



Korrekturpraxis bei der oralen Antikoagulation: eine Beobachtungsstudie

Franziska Haller-Wick^a, Sabina Schädel^b, Martin Krause^c, Fritz Widmer^c

^a Sanacare HMO-Praxis, St. Gallen, ^b Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Tübingen,

^c Medizinische Klinik, Kantonsspital Münsterlingen

Quintessenz

- Die orale Antikoagulation (OAK) mit Phenprocoumon und anderen Vitamin-K-Antagonisten ist eine sehr wirksame Therapie zur Verhinderung thromboembolischer Ereignisse. Das Risiko für einen embolischen Hirninfarkt bei Vorhofflimmern – die häufigste Indikation – wird um etwa 65% reduziert.
- Die orale Antikoagulation erhöht das Risiko für ernsthafte Blutungen, insbesondere für intrazerebrale.
- Eine INR (international normalized ratio) von <2 ist zur Verhinderung thromboembolischer Ereignisse wenig effektiv, eine INR von >4 erhöht das Risiko für ernsthafte Blutungskomplikationen.
- In unserer selektionierten Patientengruppe (Notfälle und reguläre Eintritte am Kantonsspital Münsterlingen) lag die INR bei >50% der oral Antikoagulierten ausserhalb des therapeutischen Bereiches.
- Das durchschnittliche Kontrollintervall von 23 Tagen bei einer INR ausserhalb des therapeutischen Bereichs ist bemerkenswert lang.
- Die Länge der Kontrollintervalle hat einen negativen Einfluss auf die Anzahl der INR-Werte im therapeutischen Bereich. Kürzere Kontrollintervalle sind daher sicherer.
- Anstelle eines optimalen INR-Bereichs empfehlen wir einen INR-Zielwert anzupfeilen, womit effektiv mehr Werte im therapeutischen Bereich zu erwarten sind.

Summary

Adjusting oral anticoagulation in practice: an observational study

- *Oral anticoagulation (OAC) with phenprocoumon and other vitamin K antagonists is a highly effective therapy for the prevention of thromboembolic disease. The risk of embolic cerebral infarct associated with atrial fibrillation – the commonest indication – is reduced by some 65%.*
- *Oral anticoagulation increases the risk of severe – especially intracerebral – bleeding.*
- *An INR (international normalised ratio) of <2 is ineffective in preventing thromboembolic disease, while an INR of >4 increases the risk of severe bleeding complications.*
- *In our selected patient group (emergencies and regular admissions to the Kantonsspital Münsterlingen) the INR was outside the normal therapeutic range in >50% of orally anticoagulated subjects.*
- *The 23-day average monitoring interval is remarkably long with an INR outside the therapeutic range.*

Einleitung

Die Wirksamkeit der oralen Antikoagulation (OAK) mit Vitamin-K-Antagonisten zur Verhinderung thromboembolischer Ereignisse ist unbestritten. Das Vorhofflimmern und die venöse Thromboembolie stellen dabei die wichtigsten Indikationen dar. Die häufigste Nebenwirkung der Antikoagulation sind Blutungen. Die jährliche Inzidenz von grösseren Blutungen bei antikoagulierten Patienten wird in der Literatur mit 1,5 bis 4,2% angegeben [1, 2], diejenige von intrazerebralen Blutungen mit 0,3 bis 0,6% [3]. Auch ältere Menschen, bei denen das Blutungsrisiko höher eingeschätzt wird, profitieren von einer oralen Antikoagulation. Es konnte mehrfach gezeigt werden, dass, eine richtige Selektion der Patienten vorausgesetzt, das Nutzen-Risiko-Verhältnis günstig ist [4–7]. Die Intensität der Antikoagulation korreliert stark mit dem Risiko einer Thrombose oder Blutung [1, 2, 8, 9]. Die Bestimmung der INR (international normalized ratio) stellt eine einfache Methode dar, um die Antikoagulation zu überwachen. Während sich eine zu tiefe INR durch eine Erhöhung der Vitamin-K-Antagonisten korrigieren lässt, wird bei einer zu hohen INR eine Dosisreduktion, eine Pausierung oder sogar eine Antagonisierung der Antikoagulantien empfohlen. Nach jeder Änderung der Coumarindosis ist es angezeigt, häufiger Kontrollen durchzuführen. Wir überprüften prospektiv über einen Zeitraum von 20 Monaten die Antikoagulationspraxis und -qualität bei oral antikoagulierten Patienten, die hospitalisiert werden mussten. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse sollen die Sicherheit erhöhen und zu einer Senkung der Zahl der Komplikationen dieser wirksamen Therapie beitragen.

Methode

Zwischen August 2002 und April 2004 wurden am Kantonsspital Münsterlingen prospektiv alle notfallmässig oder regulär in die Medizinische Klinik eintretenden Patienten erfasst, die oral antikoaguliert waren und bei denen die orale Antikoagulation im Dosierungsausweis über sechs

● *The length of the monitoring interval has a negative influence on the number of INR values within the therapeutic range. Shorter monitoring intervals are therefore safer.*

● *Instead of an optimal INR range we recommend aiming at an INR target value, with which more values are definitely to be expected within the therapeutic range.*

Monate dokumentiert war. Patienten, die innerhalb der vorangegangenen sechs Monate bereits einmal hospitalisiert waren, wurden nicht berücksichtigt. Insgesamt wurden 99 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen, drei von ihnen mussten jedoch wegen ungenauer oder fehlender Daten ausgeschlossen werden.

Bei den 96 Patienten wurde folgendes untersucht: Indikation der oralen Antikoagulation, INR beim Eintritt, Komplikationen, Anzahl INR-Bestimmungen während sechs Monaten, Kontrollabstände bei einer INR im therapeutischen und im nicht-therapeutischen Bereich sowie Dosiskorrekturen und Begleitmedikation.

Resultate

Das Durchschnittsalter der 96 ausgewerteten Patienten betrug 74 Jahre (40–99 Jahre), 38 von ihnen waren Frauen, 58 Männer. Bei knapp der

Hälfte der Patienten (48%) wurde die orale Antikoagulation aufgrund eines Vorhofflimmerns eingeleitet, bei 26% wegen eines thrombotischen/thromboembolischen Ereignisses (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie), bei weiteren 26% bestanden andere Indikationen (z.B. mechanische Herzklappen, dilatierende Kardiopathie, pulmonalarterielle Hypertonie). Mit Ausnahme eines Patienten (Acenocoumarol) wurden alle Patienten mit Phenprocoumon antikoaguliert. Bei 41 von 96 Patienten (43%) lag die INR beim Eintritt im therapeutischen Bereich. Bei den übrigen 55 (57%) lag sie ausserhalb des gewünschten therapeutischen Bereichs von 2 bis 3. Dabei war sie bei 27 (28%) zu tief (<2) und bei 28 (29%) zu hoch (>3); bei 15 Patienten (16%) lag die INR bei >4.

Bei 14 Patienten (14,5%) waren Blutungskomplikationen der Hospitalisationsgrund (Tab. 1 [↔](#)): acht gastrointestinale Blutungen, drei zerebrale Blutungen, eine Hämoptoe, eine Makrohämaturie und eine muskuläre Einblutung nach einem Sturz. Von diesen war die INR bei neun Patienten zu hoch. Von den drei zerebralen Blutungen ereigneten sich zwei mit therapeutischer INR und eine bei einer INR von >6; diese war letal.

Thromboembolische Komplikationen führten bei zehn Patienten (10,4%) zur Hospitalisation. Bei sechs von ihnen war die INR zu tief (Tab. 2 [↔](#)). Die Antikoagulation wurde bei drei Patienten wegen einer künstlichen Herzklappenprothese

Tabelle 1. Blutungskomplikationen unter oraler Antikoagulation.

Patient	Alter	INR	Kontrollintervall	Indikation der OAK	Blutungskomplikation
	Jahre				
1	83	>6,00	30	Vorhofflimmern	Gastrointestinale Blutung unklarer Lokalisation
2	85	5,70	30	Vorhofflimmern	Ulcus duodeni
3	84	2,15	30	Vorhofflimmern	Ulcus ventriculi
4	73	2,25	14	Vorhofflimmern	Erosive Gastritis
5	90	2,50	30	Rezidivierende TVT ¹	Refluxösophagitis IV. Grades
6	59	>6,00	60	Vorhofflimmern	Gastrointestinale Blutung unklarer Lokalisation
7	77	3,65	16	Vorhofflimmern	Gastrointestinale Blutung unklarer Lokalisation
8	78	4,00	7	Vorhofflimmern	Ischämische Kolitis
Zerebral					
9	77	2,25	60	Vorhofflimmern	Traumatische Subarachnoidalblutung
10	77	2,50	30	Vorhofflimmern	Intrazerebrale Blutung
11	71	>6,00	35	Vorhofflimmern	Letale intrazerebrale Blutung
Andere					
12	67	>6,00	32	Pulmonalarterielle Hypertonie	Hämoptoe
13	74	>6,00	35	Vorhofflimmern	Hämaturie
14	81	4,00	39	Mechanische Aortenklappe	Muskuläre Einblutung nach Sturz

¹ Akute tiefe Bein- und Venenthrombose.

Tabelle 2. Thromboembolische Komplikationen unter oraler Antikoagulation.

Patient	Alter	INR	Indikation der OAK	Embolisches Ereignis
				Zerebral
15	74	1,13	Mechanischer Aortenklappenersatz	Zerebrovaskulärer Insult
16	73	1,35	Mechanischer Aortenklappenersatz	Zerebrovaskulärer Insult
17	54	1,40	Mechanischer Aortenklappenersatz	Zerebrovaskulärer Insult
18	80	1,50	Vorhofflimmern	Zerebrovaskulärer Insult
19	85	1,60	Zerebrovaskulärer Insult	Zerebrovaskulärer Insult
20	46	2,60	Mechanischer Mitralklappenersatz	Zerebrovaskulärer Insult
21	62	2,20	Verschluss der Zentralarterie	Zerebrovaskulärer Insult
22	74	2,20	Vorhofflimmern	Transiente ischämische Attacke
23	64	2,20	Vorhofflimmern	Transiente schämische Attacke
Andere				
24	62	1,09	Lungenembolie	Lungenembolie

durchgeführt. Von den zehn betroffenen Patienten erlitten neun ein zerebrales Ereignis, bei einem trat ein Lungenemboliereseidiv auf. Bei vier Patienten lag die INR im therapeutischen Bereich, und trotzdem kam es zu einem zerebrovaskulären thromboembolischen Ereignis. Dabei wurde bei einer Patientin eine thrombenbehafte Mitralklappenprothese festgestellt.

In der Praxis betrug das durchschnittliche Kontrollintervall bei einer INR im therapeutischen Bereich 27 Tage, bei einer zu hohen oder zu tiefen INR je 23 Tage. Die 14 Patienten, die mit einer Blutungskomplikation eingewiesen wurden (neun Fälle mit deutlich zu hoher INR) wiesen im Durchschnitt ein Kontrollintervall von 32 Tagen auf. Bei 81 Patienten (84%) wurden Dosiskorrekturen entsprechend der INR adäquat vorgenommen. Bei 15 Patienten (16%) fanden hingegen trotz einer INR ausserhalb des therapeutischen Bereichs keine Dosiskorrekturen statt, so zum Beispiel bei einer 83jährigen Frau, die wegen eines permanenten Vorhofflimmerns antikoaguliert war. Es wurden monatlich INR-Kontrollen durchgeführt, und der kontinuierliche Anstieg der INR-Werte von 3,4 auf 13,2 dokumentiert, bis die Hospitalisation wegen Teerstuhls erfolgte. Acht Patienten nahmen zusätzlich zur peroralen Antikoagulation regelmässig ein nichtsteroidales Antirheumatikum ein, drei gleichzeitig Acetylsalicylsäure. Durchschnittlich bestand die Begleitmedikation aus drei bis vier Präparaten.

Diskussion

Die Behandlung mit oralen Antikoagulantien aus der Gruppe der Cumarine (Vitamin-K-Antagonisten) ist immer ein Balanceakt zwischen Über- und Unterdosierung. Ist die INR zu tief, droht die Gefahr eines thromboembolischen Ereignisses, ist sie hingegen zu hoch, treten vermehrt Blutungskomplikationen auf. Risikofaktoren für potentiell lebensbedrohliche Blutungen sind die Höhe der INR, eine ungenügende Compliance bei der Tabletteneinnahme, die Kombination mit einem NSAR für Blutungen des Gastrointestinaltraktes sowie eine arterielle Hypertonie für intrazerebrale Blutungen. Blutdruckwerte von >160/90 mm Hg lassen das Risiko für Blutungen stark ansteigen [10]. Interessanterweise treten aber die meisten intrazerebralen Blutungen bei einer INR von <3 auf, wobei hier ein Alter von über 85 Jahren eine Rolle spielt [11]. Ansonsten besteht wenig Evidenz dafür, dass das Alter allein ein hohes Blutungsrisiko darstellt [10]. Bei thrombosegefährdeten Patienten mit malignen Neoplasien ist das Blutungsrisiko trotz INR im therapeutischen Bereich erhöht [12].

In unserer Studie erfolgte die Hospitalisation in 25% der Fälle aufgrund einer Blutung oder eines thromboembolischen Ereignisses. Die INR lag bei mehr als der Hälfte (57%) dieser Patienten ausserhalb des Zielbereichs von 2–3. Dies könnte mit dem im Durchschnitt langen Kontrollintervall von 27 bzw. sogar 32 Tagen bei Blutungskomplikationen (Tab. 1) zusammenhängen, entspricht dies doch ziemlich genau den von Horstkotte publizierten Angaben zur Zielgenauigkeit in Abhängigkeit der Kontrollintervalle [13]. Bemerkenswert ist, dass bei einer INR ausserhalb des therapeutischen Bereichs das Kontrollintervall von 23 Tagen nur unwesentlich kürzer war. Das ist im Vergleich zu internationalen Richtlinien deutlich zu lange. In einer schwedischen Studie lag das mittlere Kontrollintervall bei 42 451 Patienten bei 18 Tagen, was sich in einer gegenüber anderen Patientenkollektiven tieferen Komplikationsrate bzw. einem höheren Prozentsatz von INR-Werten im therapeutischen Bereich niederschlug. Auch die Gesamtmortalität unter der oralen Antikoagulation ist assoziiert mit Werten ausserhalb des therapeutischen Bereichs und nimmt bei einer INR von >4 rasch zu [14].

Wir sind überzeugt, dass folgende einfache Massnahmen zu besseren Antikoagulationsresultaten führen: Zum einen empfehlen wir, bei Beginn einer oralen Antikoagulation die Patienten bis zum Erreichen der therapeutischen INR eng zu überwachen (Tab. 3). Dabei sind gerade die ersten drei Monate am häufigsten mit schweren Blutungskomplikationen verbunden [15]. In der Erhaltungsphase (Tab. 3) können die Intervalle auf zwei Wochen, nach drei Monaten und bei einer regelmässig im Zielbereich liegenden INR noch weiter ausgedehnt werden; liegen die Werte aber

Tabelle 3. Einleitungs- und Erhaltungsphase der oralen Antikoagulation (adaptiert nach Ansell et al. [16]).

	Einleitungsphase		Erhaltungsphase	
	<60jährige	>60jährige, Herzinsuffizienz, erhöhtes Blutungsrisiko	INR ausserhalb des Zielbereichs	INR stabil im Zielbereich
Tag 1	2 Tbl. Phenprocoumon à 3 mg	1–1,5 Tbl. Phenprocoumon à 3 mg	INR zu hoch – OAK sistieren, INR täglich bestimmen, bis Ziel-INR erreicht	Während der ersten 3 Monate ausdehnen der Kontrollintervalle auf 2 Wochen, später bis auf 4 Wochen
Tag 2	2 Tbl. Phenprocoumon à 3 mg	1–1,5 Tbl. Phenprocoumon à 3 mg		
Tag 3	1 Tbl. Phenprocoumon à 3 mg	1 Tbl. Phenprocoumon à 3mg	INR zu tief – Dosisanpassung, INR täglich bestimmen, bis Ziel-INR erreicht	
Tag 4	INR bestimmen			
Ab Tag 5	Täglich INR bestimmen, bis Ziel-INR zweimal erreicht, (meist nach ungefähr 6 Tagen)			
1–2 Wochen	Zwei- bis dreimal wöchentlich INR bestimmen			

ausserhalb des therapeutischen Bereichs sollten die Kontrollabstände bis zum Erreichen des Zielwertes wieder kurz sein [16].

Zum zweiten empfehlen wir, eine Ziel-INR anzustreben und nicht mit einer INR-Range zu arbe-

ten, weil so mehr Werte im bevorzugten therapeutischen Bereich zu erwarten sind. Praktisch heisst das, dass die meisten Patienten mit einer Indikation zur oralen Antikoagulation (Tab. 4) unabhängig von ihrem Alter mit einer Ziel-INR von 2,5 sicherer antikoaguliert werden können, als wenn eine grosszügige Range zwischen 2 und 3 mit dazugehöriger Grenzüberschreitung angestrebt wird [11].

Drittens: Bei stark erhöhten INR-Werten muss die orale Antikoagulation sistiert und bei drohender Blutungskomplikation eine kleine Dosis Phytomenadion verabreicht werden. Grössere Dosen Phytomenadion (>1 mg oral) sollten wegen einer Überkorrektur und einer folgenden «Phenprocoumonresistenz» vermieden werden [16]. Bei einer aktiven Blutung muss FFP (*fresh frozen plasma*) oder Prothrombinkomplex verabreicht werden (Tab. 5). Über das Vorgehen bei einer intrazerebralen Antikoagulantienblutung gibt es keine randomisierten Studien. Die raschestmögliche Normalisierung der INR ($\leq 1,2$) muss das Ziel sein, wobei FFP mit gewissen Nachteilen behaftet scheint (relativ lange Bereitstellungszeit, Volumen, Blutungspropagation trotz normaler INR) [17, 18].

Tabelle 4. Häufige Indikationen einer oralen Antikoagulation.

Indikation	Dauer	Ziel-INR
Postoperativ nach Hüfttotalprothese	6–8 Wochen	2,5
Ein-Etagen-Venenthrombose, Venenthrombose der oberen Extremität	3 Monate	2,5
Zwei-bis-vier-Etagen-Venenthrombose, Beckenvenenthrombose, Lungenembolie	6 Monate	2,5
Rezidiv	12 Monate	2,5
Zweites Rezidiv	Lebenslang	2,5
Zentrale Lungenembolie, paraneoplastisch	Lebenslang	2,5
Vorhofflimmern	Lebenslang	2,5
Mechanische Herzklappen		
– Aortal	Lebenslang	2,5–3,0
– Mitral	Lebenslang	3,0–3,5

Tabelle 5. Vorgehen bei zu hoher INR mit und ohne Blutungskomplikationen unter oraler Antikoagulation (adaptiert nach Ansell et al. [16] und Aguilar et al. [18]).

INR >4	Auslassen einer Dosis Phenprocoumon INR-Bestimmung am nächsten Tag
INR >5	Sistieren der Antikoagulation; bei starker Blutungsgefahr 1 mg Phytomenadion peroral oder 0,5 mg Phytomenadion intravenös; INR-Bestimmung am nächsten Tag
INR >6	Sistieren der Antikoagulation; 1 mg Phytomenadion peroral oder 0,5–1 mg Phytomenadion intravenös; INR-Bestimmung am nächsten Tag
Aktive Blutung	Blutungsquelle suchen und Blutung stillen
	Sistieren der Antikoagulation; 1–2,5 (–10) mg Phytomenadion intravenös
	FFP oder Prothrombinkomplex intravenös
	INR-Bestimmung am nächsten Tag
Intrazerebrale Blutung	Sistieren der Antikoagulation
	Prothrombinkomplex intravenös oder FFP und 10 mg Phytomenadion intravenös
	INR-Bestimmung nach 30 Minuten (Ziel $\leq 1,2$)

Neben den eingangs erwähnten Risikofaktoren für das Auftreten von Komplikationen unter oraler Antikoagulation gilt es, einer dekompensierten Herzinsuffizienz, einer ZNS-Pathologie (Hirnatrophie bzw. Leukoaraiosis, Zustand nach Enzephalorrhagie, Amyloidangiopathie), der Kombination mit Thrombozytenaggregationshemmern und vielfach möglichen Medikamenteninteraktionen – auch mit pflanzlichen Präparaten [19, 20] – Beachtung zu schenken [21].

Wir sind uns bewusst, dass unser Patientenkollektiv eine negative Auslese von antikoagulierten hospitalisierten Patienten darstellt und demzufolge Rückschlüsse auf die wirkliche Qualität der oralen Antikoagulation in der Praxis nicht statthaft sind. Unsere Daten zeigen aber gleichwohl auf, dass die Kontrollintervalle bei therapeutischen, aber besonders bei «entgleisten» INR-Werten verkürzt werden müssen, damit das Management der oralen Antikoagulation nicht selbst zum Risikofaktor wird. Unerklärliche Schwankungen der INR sind der oralen Antikoagulation eigen, so dass auch bei sogenannt stabilen Ver-

läufen mindestens gelegentliche kürzere Intervalle zur Überprüfung sinnvoll sind.

Orale Antikoagulantien

Zahlreiche Antikoagulantien wurden als Abkömmlinge des 4-Hydroxycoumarin synthetisch hergestellt. Folgende Coumarin-Derivate finden breite Anwendung: Warfarin (Coumadin), Phenprocoumon (Marcoumar) und Acenocoumarol (Sintrom).


In den USA wird hauptsächlich Coumadin verwendet und die meisten Publikationen wurden mit Coumadin durchgeführt. In der Suisse romande wird fast ausschliesslich mit Sintrom, in der übrigen Schweiz mit Marcoumar oral antikoaguliert. Die Hauptunterschiede sind tabellarisch zusammengestellt (Tab. 6 ). Wirkungseintritt, Plasma-Halbwertszeit und Wirkdauer sind einer grossen individuellen Streuung unterworfen.

Tabelle 6. Orale Antikoagulantien im Vergleich.

	Wirkungseintritt	Plasma-Halbwertszeit	Wirkdauer
Marcoumar	2–4 Tage	150–160 Stunden	4–7 (<14) Tage
Coumadin	2–3 Tage	36–42 Stunden	3–5(–8) Tage
Sintrom	(1)–2–3 Tage	8–11(–20) Stunden	1–3(–6) Tage

Literatur

- Schulman S, Beyth RJ. Risk of bleeding with long-term antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *EJH*. 2005;Suppl 7:C34–C40.
- Torn M, Bollen WL, et al. Risks of Oral Anticoagulant Therapy With Increasing Age. *Arch Intern Med*. 2005;165:1527–32.
- Hart RG, et al. Avoiding Central Nervous System Bleeding During Antithrombotic Therapy. *Stroke*. 2005;36:1588–93.
- Bauer J, Sieber C. Antikoagulation bei älteren Menschen. *Schweiz Med Forum*. 2004;4:824–31.
- Ezekowitz MD, Levine JA. Preventing Stroke in Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA*. 1999;281:1830–5.
- Gage BF, Waterman AD, et al. Validation of Clinical Classification Schemes for Predicting Stroke. Results From the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864–70.
- Go AS, Hylek EM, et al. Anticoagulation Therapy for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. How Well Do Randomized Trials Translate Into Clinical Practice? *JAMA*. 2003;290:2685–92.
- Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatological atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1996;335:540–6.
- Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhages in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med*. 1994;120:897–902.
- Man-Son-Hing M, Laupacis A. Anticoagulant-Related Bleeding in Older Persons With Atrial Fibrillation. Physicians' Fears Often Unfounded. *Arch Intern Med*. 2003;163:1580–6.
- Fang MC, Yuchiao Ch, Hylek EM, et al. Advanced age, Anticoagulation Intensity, and Risk for Intracranial Hemorrhage among Patients Taking Warfarin for Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*. 2004;141:745–52.
- Hutten BA, Prins MH, Gent M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to bouth malignancy and achieved INR: a retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2000;18:3078–83.
- Horstkotte D, Piper C, Wiemer M. Optimal Frequency of Patient Monitoring and Intensity of Oral Anticoagulation Therapy in Valvular Heart Disease. *J Thrombosis and Thrombolysis*. 1998;5:S19–24.
- Odén A, Fahlén M. Oral anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study. *BMJ*. 2002;325:1073–5.
- Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatient treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med*. 1989;87:144–52.
- Ansell J, Matchar D, et al. Managing Oral Anticoagulant Therapy. *CHEST* 2001;119:22S–38S. Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy.
- Sung B, Lee, Eelco FM, Wijdicks et al. Progression of warfarin-associated intracerebral hemorrhage after INR normalisation with FFP. *Neurology*. 2006;67:1272–4.
- Aguilar MI, et al. Treatment of Warfarin-Associated Intracerebral Hemorrhage: Literature Review and Expert Opinion. *Mayo Clinic Proc*. 2007;82:82–92.
- Chun-Su Y, et al. American ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients. *Ann Intern Med*. 2004;141:23–7.
- Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drug: a systematic review. *Drugs*. 2001;2163–75.
- Schulman S. Care of Patients Receiving Long-Term Anticoagulant Therapy. *N Engl J Med*. 2003;349:675–83.

Korrespondenz:
Dr. med. F. Haller-Wick
Sanacare HMO-Praxis
Rosenbergstr. 16
CH-9000 St. Gallen
wick.f@bluewin.ch