"/> Apotheke	<input type="checkbox"/> akzidentell <input type="checkbox"/> suizidal <input type="checkbox"/> Abusus <input type="checkbox"/> gewerblich <input type="checkbox"/> Nebenwirkung <input type="checkbox"/> iatrogen <input type="checkbox"/> Giftbeibringung <input type="checkbox"/> Umwelt	<input type="checkbox"/> im Haus <input type="checkbox"/> im Freien <input type="checkbox"/> Garten <input type="checkbox"/> Krankenhaus <input type="checkbox"/> Transportwege <input type="checkbox"/> Kindergarten <input type="checkbox"/> Schule <input type="checkbox"/> Spielplatz	<input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> inhalativ <input type="checkbox"/> Haut <input type="checkbox"/> Auge <input type="checkbox"/> i.v. <input type="checkbox"/> rektal <input type="checkbox"/> s.c. <input type="checkbox"/> Biss / Stich	<input type="checkbox"/> keine Behandlung <input type="checkbox"/> Laienbehandlung <input type="checkbox"/> ambulante Beh. <input type="checkbox"/> stationäre Beh. <input type="checkbox"/> Intensivstation	Uhrzeit _____  Latenzzeit _____
SUBSTANZ / MENGE					
Anzahl	Form	Name	Einzel-dosis	Generikum	Gesamtmenge [mg]   mg/Kg   Gesichert
_____	_____	_____	_____	_____	_____ <input type="checkbox"/>
_____	_____	_____	_____	_____	_____ <input type="checkbox"/>
_____	_____	_____	_____	_____	_____ <input type="checkbox"/>
_____	_____	_____	_____	_____	_____ <input type="checkbox"/>
_____	_____	_____	_____	_____	_____ <input type="checkbox"/>
_____	_____	_____	_____	_____	_____ <input type="checkbox"/>
SYMPTOME			bereits durchgeführt <input type="checkbox"/> <b>DIAGNOSTIK / THERAPIE</b> <input type="checkbox"/> <b>Empfohlen</b> vorhanden <input type="checkbox"/> <b>DARMGERÄUSCHE</b> <input type="checkbox"/> <b>O kontrollieren !</b>		
Keine <input type="checkbox"/> <b>ZNS</b> Somnolenz <input type="checkbox"/> Müde <input type="checkbox"/> Schwindel <input type="checkbox"/> <b>HERZ- KREISL.</b> Tachykardie <input type="checkbox"/> Hypotonie <input type="checkbox"/> Bradykardie <input type="checkbox"/> <b>ATMUNG</b> Husten <input type="checkbox"/> Dyspnoe <input type="checkbox"/> Ateminsuff. <input type="checkbox"/> <b>GI-TRAKT</b> Übelkeit <input type="checkbox"/> Erbrechen <input type="checkbox"/> Diarrhoe <input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/> <b>Keine</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Flüssigkeit oral <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Entschäumen <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Waschen / Dekontam. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Kohle <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Diarrhoe <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> prov. Erbrechen <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Magenspülung <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> sek. Giftelim. (welche?) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Antidot (welches?) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Labor (welches?) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ärztl. Untersuchung <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Beob./Überw./Monitor <input type="checkbox"/>		

0851

GIZ MAINZ – VERSION 6 – 28.03.2003

Abbildung 35: Dokumentationsbogen des GIZ Mainz – Version 6 – Stand 2020



## **8. Danksagung**

Die vorliegende Dissertation ist im Zeitraum vom März 2019 bis zum Juni 2020 am Giftinformationszentrum der Länder Rheinland-Pfalz und Hessen erstellt worden. Ich möchte an dieser Stelle die Gelegenheit nutzen, um mich bei allen Personen zu bedanken, die die Verfassung dieser Dissertation in der vorliegenden Form ermöglichten:

Bei Frau ... möchte ich mich ganz besonders für die freundliche Übernahme der Betreuung meiner Dissertation als Erstgutachterin und die kompetenten, hilfreichen Ratschläge bedanken.

Dem ehemaligen Leiter des GIZ Mainz, Herrn ..., gilt mein aufrichtiger Dank, der trotz seiner Emeritierung sofort bereit war, mich bei meinem Promotionsvorhaben zu unterstützen und dafür einen Teil seines wohlverdienten Ruhestands geopfert hat. Seine intensive Betreuung, den fachlichen Rat und seine aufmunternden Worte während dieses Weges werden mir im Gedächtnis bleiben.

Beim Team des Giftinformationszentrums Mainz möchte ich mich für die freundliche Bereitstellung der Patientenfalldokumentationen aus der internen toxikologischen Datenbank ADAM® und die angenehme Arbeitsatmosphäre bedanken. Herrn ... und Herrn... danke ich besonders für die Möglichkeit der Anfertigung einer Dissertation in ihrem toxikologischen Zentrum und die kompetente fachliche Beratung bei der Erstellung dieser Arbeit. Bei Frau... möchte ich mich herzlich für die freundliche Einarbeitung in das ADAM®, ihre Unterstützung bei der Sichtung der Patientenfalldokumentationen und deren Aufbereitung für diese Doktorarbeit, sowie für die anregenden fachlichen Diskussionen bedanken. Herrn ... danke ich für seine IT-Unterstützung bei der Arbeit mit der hauseigenen Datenbank. Den studentischen Hilfskräften danke ich für ihre Hilfestellungen und netten Gespräche während meiner Zeit am GIZ Mainz.

Dem gesamten Team der Zahnarztpraxis ... an der Mosel, in der ich nun seit mehr als drei Jahren angestellt bin, möchte ich bei dieser Gelegenheit meinen Dank für die vielfältige Unterstützung bei der Erstellung dieser Doktorarbeit aussprechen. Insbesondere meinen beiden zahnärztlichen Kollegen, Herrn... und Frau ..., danke ich für die Möglichkeit der regelmäßigen Freistellung von meiner Praxistätigkeit und ihre bereitwillige Vertretung während meiner Abwesenheit. Durch diesen zeitlichen „Freiraum“ war es mir erst möglich diese Dissertation zu erstellen.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für ihre stete Unterstützung und die zahlreichen Anregungen bei der Erstellung dieser Arbeit.

## 9. Tabellarischer Lebenslauf

## 10.Literaturverzeichnis

1. Karatzas NB. Coumarins, a class of drugs with a unique contribution to medicine: the tale of their discovery. *Hellenic journal of cardiology HJC* 2014;55(2):89–91.
2. Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. *Br J Haematol* 2008;141(6):757–63. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07119.x.
3. Wolff T, Grötz K. Der Umgang mit antikoagulierten Patienten. *ZMK* 2019;35(7-8):478–85.
4. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, Kitzmiller JP, Pepi M, Tremoli E, Baldassarre D. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev* 2017;31(4):193–203. doi: 10.1016/j.blre.2017.02.001.
5. Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK), Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie e.V. (DGMKG): S3-Leitlinie (Langversion). Zahnärztliche Chirurgie unter oraler Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung [Internet]. Stand August 2017 [zitiert am 25.04.2020]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/083-0181\\_S3\\_Zahn%C3%A4rztliche-Chirurgie-Antikoagulation-Thrombozytenaggregationshemmung\\_2018-05.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/083-0181_S3_Zahn%20%C3%A4rztliche-Chirurgie-Antikoagulation-Thrombozytenaggregationshemmung_2018-05.pdf).
6. Hein W, Wille H. Antithrombotika und Antihämorrhagika. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W, Hrsg. *Arzneiverordnungs-Report 2019*; 2019: 534.
7. Foody JM. Reducing the risk of stroke in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation: a practical guide for clinicians. *Clin Interv Aging* 2017;12:175–87. doi: 10.2147/CIA.S111216.
8. Conway SE, Schaeffer SE, Harrison DL. Evaluation of dabigatran exposures reported to poison control centers. *Ann Pharmacother* 2014;48(3):354–60. doi: 10.1177/1060028013513883.
9. Stevenson JW, Minns AB, Smollin C, Albertson TE, Cantrell FL, Tomaszewski C, Clark RF. An observational case series of dabigatran and rivaroxaban exposures reported to a poison control system. *Am J Emerg Med* 2014;32(9):1077–84. doi: 10.1016/j.ajem.2014.04.031.
10. Spiller H, Mowry J, Aleguas A, Griffith J, Goetz R, Ryan M, Bangh S, Klein-Schwartz W, Schaeffer S, Casavant M. An Observational Study of the Factor Xa Inhibitors

- Rivaroxaban and Apixaban as Reported to Eight Poison Centers. *Ann Emerg Med* 2016;67(2):189–95. doi: 10.1016/j.annemergmed.2015.07.014.
11. Universitätsmedizin Mainz - Giftinformationszentrum der Länder Rheinland-Pfalz und Hessen [Internet]. Januar 2019 [zitiert am 05.12.2019]. URL: <http://www.giftinfo.uni-mainz.de/giz/uebersicht.html>.
  12. Universitätsmedizin Göttingen - Giftinformationszentrum Nord der Länder Bremen, Hamburg, Niedersachsen und Schleswig-Holstein [Internet]. 02.08.2017 [zitiert am 25.04.2020]. URL: <https://www.giz-nord.de/cms/index.php/toxlinks.html>.
  13. Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, Pronczuk de Garbino J. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36(3):205–13. doi: 10.3109/15563659809028940.
  14. Pschyrembel W. *Klinisches Wörterbuch* 2012. 263. Aufl. Berlin: De Gruyter; 2011: 115, 122, 284.
  15. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer H, Menzel S, Ruth P. Mutschler *Arzneimittelwirkungen*. 10. Aufl. Stuttgart: WVG Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2013: 21-22, 467-72, 477, 481-85, Anhang.
  16. Grosser T, Weber A. Pharmakologie der Hämostase. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K., Hrsg. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 12. Aufl. Philadelphia: Urban & Fischer; 2017: 477–83.
  17. Mueller RL. First-generation agents: aspirin, heparin and coumarins. *Best Pract Res Clin Haematol* 2004;17(1):23–53. doi: 10.1016/j.beha.2004.03.003.
  18. Alban S. Antikoagulanzen. In: Barthels M, Alban S, Bergmann F, Czwalinna A, Ganser A, Siegemund A, Siegemund T, Studt JD, Tiede A, Ziemer S, Hrsg. *Das Gerinnungskompodium*. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2013: 895, 898, 899, 964–1002.
  19. Seidel H, Watzka M, Oldenburg J. Vitamin-K-Antagonisten und Vitamin K. In: Pötzsch B, Madlener K, Hrsg. *Hämostaseologie*. 2. Aufl. Berlin: Springer; 2010: 789–93.
  20. Offermanns S. Pharmaka, die in die Hämostase eingreifen. In: Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S, Hrsg. *Pharmakologie & Toxikologie*. Berlin: Springer; 2012: 424–8.
  21. Fachinformation Marcumar 3 mg Tabletten [Internet]. Stand Juni 2018 [zitiert am 03.09.2019]. MEDA Pharma GmbH & Co.KG, Bad Homburg. Zulassungsnummer: 6037262.00.00. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/003056>.

22. Fachinformation Coumadin 5 mg Tabletten [Internet]. Stand: Juni 2017 [zitiert am 19.09.2019]. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, München. Zulassungsnummer: 6011908.00.00. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/000479>.
23. Graefe KH. Gerinnungssystem. In: Bönisch H, Graefe KH, Lutz W, Hrsg. Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2016: 465–8.
24. Lüllmann H, Mohr K, Hein L, Wehling M. Pharmakologie und Toxikologie. 18. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2016: 227–232.
25. Cascorbi I. Arzneimittelinteraktionen. Prinzipien, Beispiele und klinische Folgen. Deutsches Ärzteblatt 2012;109(33-34):546-55. doi: 10.3238/arztebl.2012.0546.
26. Schweikert-Wehner PM. Orale Gerinnungshemmer - Interaktionen im Fokus [Internet]. 10/2013 [zitiert am 03.12.2019]. URL: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-432013/interaktionen-im-fokus/>.
27. Greiner C. P-Glykoprotein - Bedeutung für den Arzneistoffmetabolismus. NeuroTransmitter 2010;(9):40–2.
28. Mueller E, Kirch W. Phenprocoumon (Marcumar®) – gefährliche Interaktionen. Arzneiverordnung in der Praxis 2009;36(6):141–3.
29. Altiok E, Marx N. Orale Antikoagulation. Deutsches Ärzteblatt 2018;115(46):776–83. doi: 10.3238/arztebl.2018.0776.
30. Barthels M, Bergmann F, Czwalinna A. Global- und Gruppentests. In: Barthels M, Alban S, Bergmann F, Czwalinna A, Ganser A, Siegemund A, Siegemund T, Studt JD, Tiede A, Ziemer S, Hrsg. Das Gerinnungskompodium. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2013: 359–75.
31. Pötzsch B, Madlener K. Globaltests und Einzelfaktoren. In: Pötzsch B, Madlener K, Hrsg. Hämostaseologie. 2. Aufl. Berlin: Springer; 2010: 862–4.
32. Brinkhous KM, Armand J. Quick, 1894-1978. Thromb Haemost 1979;41(1):267–9.
33. Feinstein D, Akpa B, Ayee M, Boullerne A, Braun D, Brodsky S, Gidalevitz D, Hauck Z, Kalinin S, Kowal K, Kuzmenko I, Lis K, Marangoni N, Martynowycz M, Rubinstein I, van Breemen R, Ware K, Weinberg G. The emerging threat of superwarfarins: history, detection, mechanisms, and countermeasures. Ann N Y Acad Sci 2016;1374(1):111–22. doi: 10.1111/nyas.13085.
34. Weilemann LS. Primäre und sekundäre Giftelimination. Der Internist 2000;41(10):1071–6. doi: 10.1007/s001080050665.

35. Deaton JG, Nappe TM. Warfarin Toxicity [Internet]. 2019 [zitiert am 31.10.2019]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=deaton+warfarin+toxicity>.
36. Olson KR. Activated charcoal for acute poisoning: one toxicologist's journey. *J Med Toxicol* 2010;6(2):190–8. doi: 10.1007/s13181-010-0046-1.
37. Fachinformation Konaktion® MM 10 mg [Internet]. Stand: Juni 2018 [zitiert am 05.12.2019]. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Greifswald. Zulassungsnummer: 6044486.00.00. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/003063>.
38. Barthels M, Tiede A. Faktorenkonzentrate. In: Barthels M, Alban S, Bergmann F, Czwalinna A, Ganser A, Siegemund A, Siegemund T, Studt JD, Tiede A, Ziemer S, Hrsg. *Das Gerinnungskompodium*. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2013: 861-865, 872-874, 884–887.
39. Suryanarayan D, Schulman S. Potential antidotes for reversal of oral and new anticoagulants. *Thrombosis Research* 2014;133 Suppl 2:158–66.
40. Hein L, Wille H. Antithrombotika und Antihämorrhagika. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W, Klauber J, Hrsg. *Arzneiverordnungs-Report 2018*. Berlin: Springer; 2018: 401–5.
41. Fachinformation Pradaxa 150 mg Hartkapsel [Internet]. Stand: Mai 2019 [zitiert am 04.09.2019]. Boehringer Ingelheim International GmbH. Ingelheim, Zulassungsnummern: EU/1/08/442/009, EU/1/08/442/010, EU/1/08/442/011, EU/1/08/442/012, EU/1/08/442/013, EU/1/08/442/016, EU/1/08/442/019. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013108>.
42. Nowak G. direkte Thrombin- und FXa-Inhibitoren. In: Pöttsch B, Madlener K, Hrsg. *Hämostaseologie*. 2. Aufl. Berlin: Springer; 2010: 779,780,786-788.
43. Fachinformation Lixiana 60 mg Filmtablette [Internet]. Stand: Mai 2019 [zitiert am 04.09.2019]. Daiichi Sankyo Europe GmbH, München. Zulassungsnummern: EU/1/15/993/003, EU/1/15/993/017–028. URL: [https://www.gelbe-liste.de/produkte/Lixiana-60-mg-Filmtabletten\\_891971/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/Lixiana-60-mg-Filmtabletten_891971/fachinformation).
44. Fachinformation Xarelto 20 mg Filmtabletten [Internet]. Stand: Juli 2019 [zitiert am 04.09.2019]. Bayer AG, Leverkusen. Zulassungsnummern: EU/1/08/472/017 – 021, EU/1/08/472/024, EU/1/08/472/037, EU/1/08/472/039, EU/1/08/472/049. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013452>.

45. Fachinformation Eliquis 5 mg Filmtabletten [Internet]. Stand: Juli 2019 [zitiert am 04.09.2019]. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Dublin/Irland. Zulassungsnummern: EU/1/11/691/006, EU/1/11/691/007, EU/1/11/691/008, EU/1/11/691/009, EU/1/11/691/010, EU/1/11/691/011, EU/1/11/691/012, EU/1/11/691/014. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014392>.
46. Fachinformation Pradaxa 75 mg Hartkapseln [Internet]. Stand: Mai 2019 [zitiert am 04.09.2019]. Boehringer Ingelheim International GmbH. Ingelheim, Zulassungsnummern: EU/1/08/442/001, EU/1/08/442/002, EU/1/08/442/003, EU/1/08/442/004, EU/1/08/442/017. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/010963>.
47. Fachinformation Pradaxa 110 mg Hartkapseln [Internet]. Stand: Mai 2019 [zitiert am 04.09.2019]. Boehringer Ingelheim International GmbH. Ingelheim, Zulassungsnummern: EU/1/08/442/005, EU/1/08/442/006, EU/1/08/442/007, EU/1/08/442/008, EU/1/08/442/014, EU/1/08/442/015, EU/1/08/442/018. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010964>.
48. Fachinformation Xarelto 2,5 mg Filmtabletten [Internet]. Stand: Juli 2019 [zitiert am 04.09.2019]. Bayer AG, Leverkusen. Zulassungsnummern: EU/1/08/472/025 – 035, EU/1/08/472/041, EU/1/08/472/046-047. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014747>.
49. Fachinformation Xarelto 10 mg Filmtabletten [Internet]. Stand: Juli 2019 [zitiert am 04.09.2019]. Bayer AG, Leverkusen. Zulassungsnummern: EU/1/08/472/001 – 010, EU/1/08/472/022, EU/1/08/472/042 – 045. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/011277>.
50. Fachinformation Xarelto 15 mg Filmtabletten [Internet]. Stand: Juli 2019 [zitiert am 04.09.2019]. Bayer AG, Leverkusen. Zulassungsnummern: EU/1/08/472/011 – 016, EU/1/08/472/023, EU/1/08/472/036, EU/1/08/472/038, EU/1/08/472/048. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/013453>.
51. Fachinformation Eliquis 2,5 mg Filmtabletten [Internet]. Stand: Juli 2019 [zitiert am 04.09.2019]. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Dublin/Irland. Zulassungsnummern: EU/1/11/691/001, EU/1/11/691/002, EU/1/11/691/003, EU/1/11/691/004, EU/1/11/691/005, EU/1/11/691/013, EU/1/11/691/015. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013064>.
52. Fachinformation Lixiana 15 mg Filmtabletten [Internet]. Stand: Mai 2019 [zitiert am 04.09.2019]. Daiichi Sankyo Europe GmbH, München. Zulassungsnummern:

- EU/1/15/993/001, EU/1/15/993/016. URL: [https://www.gelbe-liste.de/produkte/Lixiana-15-mg-Filmtabletten\\_891789/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/Lixiana-15-mg-Filmtabletten_891789/fachinformation).
53. Fachinformation Lixiana 30 mg Filmtabletten [Internet]. Stand: Mai 2019 [zitiert am 04.09.2019]. Daiichi Sankyo Europe GmbH, München. Zulassungsnummern: EU/1/15/993/002, EU/1/15/993/004–015. URL: [https://www.gelbe-liste.de/produkte/Lixiana-30-mg-Filmtabletten\\_891524/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/Lixiana-30-mg-Filmtabletten_891524/fachinformation).
54. Garcia D, Barrett YC, Ramacciotti E, Weitz JI. Laboratory assessment of the anticoagulant effects of the next generation of oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2013;11(2):245–52. doi: 10.1111/jth.12096.
55. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, Elalamy I, Buller H, Ageno W. Measuring Oral Direct Inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: A recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Journal of thrombosis and haemostasis* 2013. doi: 10.1111/jth.12149.
56. Lazo-Langner A, Lang ES, Douketis J. Clinical review: Clinical management of new oral anticoagulants: a structured review with emphasis on the reversal of bleeding complications. *Crit Care* 2013;17(3):230. doi: 10.1186/cc12592.
57. Fachinformation Ondexxya 200 mg Pulver [Internet]. Stand: April 2019 [zitiert am 04.09.2019]. Portola Netherlands B.V, Amsterdam/Niederlande. Zulassungsnummer: EU/1/18/1345/001. URL: <https://media.gelbe-liste.de/documents/fachinformation-ondexxya.pdf>.
58. Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, Klauber J. Vorwort der Herausgeber. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W, Hrsg. *Arzneiverordnungs-Report 2019*; 2019: V.
59. *Arzneiverordnungs-Report 2019* [Internet]. 2019 [zitiert am 20.01.2020]. URL: <https://www.springer.com/de/book/9783662590454>.
60. Korzilius H. *Arzneiverordnungs-Report 2019: Patentarzneien als Kostentreiber*. *Deutsches Ärzteblatt* 2019;116(40):1760–1.
61. Schwabe U. Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer. In: Paffrath D, Schwabe U, Hrsg. *Arzneiverordnungs-Report 2001*. Berlin: Springer; 2001: 212.
62. Schwabe U. Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer. In: Schwabe U, Paffrath D, Hrsg. *Arzneiverordnungs-Report 2002*. Berlin: Springer; 2003: 225.



63. Schwabe U. Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer. In: Schwabe U, Paffrath D, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2003. Berlin: Springer; 2004: 270.
64. Schwabe U. Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer. In: Schwabe U, Paffrath D, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2004. Berlin: Springer; 2004: 359.
65. Schwabe U. Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer. In: Schwabe U, Paffrath D, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2005. Berlin: Springer; 2006: 432.
66. Hein L, Schwabe U. Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer. In: Paffrath D, Schwabe U, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2006. Berlin: Springer; 2007: 428.
67. Hein L. Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer. In: Paffrath D, Schwabe U, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2007. Berlin: Springer; 2008: 390.
68. Hein L. Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer. In: Schwabe U, Paffrath D, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2008. Berlin: Springer; 2008: 390.
69. Hein L. Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer. In: Schwabe U, Paffrath D, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2009. Berlin: Springer; 2009: 384.
70. Hein L. Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer. In: Schwabe U, Paffrath D, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2010. Berlin: Springer; 2010: 412.
71. Hein L. Antithrombotika und Antihämorrhagika. In: Schwabe U, Paffrath D, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2011. Berlin: Springer; 2011: 424.
72. Hein L. Antithrombotika und Antihämorrhagika. In: Schwabe U, Paffrath D, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2012. Berlin: Springer; 2012: 428.
73. Hein L. Antithrombotika und Antihämorrhagika. In: Paffrath D, Schwabe U, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2013. Berlin: Springer; 2013: 416.
74. Hein L. Antithrombotika und Antihämorrhagika. In: Schwabe U, Paffrath D, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2014. Berlin: Springer; 2014: 472.
75. Hein L. Antithrombotika und Antihämorrhagika. In: Schwabe U, Paffrath D, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2015. Berlin: Springer; 2015: 480.
76. Hein L, Wille H. Antithrombotika und Antihämorrhagika. In: Schwabe U, Paffrath D, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2016. Berlin: Springer; 2016: 353.

77. Hein L, Wille H. Antithrombotika und Antihämorrhagika. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W, Klauber J, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2017. Berlin: Springer; 2017: 355.
78. Fachinformation FEIBA NF 500 E/1000 E. Stand: März 2018 [zitiert am 29.10.2019]. Shire Deutschland GmbH, Berlin. Zulassungsnummern: PEI.H.03340.01.1, PEI.H.03340.02.1 URL: <https://www.shire.de/-/media/shire/shireglobal/shiregermany/pdf/files/product%20information/fi-feiba.pdf>.
79. Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Osterthaler KM, Banner W. 2017 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 35th Annual Report. Clin Toxicol (Phila) 2018;56(12):1213–415. doi: 10.1080/15563650.2018.1533727.
80. Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Fraser MO, Banner W. 2016 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 34th Annual Report. Clin Toxicol (Phila) 2017;55(10):1072–252. doi: 10.1080/15563650.2017.1388087.
81. Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Zimmerman A, Schauben JL. 2015 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 33rd Annual Report. Clin Toxicol (Phila) 2016;54(10):924–1109. doi: 10.1080/15563650.2016.1245421.
82. Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, McMillan N, Schauben JL. 2014 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 32nd Annual Report. Clin Toxicol (Phila) 2015;53(10):962–1147. doi: 10.3109/15563650.2015.1102927.
83. Mowry JB, Spyker DA, Cantilena LR, McMillan N, Ford M. 2013 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 31st Annual Report. Clin Toxicol (Phila) 2014;52(10):1032–283. doi: 10.3109/15563650.2014.987397.
84. Mowry JB, Spyker DA, Cantilena LR, Bailey JE, Ford M. 2012 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 30th Annual Report. Clin Toxicol (Phila) 2013;51(10):949–1229. doi: 10.3109/15563650.2013.863906.

85. Levine M, Pizon AF, Padilla-Jones A, Ruha AM. Warfarin overdose: a 25-year experience. *J Med Toxicol* 2014;10(2):156–64. doi: 10.1007/s13181-013-0378-8.
86. Groszek B PP. Przedawkowanie antagonistów witaminy K. Vitamin K antagonists overdose. *Prz Lek* 2015;72(9):468–71.
87. Dia K, Sarr SA, Mboup MC, Ba DM, Fall PD. Les surdosages aux antivitamines K à Dakar: aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs. *Pan Afr Med J* 2016;24:186. doi: 10.11604/pamj.2016.24.186.8256.
88. Watson WA, Litovitz TL, Belson MG, Wolkin AB, Patel M, Schier JG, Reid NE, Kilbourne E, Rubin C. The Toxic Exposure Surveillance System (TESS): risk assessment and real-time toxicovigilance across United States poison centers. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;207(2 Suppl):604–10. doi: 10.1016/j.taap.2005.02.036.
89. Giftinformationszentrum Nord. PSS - Skala der Vergiftungsschweregrade [Internet] [zitiert am 16.01.2020] Internet. URL: <https://www.giz-nord.de/cms/index.php/toxikologische-fachliteratur/293-pss-skala-der-vergiftungsschweregrade.html>.
90. Schwarz ES, Kopec KT, Wiegand TJ, Wax PM, Brent J. Should We Be Using the Poisoning Severity Score? *J Med Toxicol* 2017;13(2):135–45. doi: 10.1007/s13181-017-0609-5.
91. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies J, Molokhia M. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 2015;132(3):194–204. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013267.
92. Alban S. Monitoring der Antikoagulanzen. In: Barthels M, Alban S, Bergmann F, Czwalinna A, Ganser A, Siegemund A, Siegemund T, Studt JD, Tiede A, Ziemer S, Hrsg. *Das Gerinnungskompodium*. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2013: 807–13.
93. Crowther MA, Ageno W, Garcia D, Wang L, Witt DM, Clark NP, Blostein MD, Kahn SR, Vesely SK, Schulman S, Kovacs MJ, Rodger MA, Wells P, Anderson D, Ginsberg J, Selby R, Siragusa S, Silingardi M, Dowd MB, Kearon C. Oral vitamin K versus placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150(5):293–300. doi: 10.7326/0003-4819-150-5-200903030-00005.

94. Jakobi-Haumer A. Lokalanästhesie: Ein Überblick über Entwicklung, Wirkstoffe und Techniken. *Dental Tribune German Edition* 2015;(5):4–6.
95. Hoffman RS. Understanding the limitations of retrospective analyses of poison center data. *Clin Toxicol (Phila)* 2007;45(8):943–5. doi: 10.1080/15563650701233370.
96. Su M, Hoffman RS, Mercurio-Zappala M. Response to "evaluation of dabigatran exposures reported to poison control centers". *Ann Pharmacother* 2014;48(5):663. doi: 10.1177/1060028014526037.
97. Harrison DL, Schaeffer SE, Conway SE. Reply to comments on "evaluation of dabigatran exposures reported to poison centers". *Ann Pharmacother* 2014;48(5):664–5. doi: 10.1177/1060028014526161.
98. Casey PB, Dexter EM, Michell J, Vale JA. The prospective value of the IPCS/EC/EAPCCT poisoning severity score in cases of poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36(3):215–7. doi: 10.3109/15563659809028941.
99. Cairns R, Buckley N. The Poisoning Severity Score: If It Did Not Exist, We Would Have To Invent It. *J Med Toxicol* 2017;13(2):131–4. doi: 10.1007/s13181-017-0614-8.