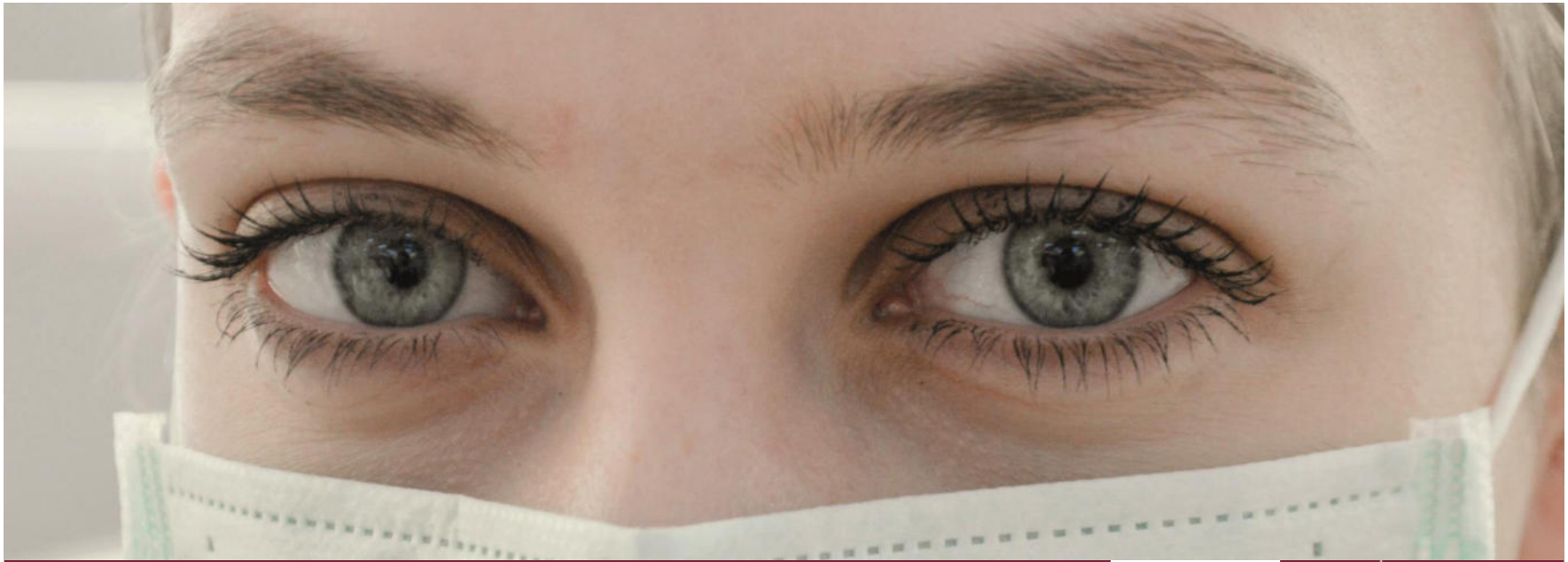
Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Arzneimittel zur Beeinflussung der Blutgerinnung, inkl. TAH

Freya Binner, 29. April 2024



Deutscher
Apotheker Verlag

Agenda

I. Indikationen für gerinnungshemmende Arzneimittel

II. Arzneimittel zur Beeinflussung der Blutgerinnung

Indikationen für gerinnungshemmende Arzneimittel

- Definitionen

- Wichtige Krankheitsbilder

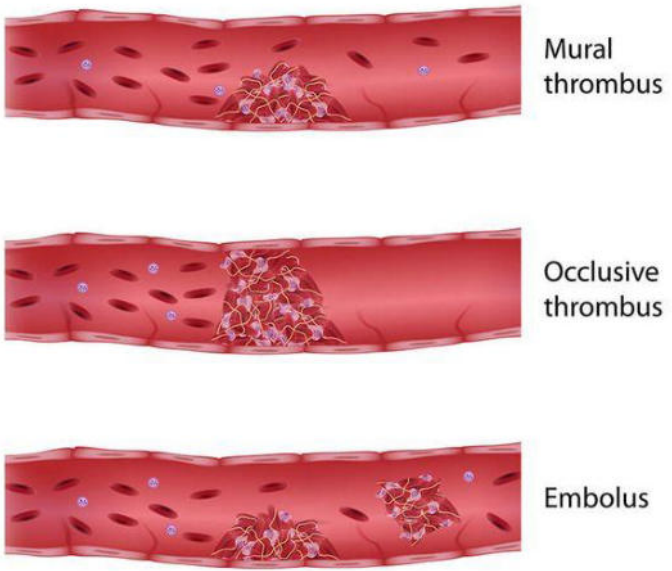
  - Koronare Herzkrankheit inkl. akutes Koronarsyndrom
  - Periphere arterielle Verschlusskrankheit
  - Schlaganfall

  - Tiefe Venenthrombose
  - Lungenarterienembolie

Definitionen

- Thrombose = vollständiger oder teilweiser Verschluss eines Blutgefäßes durch einen Blutpfropf (Thrombus)
  - Arterielle Thrombose (z.B. KHK)
  - Venöse Thrombose (z.B. Tiefe Venenthrombose)

- Thromboembolie = Verschleppung eines Thrombus innerhalb des Gefäßsystems mit anschließender Verlegung eines Gefäßes
  - Arterielle Thromboembolie (z.B. Hirninfarkt)
  - Venöse Thromboembolie (Lungenembolie)



https://www.vivantes.de/blog/medizinwissen/risiko-thromose-blutgerinnsel-gefaesse

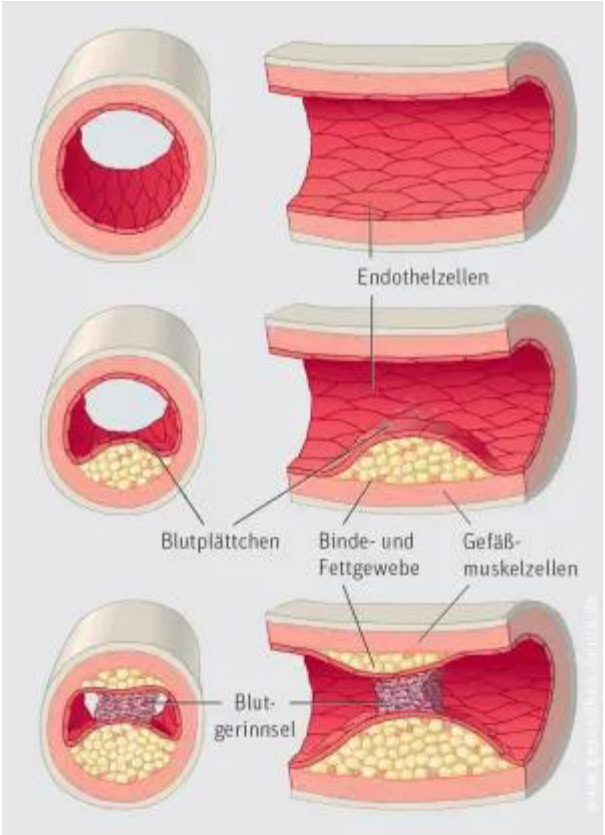
Arterielle Thrombosen/Thromboembolien

- Koronare Herzkrankheit/Myokardinfarkt
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Schlaganfall

Atherosklerose

- Einrisse in den Gefäßwänden
- Gefäßwände lagern unter Beteiligung von Entzündungszellen Fett und Kalziumsalze ein
- Bildung atherosklerotischer Plaques

→ Gefäßelastizität↓
→ Gefäßdurchmesser↓
→ Plaqueruptur → Bildung von Blutgerinnsel



https://portal.apocdn.net/news/gh/1936_GRA_Arteriosklerose_Lumeneinengung.webp

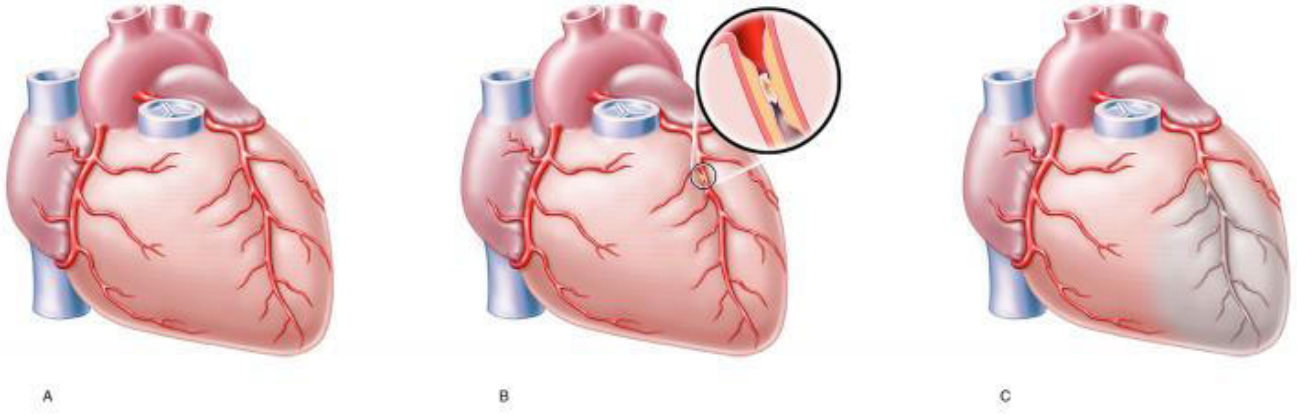
Atherosklerose

Basistherapie - Optimale Einstellung der Risikofaktoren!

- Gewichtsreduktion/Gesunde Ernährung/Bewegung
- Rauchstopp
- Optimale Blutdruckeinstellung
- Behandlung Hypercholesterinämie
- Optimierung Diabetestherapie
- Thrombozytenaggregationshemmung

Koronare Herzkrankheit (KHK)

- Atherosklerose der Herzkranzgefäße (Koronararterien), die den Herzmuskel mit sauerstoffreichem Blut versorgen
- Bildung von Engstellen oder Verschlüsse → reduzierter Blutfluss zum Herzmuskel
- Schlagartiger Gefäßverschluss → Herzinfarkt



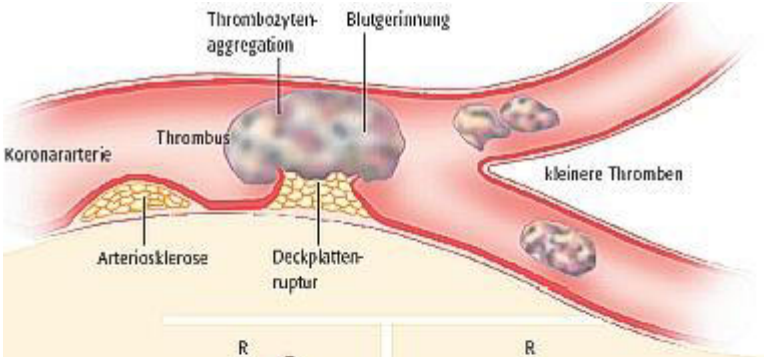
https://www.herzstiftung.de/infos-zu-herzerkrankungen/herzinfarkt/ursachen

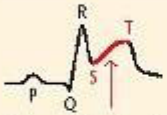
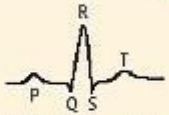
KHK
Symptome

- Angina pectoris (Gefühl der "Brustenge")
- belastungsabhängig (stabile A. pectoris) oder bereits in Ruhe (instabile A.pectoris)

https://herzbewegt.org/wie-erkenne-ich-einen-herzinfarkt/

Akutes Koronarsyndrom (ACS)

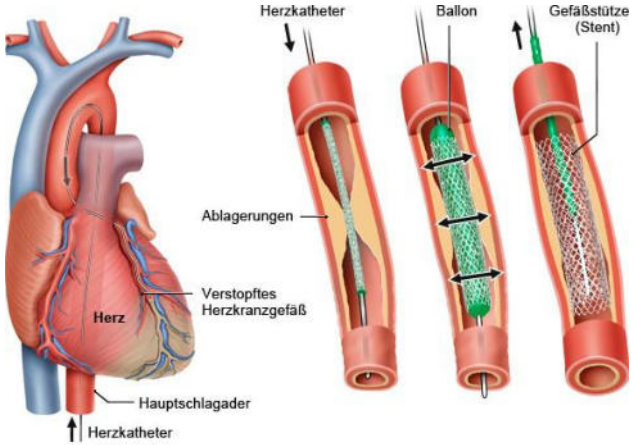


EKG	 Hebung der ST-Strecke	 keine Hebung der ST-Strecke	
Diagnose	**Herzinfarkt mit ST-Hebung (STEMI)**	**Herzinfarkt ohne ST-Hebung (NSTEMI)**	**instabile Angina pectoris**
Labor	Kreatinkinase, Troponin I, T erhöht	Kreatinkinase, Troponin I, T erhöht	normal
Therapie	Acetylsalicylsäure, ß-Blocker, Heparin, Nitrate, Morphin, Sauerstoff		Acetylsalicyl-säure, Clopidogrel
Reperfusion	Fibrinolyse Ballondilatation + GPIIb/IIIa-Antagonist Bypass-OP	Reperfusion erst nach Nachweis eines Koronar-verschlusses durch Herz-katheter	

https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-202006/aktuelle-therapie-des-herzinfarkts/

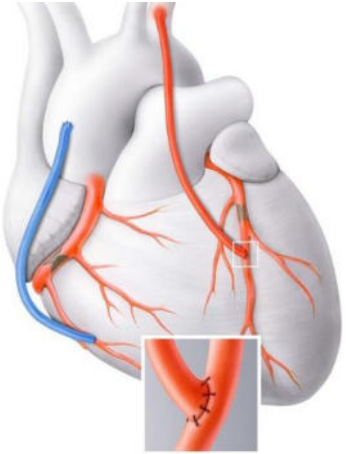
Akutes Koronarsyndrom
Therapieoptionen

- Konservative Therapie
- Medikamentöse Auflösung des Blutgerinnsels (Lyse-Therapie)



- Stentimplantation

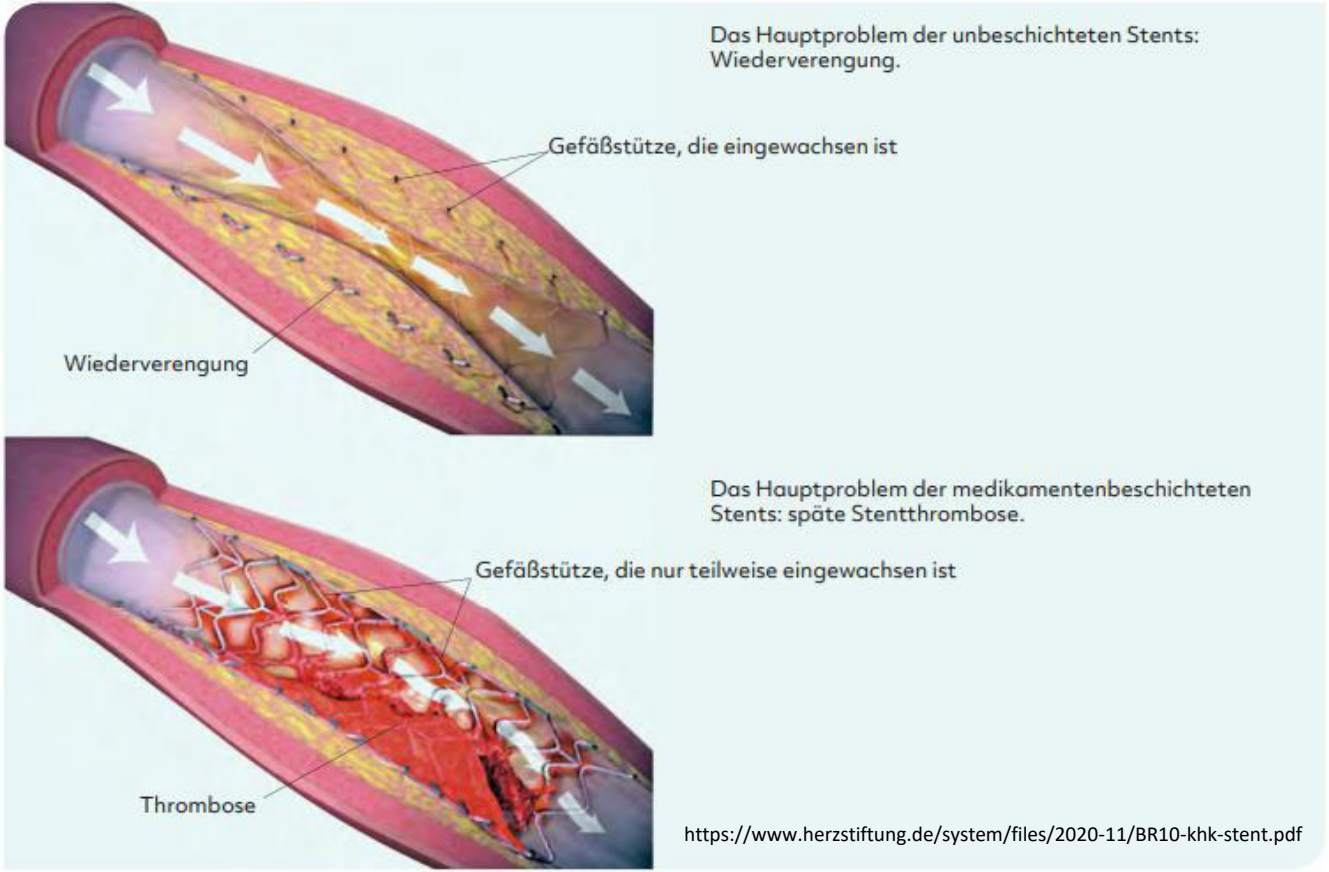
https://www.gesundheitsinformation.de/was-passiert-bei-einer-herzkatheter-untersuchung.html



- Bypassoperation

https://www.swiss-heart-clinic.com/bypass

Komplikationen nach Stentimplantation

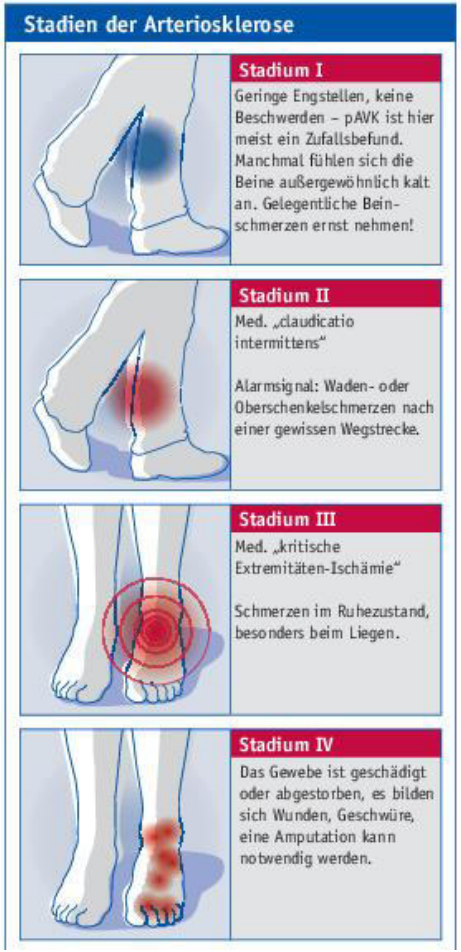


https://www.herzstiftung.de/system/files/2020-11/BR10-khk-stent.pdf

Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

- „Schaufensterkrankheit“

- Fortschreitende Durchblutungsstörung der Extremitätenarterien
- Ursache i.d.R. **Atherosklerose**
- i.d.R. Becken-/Beinarterien betroffen, seltener Arterien der Arme

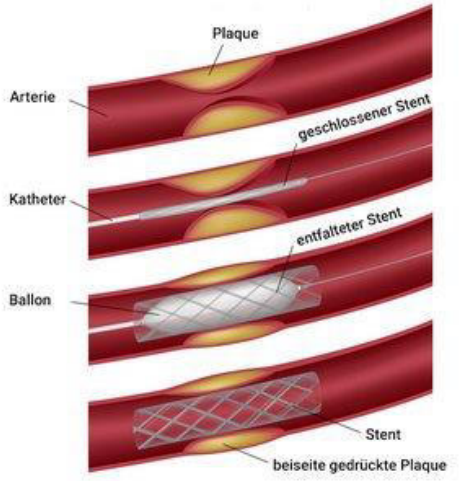


Deutscher Apotheker Verlag

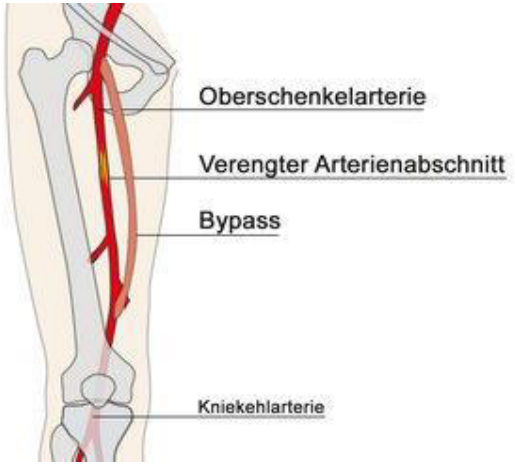
https://www.dga-gefaessmedizin.de/patienten/arterielle-erkrankungen/pavk.html

pAVK - Therapie

- Konservative Therapie
- Bei fehlender Revaskularisierungs-möglichkeit: Amputation



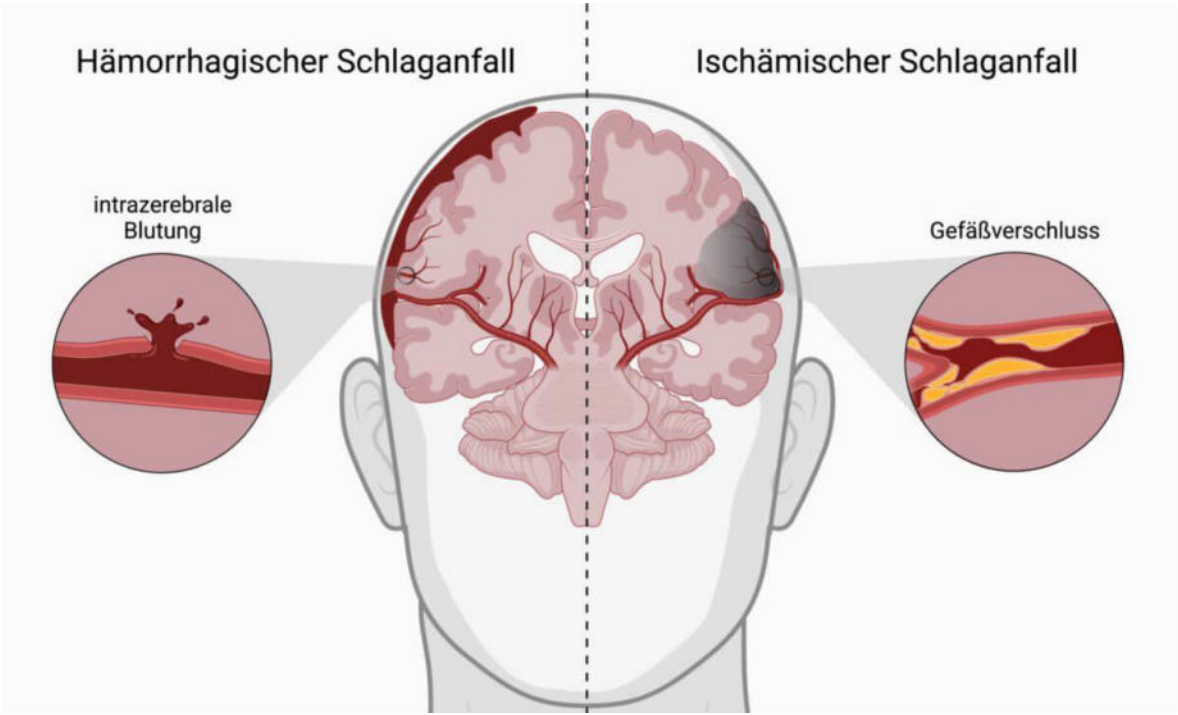
- Ballon-Angioplastie mit/ohne Stent



- Bypass-Operation

Schlaganfall

~ 15 %



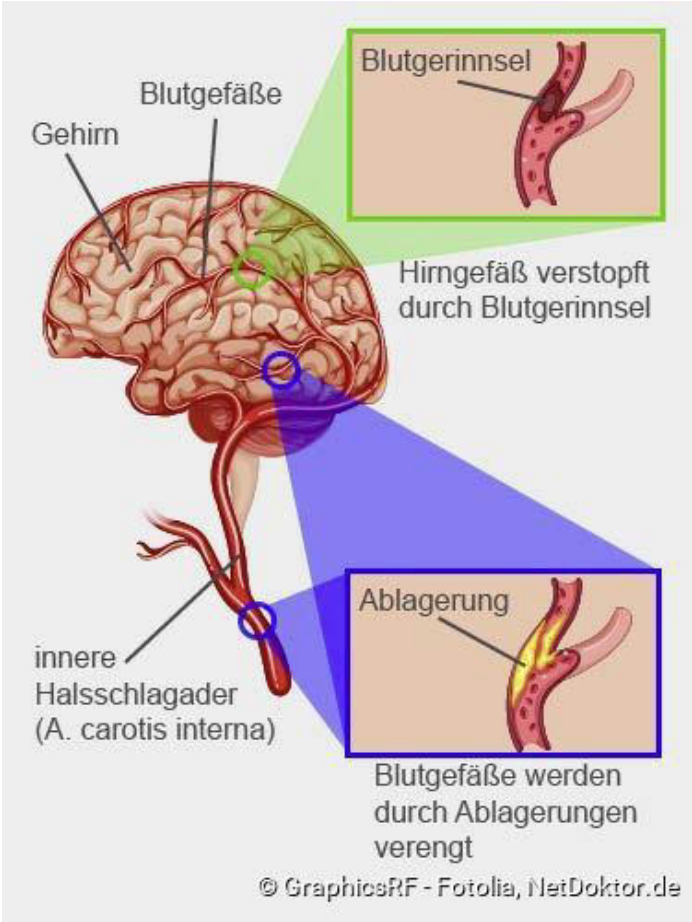
~ 85 %

https://www.doccheck.com/de/detail/photos/42268-ursachen-fuer-einen-schlaganfall

Ischämischer Schlaganfall

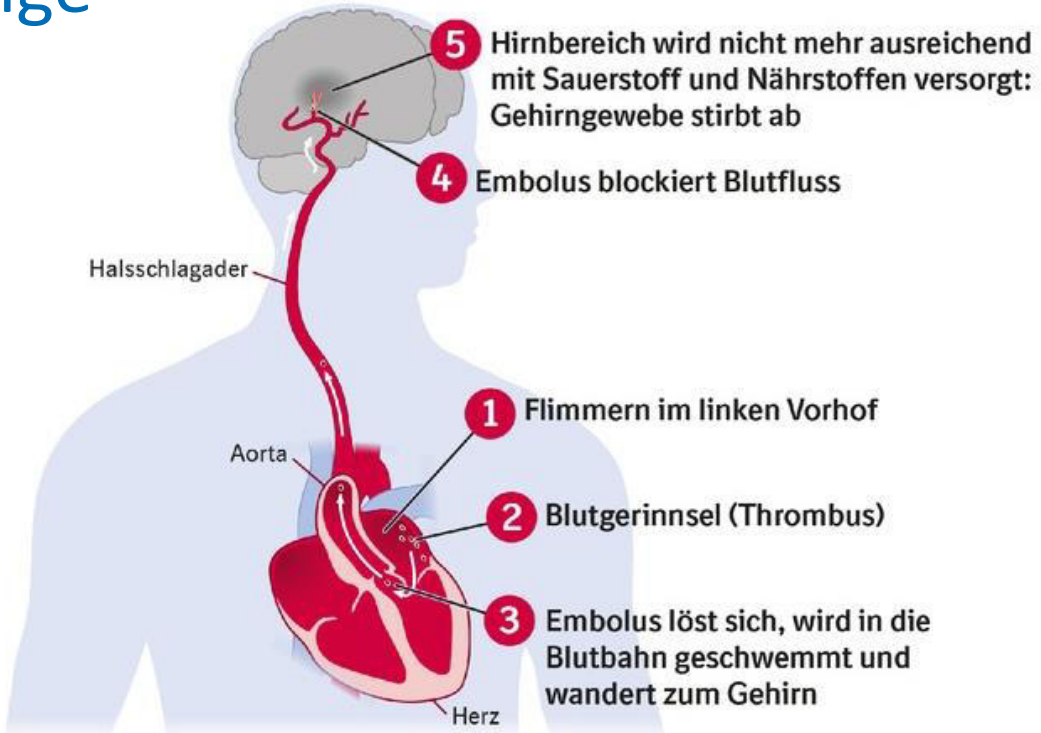
Häufigste Ursachen

- Vorhofflimmern (kardiale Embolie)
- Arterio-arterielle Embolien
- zerebrale Mikroangiopathie (Arteriolosklerose)



https://www.netdoktor.de/krankheiten/schlaganfall/

Schlaganfall infolge Vorhofflimmern

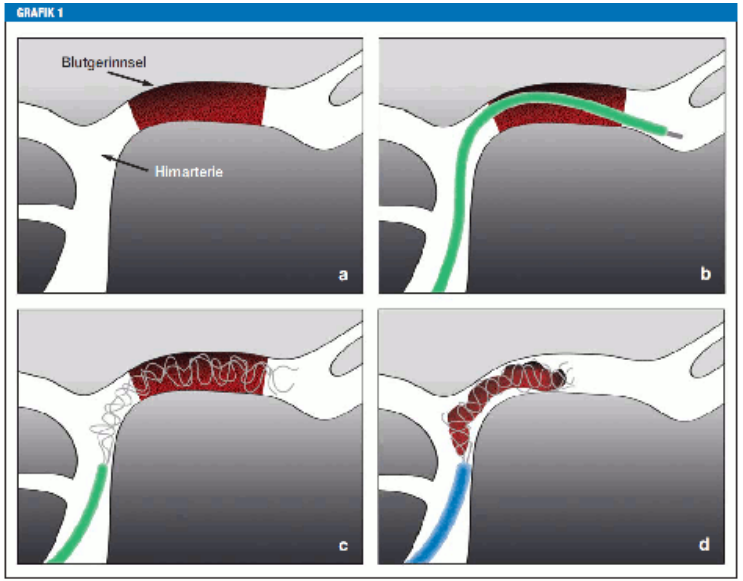


https://www.presseportal.de/pm/6631/2866587

Therapie Schlaganfall

- Akuttherapie
  - Lysetherapie
  - Mechanische Thrombektomie

- Sekundärprophylaxe je nach Genese
  - Vorhofflimmern → orale Antikoagulation
  - Arteriosklerose → u.a. Thrombozytenaggregationshemmung



https://www.aerzteblatt.de/callback/image.asp?id=71790

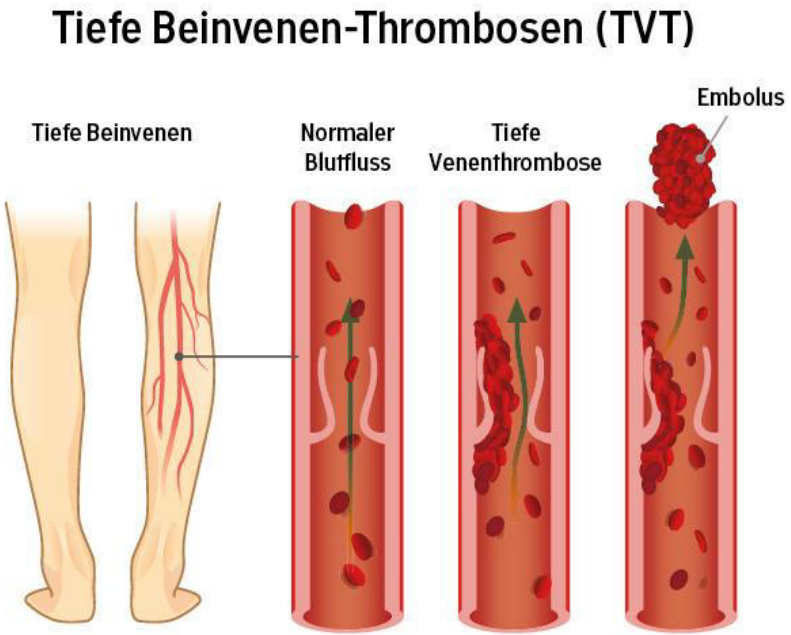
Venöse Thrombosen/Thromboembolien (VTE)

- Tiefe Venenthrombose (TVT)
- Lungenarterienembolie (LAE)

Tiefe Venenthrombose (TVT)

Virchow-Trias

- Stase: Verlangsamung der Blutströmungsgeschwindigkeit
- Verletzungen oder Entzündungsprozesse der Gefäßinnenwand
- Hyperkoagulabilität: erhöhte Gerinnungsbereitschaft



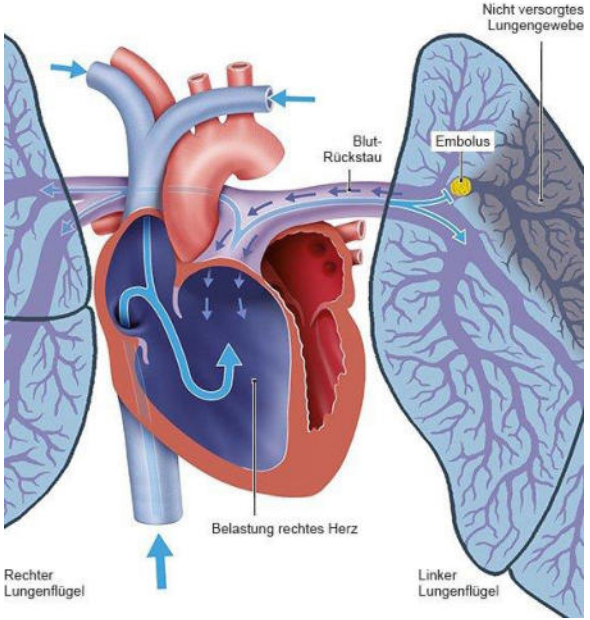
https://www.thrombose-im-griff.de/was-ist-eine-thrombose/arten-folgen

Tiefe Venenthrombose (TVT)

Lungenarterienembolie (LAE)

- Verschluss einer Lungenarterie
- meist durch ein aus dem tiefen Venensystem der Beine eingeschwemmtes Blutgerinnsel (Thromboembolie)

- potentiell lebensbedrohlich durch mögliches (Rechts-)Herzversagen



Lungenarterienembolie
Symptome

- Plötzlich einsetzende Atemnot
- Husten
- Schmerzen in der Brust
- Tachypnoe (> 20 Atemzüge/min)
- Zeichen einer TVT

VTE-Risiko bei hospitaliserten Patienten

Tabelle VI: Häufigkeiten tiefer Beinvenenthrombosen (Gesamtraten symptomatischer und asymptomatischer) in der operativen und konservativen Medizin ohne Prophylaxe (nach ACCP 2004 [8], ACCP 2008 [11])

Patientengruppe	Prävalenz von TVT
Innere Medizin	10 bis 20%
Allgemeinchirurgie	15 bis 40%
Große gynäkologische Eingriffe	15 bis 40%
Große urologische Eingriffe	15 bis 40%
Neurochirurgie	15 bis 40%
Schlaganfall	20 bis 50%
Hüft- oder Kniegelenkersatz	40 bis 60%
Hüftfrakturen	40 bis 60%
Multiples Trauma	40 bis 80%
Rückenmarkverletzung	60 bis 80%
Intensivmedizin	10 bis 80%

VTE-Risiko

- Individuelle Risikofaktoren

Risikofaktor	Relative Bedeutung
Frühere TVT/LE	hoch
Thrombophile Hämostasedefekte**	artspezifisch gering bis hoch
Maligne Erkrankung***	mittel bis hoch*
Höheres Lebensalter (über 60 J., Risikozunahme mit dem Alter)	mittel*
VTE bei Verwandten 1. Grades	mittel
Chronische Herzinsuffizienz, Z.n. Herzinfarkt***	mittel*
Übergewicht (BMI >30 kg/m2)	mittel*
Akute Infektionen/ entzündliche Erkrankungen mit Immobilisation***	mittel*
Therapie mit oder Blockade von Sexualhormonen (zur Kontrazeption, in der Postmenopause, zur Tumorbehandlung)	substanzspezifisch gering bis hoch
Schwangerschaft und Postpartalperiode	gering

https://register.awmf.org/assets/guidelines/003-001l_S3_VTE-Prophylaxe_2015-10-abgelaufen_01.pdf

VTE-Prophylaxe

- Individuelle Einschätzung des VTE-Risikos unter Berücksichtigung von
  - Art des Eingriffs bzw. zugrundeliegender Erkrankung
  - Patientenindividuellen Risikofaktoren
- Art und Umfang der VTE-Prophylaxe nach Einteilung in Risikogruppen und ggf. Kontraindikationen

VTE-Prophylaxe

- Maßnahmen zur VTE-Prophylaxe

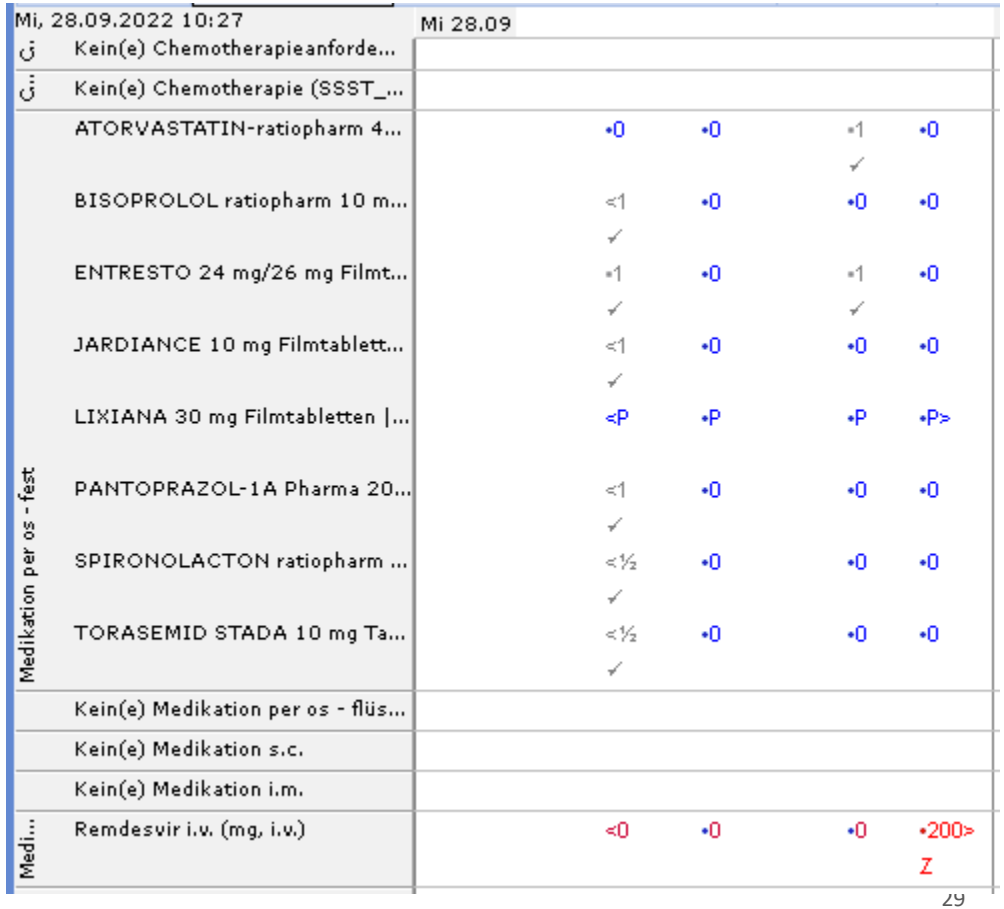
• Basismaßnahmen:	Frühmobilisation, Bewegungsübungen, Anleitung zu Eigenübungen
• Physikalische Maßnahmen:	Medizinische Thrombose-Prophylaxe-Strümpfe (MTPS), intermittierende pneumatische Kompression (IPK)
• Medikamentöse Maßnahmen:	prophylaktische Antikoagulation

VTE-Prophylaxe

- niedrigem VTE-Risiko: Basismaßnahmen
  + ggf. physikalische Maßnahmen
- mittleres oder hohes VTE-Risiko: Basismaßnahmen
  + medikamentöse VTE-Prophylaxe

Fallbeispiel

- 87 Jahre, m
- V.a. Schlaganfall
- VHF
- SARS-Cov19-Infektion



Mi, 28.09.2022 10:27		Mi 28.09			
Ci...	Kein(e) Chemotherapieanforde...				
Ci...	Kein(e) Chemotherapie (SSST_...				
Medikation per os - fest	ATORVASTATIN-ratiopharm 4...	•0	•0	•1 ✓	•0
	BISOPROLOL ratiopharm 10 m...	<1 ✓	•0	•0	•0
	ENTRESTO 24 mg/26 mg Filmt...	•1 ✓	•0	•1 ✓	•0
	JARDIANCE 10 mg Filmtablett...	<1 ✓	•0	•0	•0
	LIXIANA 30 mg Filmtabletten |...	<P	•P	•P	•P>
	PANTOPRAZOL-1A Pharma 20...	<1 ✓	•0	•0	•0
	SPIRONOLACTON ratiopharm ...	<½ ✓	•0	•0	•0
	TORASEMID STADA 10 mg Ta...	<½ ✓	•0	•0	•0
	Kein(e) Medikation per os - flüs...				
	Kein(e) Medikation s.c.				
	Kein(e) Medikation i.m.				
Medi...	Remdesvir i.v. (mg, i.v.)	<0	•0	•0	•200> Z

Therapie TVT/LAE

TVT/LAE

- **Therapeutische Antikoagulation!**
- je nach Situation
  - **NOAK**
  - **NMH**
  - UFH
  - VKA

TVT

+ ggf. Kompressionstherapie

LAE

+ ggf. Reperfusionsbehandlung

- Medikamentöse Thrombolyse
- Katheterintervention
- operative Embolektomie

Arzneimittel zur Beeinflussung der Gerinnung

Thrombozytenaggregationshemmer (TAH)

- Hemmung der Aktivierung und damit der Aggregation von Blutplättchen

Antikoagulantien

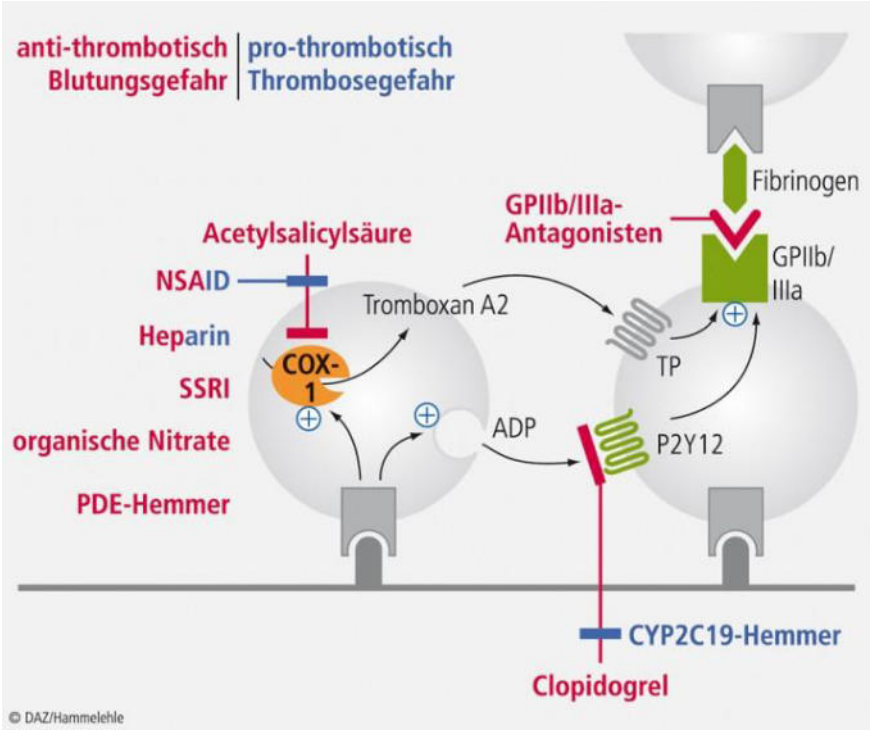
- Hemmung der Blutgerinnung durch Beeinflussung der plasmatischen Gerinnung (Beeinflussung der Gerinnungsfaktoren im Plasma)

Fibrinolytika

- i.d.R. Enzyme, die die physiologische Fibrinolyse einleiten → führen zur Auflösung von Thromben

Thrombozytenaggregationshemmer

- COX1-Hemmer
  - ASS
- ADP-Rezeptor-Antagonisten
  - Clopidogrel
  - Prasugrel
  - Ticagrelor
- GPIIb/IIIa-Antagonisten
  - Tirofiban
  - Eptifibatid



https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2010/daz-12-2010/mit-interaktionen-und-nebenwirkungen-richtig-umgehen

ASS

- Thrombozytenaggregationshemmer der Wahl!

- Kurze Plasma-HWZ, aber lange Wirkdauer (7-10 Tage)
- Standarddosierung 100 mg/d po
- Initialdosierung 500 mg iv beim ACS

☹ Gastrointestinale Blutungen, v.a. bei älteren Patienten

ASS
Indikationen

- Akutes Koronarsyndrom
- nach Stentimplantation
- Sekundärprophylaxe KHK
- Sekundärprophylaxe Schlaganfall
- Symptomatische paVK

Clopidogrel (Plavix)

- lange Wirkdauer

- Standarddosierung: 75 mg/d
- Initialdosierung: 300 mg bzw. 600 mg beim ACS

☹ Prodrug – Umwandlung in aktiev Form in der Leber (CYP2C19)

☹ Bis zu 30% Non-Responder

☹ Wechselwirkung mit CYP2C19-Hemmern (u.a. Omeprazol, Esomeprazol)

Clopidogrel
Bedeutung

- In Monotherapie als Alternative bei ASS-Unverträglichkeit

- in Kombination mit ASS
  - nach elektiver Stent-Implantation bei stabiler KHK
  - nach nicht-kardialen Stents (pAVK)
  - Rezidivprophylaxe nach bestimmten Schlaganfällen

Prasugrel (Efient)

☺ Schnellere und stärkere Wirkung als Clopidogrel

☺ keine Interaktionen mit PPI, keine Non-Responder

☹ mehr Blutungen als unter Clopidogrel

- Standarddosierung 10 mg/d (Initialdosierung: 1 x 60 mg)
- Indikation: in Kombination nach ACS mit perkutaner Koronarintervention für 12 Monate

Ticagrelor (Brilique)

☺ Kurze HWZ

☺ Kein Prodrug

☺ Signifikant reduzierte Mortalität beim ACS gegenüber Clopidogrel

☹ Interaktionen beachten (Cave bei starken CYP3A4 Inhibitoren)

- Indikation: in Kombination mit ASS bei ACS für 12 Monate
- Erhaltungsdosierung: 2 x 90 mg/d (Initialdiosierung: 1 x 180 mg)
- Verlängerte Therapie: 2 x 60 mg/d nach 12 Monaten

Cangrelor (Kengrexal)

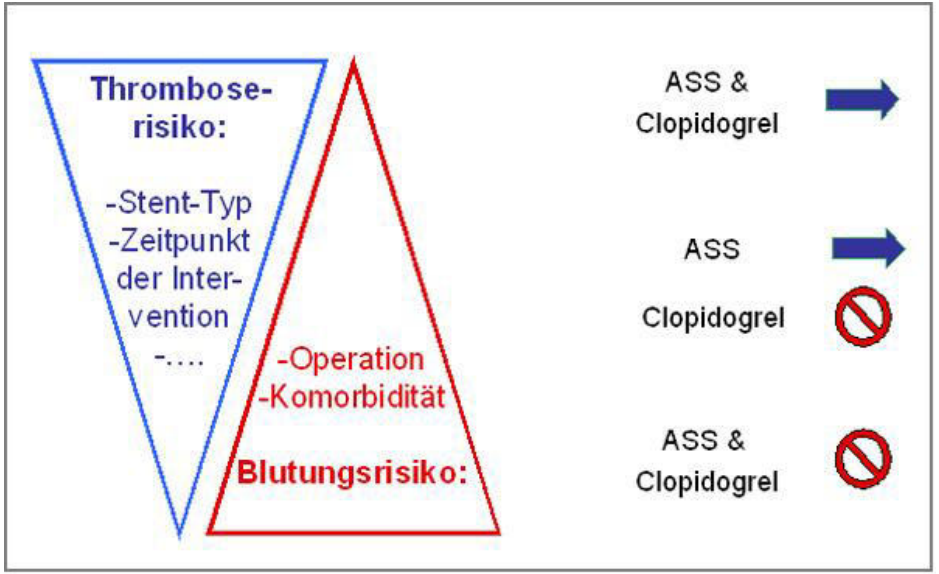
- reversibler ADP-Rezeptor-Antagonist
- Kurze Wirkdauer, Gabe als Dauerinfusion nötig
- i.v. Gabe beim ACS, wenn p.o. Gabe nicht möglich

https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2015/cangrelorkengrexalr792015/

Thrombozytenaggregationshemmer perioperatives Management

- Präoperatives Pausieren je nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung

  - ASS i.d.R. nicht absetzen
  - Clopidogrel 5 Tage vor OP
  - Prasugrel 7 Tage vor OP
  - Ticagrelor 5 Tage vor OP



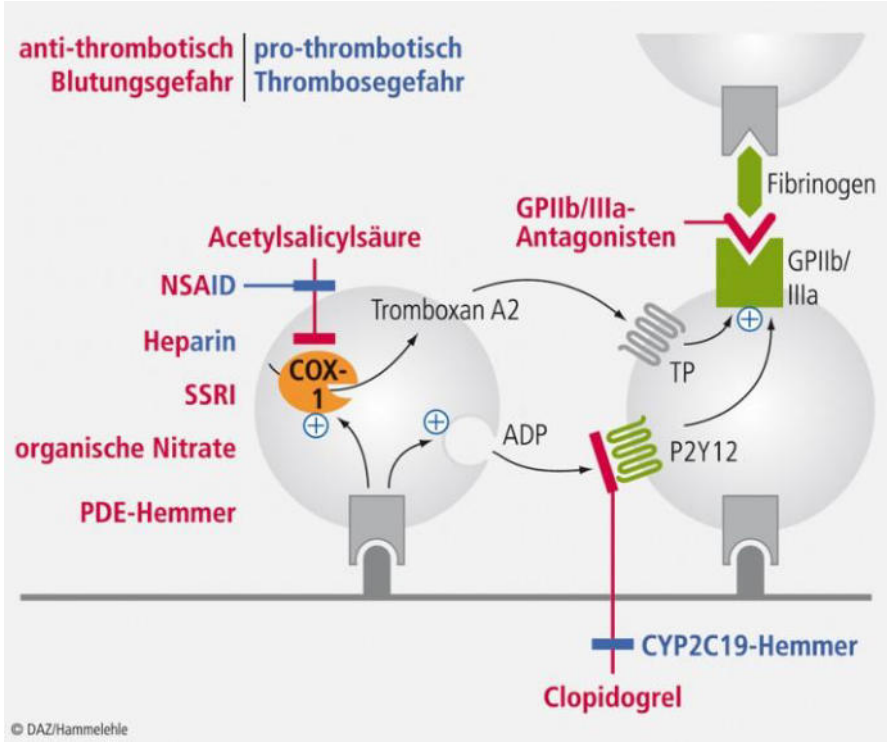
https://www.bdc.de/perioperatives-management-von-patienten-mit-thrombozytenaggregationshemmung-bei-koronarstents/

GPIIb/IIIa Inhibitoren

- Abciximab (ReoPro)
- Tirofiban (Aggrastat)
- Eptifibatid (Integrilin)

☺ Stärkste Thrombozytenaggregationshemmer

☹ Hohe Gefahr von Blutungskomplikationen



GPIIb/IIIa Inhibitoren

- kurze HWZ, Gabe via Dauerinfusion

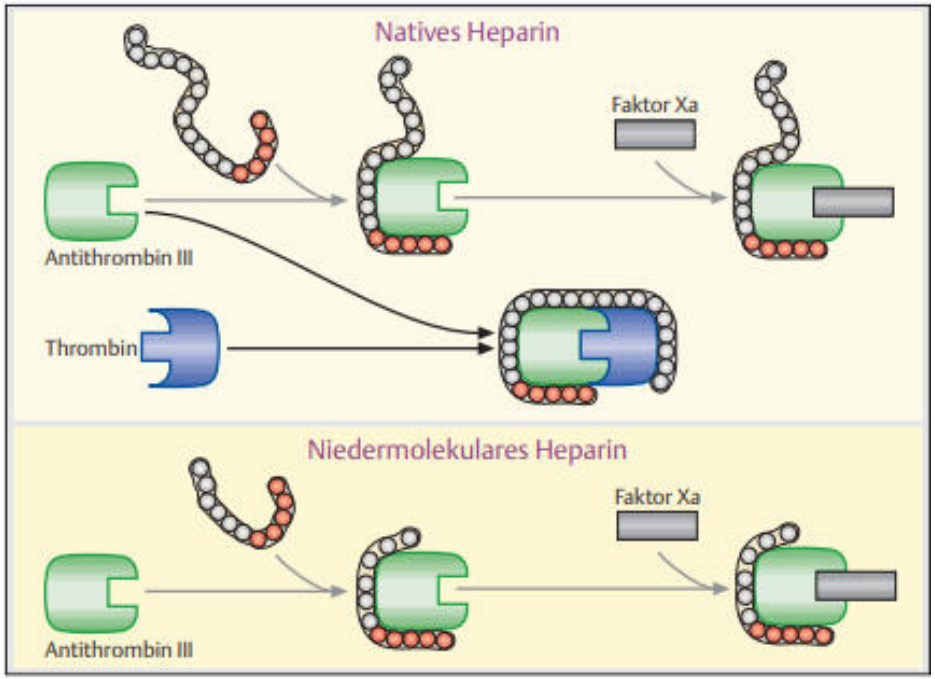
- Indikation
  - Stentimplantation beim akuten Koronarsyndrom Kombination mit ASS + UFH, routinemäßiger Einsatz nicht mehr empfohlen

Antikoagulantien

- Heparine
  - Unfraktioniertes Heparin (UFH)
  - Niedermolekulares Heparin (NMH)
- Vitamin K-Antagonisten (VKA)
- Neue orale Antikoagulantien (NOAK)

Heparin

- Parenterale Gabe (i.v. oder s.c.)
- Nicht plazenta- und muttermilchgängig : Antikoagulans der Wahl in Schwangerschaft und Stillzeit



Unfraktioniertes Heparin

☺ Vollständig antagonisierbar (Antidot: Protamin)

☺ Anwendbar bei Niereninsuffizienz

☹ UAW

- Blutungen
- allergische Reaktionen
- Heparin-induzierte Thrombopenie (HIT)

Unfraktioniertes Heparin (UFH)

i.v. Gabe über Perfusor

- Gut steuerbar (kurze HWZ), Monitoring über aPTT
- Indikation: therapeutische Antikoagulation bei thromboembolischen Erkrankungen, Bedeutung v.a. bei Niereninsuffizienz, hohem Blutungsrisiko
- Antikoagulation bei extrakorporalen Kreisläufen (Dialyse, ECMO)

s.c. Gabe

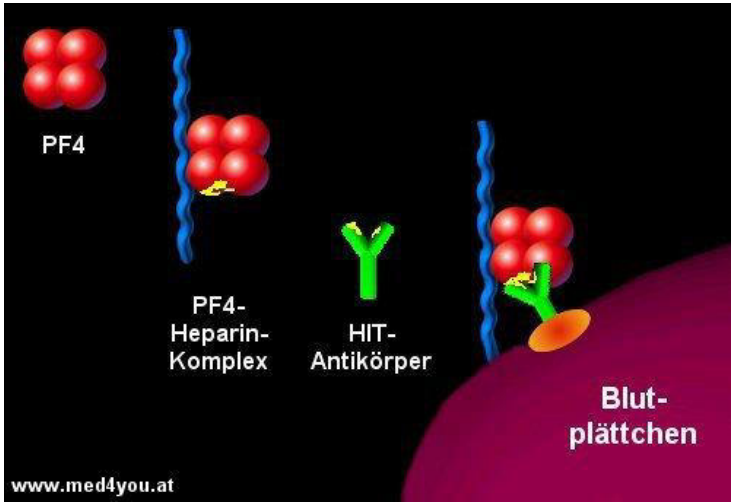
- Thromboseprophylaxe bei operativen und nicht-operativen Patienten
- Feste Dosierung 2-3 x 5000 I.E. oder 2 x 7500 I.E./d

Exkurs
Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT II)

- Seltene Komplikation bei der Behandlung mit Heparin (v.a. UFH)
- Verminderung der Thrombozytenzahl bei gleichzeitig paradoxer Thromboseneigung

- **HIT Typ II (immunologisch) potenziell lebensbedrohlich**

  → keine Gabe von UFH oder NMH!!!



https://www.med4you.at/laborbefunde/lbef2/lbef_hit_antikoerper.htm

Exkurs
Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT II)

- Alternative Antikoagulation bei HIT II
  - Argatroban (Argatra)
  - Danaparoid-Na (Orgaran)
  - Fondaparinux (Arixtra)
  - NOAK

Niedermolekulare Heparine (NMH)

- Indikationen
  - Mittel der Wahl zur postoperativen Thromboseprophylaxe
  - Thromboseprophylaxe bei internistischen Patienten
  - Therapie der TVT, LAE
  - ACS (Enoxaparin)

- Präparatespezifische Zulassung beachten!

Niedermolekulare Heparine (NMH)

Vorteile ggü. UFH

- Konstante Bioverfügbarkeit
- Fixe (oft) KG-adaptierte Dosierung
- Längere HWZ - Gabe 1-2x täglich
- Im Regelfall kein Monitoring nötig
- HIT II viel seltener

Nachteile ggü. UFH

- Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz (präparatespezifisch)
- Durch Protamin nur partiell antagonisierbar

Fondaparinux (Arixtra)

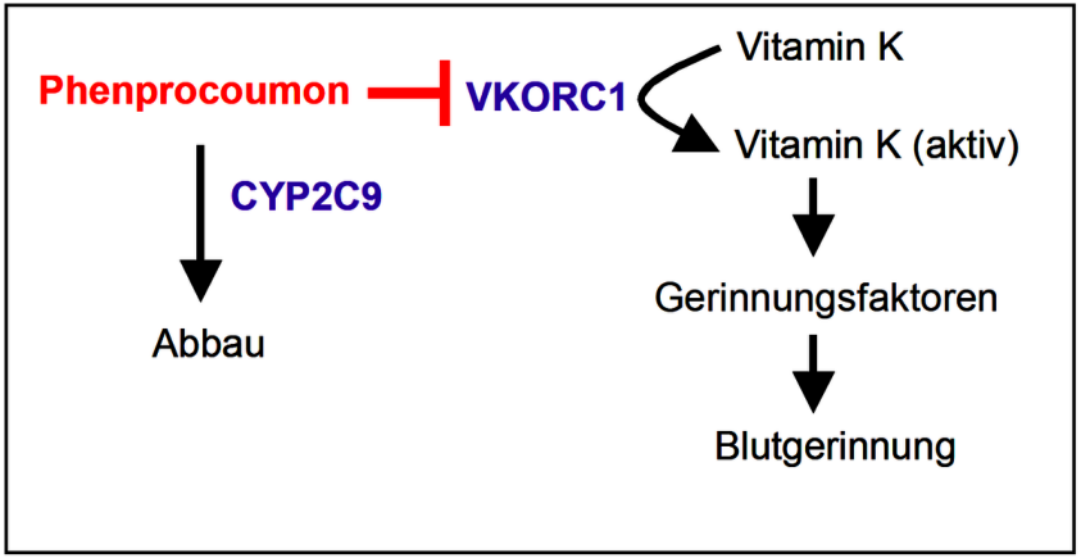
☺ Verursacht nur in Einzelfällen HIT II

☹ Kein Antidot verfügbar
☹ Cave: renale Elimination

- Indikation:
  - VTE-Pophylaxe und -therapie
  - ACS

Vitamin K-Antagonisten (VKA)

- Warfarin (Coumadin), Phenprocoumon (Falithrom, Marcumar)
- Hemmung der Synthese Vitamin K- abhängiger Gerinnungsfaktoren (II, VII,IX,X)



https://www.imd-berlin.de/fachinformationen/diagnostikinformationen/antikoagulation-blutungskomplikations-oder-infarktrisiko

Vitamin K-Antagonisten

- ☹ Verzögerter Wirkeintritt nach 48-72 h
- ☹ Lange HWZ (Phenprocoumon >> Warfarin) → Normalisierung der Gerinnung nach Absetzen dauert Tage
- ☹ viele Interaktionen durch hepatische Metabolisierung (v.a. CYP2C19)
- ☹ Nahrungsmittelinteraktionen (Vitamin K haltige Nahrungsmittel)
- ☹ teratogen >> kontraindiziert in Schwangerschaft/Stillzeit

Vitamin K-Antagonisten

- Bedeutung
  - Prophylaxe von Klappenthrombosen nach mechanischem Herzklappenersatz
  - nicht mehr zur Neueinstellung zur Schlaganfallprophylaxe bei VHF

WICHTIG:	Monitoring über INR Ziel-INR ist indikationsabhängig Ziel-INR muss bekannt und dokumentiert sein!

Vitamin K-Antagonisten

Ziel-INR: _____

Datum	INR Wert	Quick Wert %	Verordnung Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So	Bemerkungen

Hinweise für den Patienten:

Sie haben vom Arzt Ihres Vertrauens Marcumar® bzw. Falithrom® verordnet bekommen. Marcumar® bzw. Falithrom® setzt die Gerinnungsfähigkeit des Blutes herab, deshalb erfordert die Einnahme dieses Medikamentes Ihre absolut zuverlässige Mitarbeit. Bitte beachten Sie in Ihrem eigenen Interesse die folgenden Hinweise sorgfältig:

1. Legen Sie diesen Ausweis bei **jedem** ärztlichen oder zahnärztlichen Besuch dem behandelnden Arzt vor.
2. Nehmen Sie die in diesem Ausweis angegebene Anzahl Marcumar®- bzw.Falithrom®-Tabletten immer auf einmal zur selben Uhrzeit ein.
3. Nehmen Sie während der Behandlung mit Marcumar® bzw. Falithrom® **keine** anderen Arzneimittel ein, wenn sie nicht von Ihrem Arzt verordnet wurden.
4. Informieren Sie bei Blutungen (blutiger Urin, Nasenbluten, starker Bluterguss), bei Ausbleiben der Monatsblutung und bei fieberhaften Erkrankungen **sofort** den behandelnden Arzt.
5. In der Schwangerschaft und Stillzeit darf Marcumar® bzw. Falithrom® nicht eingenommen werden.

Wenn Sie einmal vergessen sollten, Marcumar® bzw. Falithrom® einzunehmen, dürfen Sie auf keinen Fall zur nächsten Einnahmezeit die vorgeschriebene Anzahl Tabletten überschreiten, da eine Dosissteigerung die Blutungsgefahr erhöht.

☐ MARCUMAR®
☐ FALITHROM® } (=Phenprocoumon) – **AUSWEIS**

Name	Vorname	geb. am
Wohnung		Telefon
Blutgruppe	Diagnose	

Diesen Ausweis sollte der Patient stets bei sich tragen.

Anschrift des behandelnden Arztes	Anschrift der Klinik

Bestell-Nr. So 13 Copyright Verdruck Leitverlag GmbH Berlin, Halbrücker Str. 31b, 06599 Freiberg, Tel. 03731/303-0

Vitamin K-Antagonisten

- Nebenwirkungen:
  - Blutungen (besonders gefährlich: Hirnblutung!)
  - Cumarinnekrosen (Nekrosen im subkutanen Fettgewebe, häufig an Tag 3-5 nach Therapiebeginn)
  - reversibler Haarausfall

Blutungen unter VKA-Antagonisten

- Lebensbedrohliche Blutung
  - Frischplasma
  - PPSB (Prothrombinkomplex)
  - Vitamin K iv
  - VKA absetzen

- Leichte Blutungen
  - VKA absetzen
  - ggf. Vitamin K po

VKA
Perioperatives Management

- VKA werden i.d.R. präoperativ pausiert

Abb. 1: Beim Bridging müssen Thromboembolierisiko und Blutungsrisiko gegeneinander abgewogen werden.

Deutscher Apotheker Verlag

Der Allgemeinarzt, 2010; 32 (20) Seite 36-38

Bridging

- Beginn alternativer Antikoagulation bei Unterschreiten der Ziel-INR

- Je nach Indikation mit
  - NMH s.c.
  - UFH i.v.

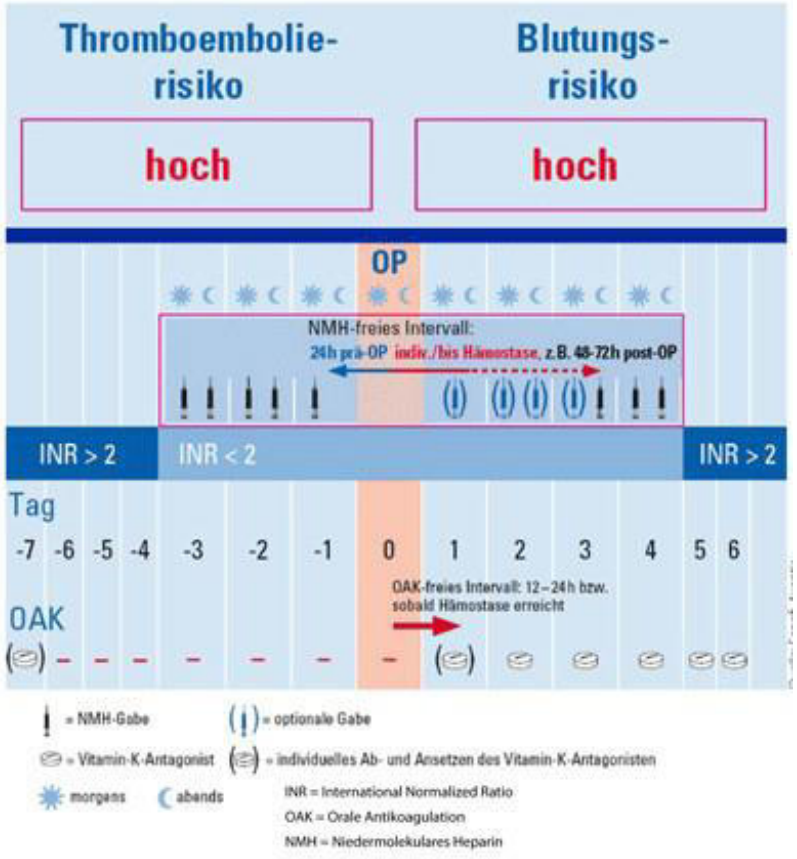


Abb. 2: Beispiel für ein Bridging-Schema.

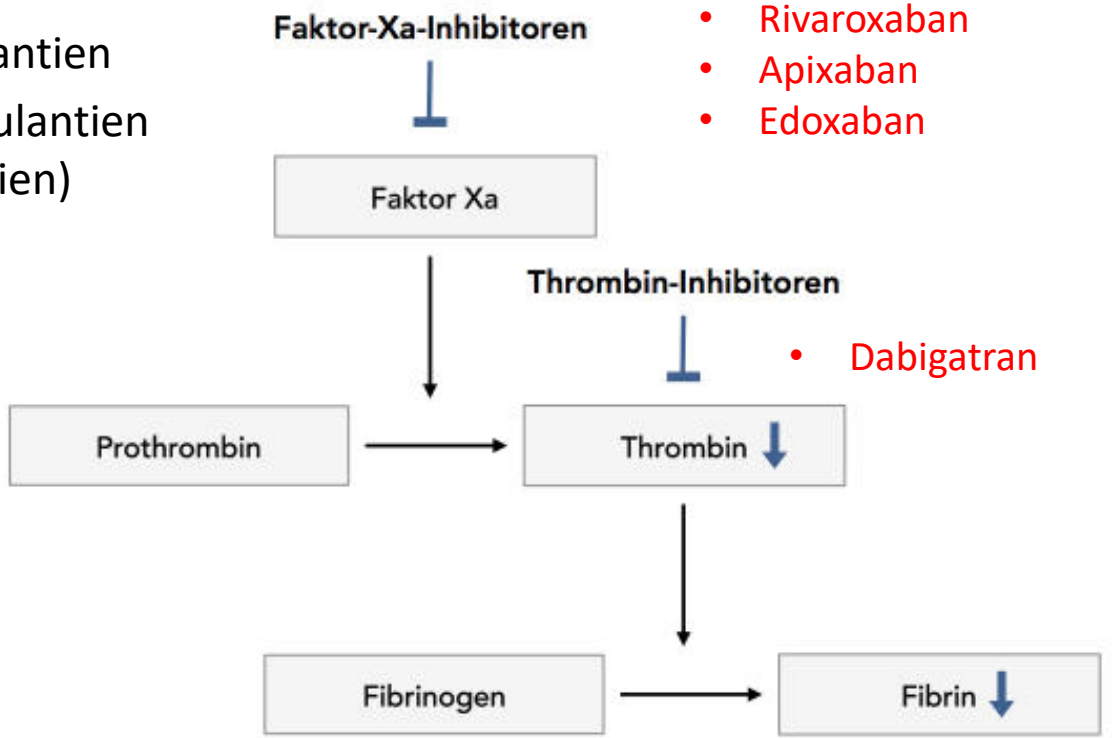
Deutscher Apotheker Verlag

Der Allgemeinarzt, 2010; 32 (20) Seite 36-38

NOAK

- NOAK = neue orale Antikoagulantien
- DOAK = direkte orale Antikoagulantien
  (VKA = indirekte Antikoagulantien)

- Direkte + selektive Hemmung bestimmter Gerinnungsfaktoren



- Rivaroxaban
- Apixaban
- Edoxaban

- Dabigatran

Vorteile NOAK vs. VKA

- ☺ Fixe Dosierung nach Indikation, Alter, Gewicht, Nierenfunktion
- ☺ kurze HWZ und Wirkdauer im Vergleich zu VKA
- ☺ Kein routinemäßiges Gerinnungsmonitoring nötig
- ☺ i.d.R. kein perioperatives Bridging nötig

- ☺ Weniger Interaktionen, aber dennoch vorhanden
  - z.B. mit Makroliden, Azolantimykotika, Rifampicin, Phenytoin

Nachteile NOAK vs. VKA

- ☹ Standard-Gerinnungstests (Quick, INR, PTT) sind nicht für die Beurteilung der therapeutischen Gerinnungshemmung geeignet
- ☹ In bestimmten Indikationen weniger wirksam als VKA (z.B. nach mechanischem Herzklappenersatz)

NOAK
Indikationen

- **Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern**
  - Mindestens gleich effektiv wie VKA bei weniger schweren Blutungen (v.a. Hirnblutungen!)
  - Keine Überlegenheit eines bestimmten NOAK nachgewiesen

- Thromboseprophylaxe nach Hüft- bzw. Knie-TEP

- Therapie und Rezidivprophylaxe der TVT/LAE

Arbeitshilfe Medikationsmanagement: Dosierung direkter oraler Antikoagulantien

Indikation	Arzneimittel	Standard	Hinweise	Alter	Körpergewicht	Nierenfunktionsstörung		
						GFR 30-50 ml/min	GFR 15-29 ml/min	GFR < 15 ml/min
Prophylaxe von Schlaganfall und systemischen Embolien bei **nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nv VHF)**	**Edoxaban (Lixiana®[3])**	**1 x 60 mg**	**1 x 30 mg** bei glz. Therapie mit **Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol**; Behandlungsdauer: Langzeittherapie[1]	keine Anpassung	**≤ 60 kg: 1 x 30 mg**	**1 x 30 mg**		**Anwendung nicht empfohlen**
	Apixaban (Eliquis®)	**2 x 5 mg**	**2 x 2,5 mg** bei Vorliegen von **mind. 2 Kriterien**: Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg oder Serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl (133 µmol/l); Behandlungsdauer: Langzeittherapie[1]	**≥ 80 Jahre: ggf. 2 x 2,5 mg** (vgl. Hinweise)	**≤ 60 kg: ggf. 2 x 2,5 mg** (vgl. Hinweise)	**ggf. 2 x 2,5 mg** (vgl. Hinweise)	**2 x 2,5 mg**	**Anwendung nicht empfohlen**
	Rivaroxaban (Xarelto®[4])	**1 x 20 mg**	Langzeittherapie[1]; **1 x 15 mg** + P2Y12-Hemmer (z. B. Clopidogrel) bei perkutaner Koronarintervention (PCI) mit Stenteinsatz für max. 12 Monate	keine Anpassung	keine Anpassung	**1 x 15 mg** (bei PCI mit Stent max. 12 Monate 1 x 10 mg + P2Y12-Hemmer)		**Anwendung nicht empfohlen**
	Dabigatran (Pradaxa®[5])	**2 x 150 mg**	kontraindiziert bei systemischer Ketoconazol-, Ciclosporin-, Intraconazol- bzw. Dronedaron-Therapie 2 x 110 mg bei glz. Behandlung mit **Verapamil**, ggf. bei Gastritis, Ösophagitis, gastroösophagealem Reflux oder erhöhtem Blutungsrisiko[2]; Behandlungsdauer: Langzeittherapie[1]	**≥ 80 Jahre (ggf.≥ 75 Jahre[2]): 2 x 110 mg**	**< 50 kg engmaschige Überwachung**	**ggf. 2 x 110 mg[2]**	**Anwendung kontraindiziert**	
Therapie von **tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE)** sowie Prophylaxe von rezidivierenden tiefen Venen-thrombosen und Lungenembolien	**Edoxaban (Lixiana®[3])**	**1 x 60 mg**	zuvor Gabe eines parenteralen Antikoagulans über mind. 5 Tage; Behandlungsdauer: mind. 3 Monate[1] **1 x 30 mg** bei glz. Behandlung mit **Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol**	keine Anpassung	**≤ 60 kg: 1 x 30 mg**	**1 x 30 mg**		**Anwendung nicht empfohlen**
	Apixaban (Eliquis®)	**2 x 10 mg**	Behandlungstag 1 bis 7	keine Anpassung	keine Anpassung	keine Anpassung	mit Vorsicht anwenden	**Anwendung nicht empfohlen**
		2 x 5 mg	ab Behandlungstag 8 (mind. 3 Monate[1])					
		2 x 2,5 mg	ggf. ab 7. Behandlungsmonat[1]					
	Rivaroxaban (Xarelto®[4])	**2 x 15 mg**	Behandlungstag 1 bis 21	keine Anpassung	keine Anpassung	keine Anpassung		**Anwendung nicht empfohlen**
		1 x 20 mg	ab Behandlungstag 22 (mind. 3 Monate[1])			**ggf. 1 x 15 mg[2]**		
		1 x 10 mg	ggf. ab 7. Behandlungsmonat[2], bei hohem Risiko weiterhin 1 x 20 mg			keine Anpassung		
	Dabigatran (Pradaxa®)	**2 x 150 mg**	Behandlungsdauer mind. 3 Monate[1] kontraindiziert bei systemischer Ketoconazol-, Ciclosporin-, Intraconazol- bzw. Dronedaron-Therapie **2 x 110 mg** bei glz. Behandlung mit **Verapamil**, ggf. bei Gastritis, Ösophagitis, gastroösopha-gealem Reflux oder erhöhtem Blutungsrisiko[2]	**≥ 80 Jahre (ggf.≥ 75 Jahre[2]): 2 x 110 mg**	**< 50 kg engmaschige Überwachung**	**ggf. 2 x 110 mg[2]**	**Anwendung kontraindiziert**	
Prophylaxe venöser Thromboembolien nach **Hüft- und Kniegelenksersatz-operationen**	**Apixaban (Eliquis®)**	**2 x 2,5 mg**	Dauer nach Hüft-OP: 32 bis 38 Tage, Dauer nach Knie-OP: 10 bis 14 Tage	keine Anpassung	keine Anpassung	keine Anpassung	mit Vorsicht anwenden	**Anwendung nicht empfohlen**
	Rivaroxaban (Xarelto®[4])	**1 x 10 mg**	Dauer nach großer Hüft-OP: 5 Wochen, Dauer nach großer Knie-OP: 2 Wochen	keine Anpassung	keine Anpassung	keine Anpassung	mit Vorsicht anwenden	**Anwendung nicht empfohlen**
	Dabigatran (Pradaxa®)	**1 x 220 mg** (OP-Tag: 1 x 110 mg)	Dauer nach Hüft-OP: 28 bis 35 Tage, Dauer nach Knie-OP: 10 Tage kontraindiziert bei systemischer Ketoconazol-, Ciclosporin-, Intraconazol- bzw. Dronedaron-Therapie **1 x 150 mg** bei gleichzeitiger Behandlung mit **Amiodaron, Chinidin oder Verapamil**	**> 75 Jahre: 1 x 150 mg**	**< 50 kg oder > 110 kg engmaschige Überwachung**	**1 x 150 mg (bei glz. Therapie mit Verapamil ggf. 1 x 75 mg[2])**	**Anwendung kontraindiziert**	

[1] Die Festlegung der Therapiedauer erfolgt individuell nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens der Behandlung gegenüber dem Blutungsrisiko.

[2] Nutzen-Risiko-Abwägung

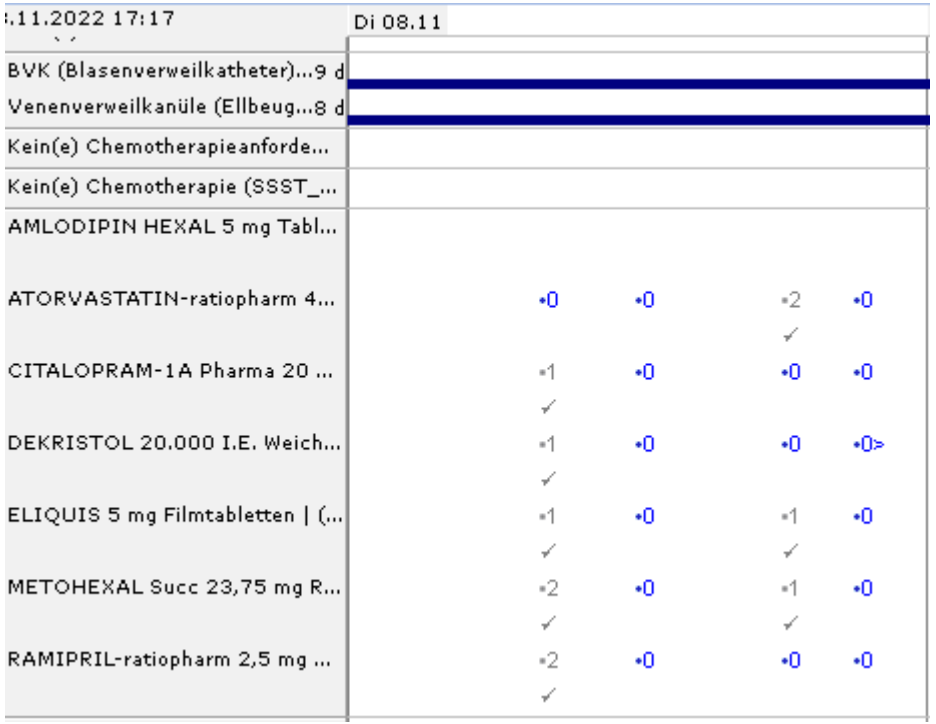
[3] Edoxaban (Lixiana®) 1 x 15 mg ist nur während einer Umstellung von Lixiana® 30 mg auf Vitamin-K-Antagonisten (VKA) bei gleichzeitiger Gabe eines VKA indiziert.

[4] Rivaroxaban (Xarelto®) 2 x 2,5 mg plus ASS allein oder zu ASS plus Clopidogrel oder Ticlopidin ist indiziert zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach einem akuten Koronarsyndrom mit erhöhten kardialen Biomarkern.
Rivaroxaban (Xarelto®) 2 x 2,5 mg plus ASS allein ist indiziert zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und/oder peripherer arterieller Verschlusserkrankung.

Quellen: Fachinformationen der einzelnen Präparate

Fallbeispiel

- Pat., w, 83 Jahre
- Schlaganfall, kardioembolisch bei pers. VHF ohne OAK
- KG 67 kg
- Kreatinin 146 µmol/l
- eGFR 29 ml/min/m^2



Dabigatran (Pradaxa)

☹ Keine Gabe über Magensonde möglich!

☹ hohe renale Elimination → kontraindiziert bei GFR < 30 ml/min

☹ Interaktionen mit u.a. Verapamil, Amiodaron, Clarithromycin, Rifampicin, Johanniskraut

☺ Spezifisches Antidot Idarucizumab verfügbar

Rivaroxaban (Xarelto)

- Einnahme mit eine Mahlzeit ab Dosis > 10 mg
- CAVE Interaktionen beachten (v.a. CYP3A4)
- Zusätzliche Indikation:
  - Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit KHK oder symptomatischer pAVK und einem hohen Risiko für ischämische Ereignisse
  - Dosierung 2 x 2.5 mg/d in Kombination mit ASS

Apixaban (Eliquis)

☹ höchste hepatische Metabolisierungsrate aller NOAK, CAVE Interaktionen beachten (v.a. CYP3A4)

☺ Einsatz bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz, off-label bei Dialyse

☺ geringes gastrointestinales Blutungsrisiko

Edoxaban (Lixiana)

☺ 1 x tägliche Gabe

☺ Wahrscheinlich am günstigsten bezüglich Interaktionen

☹ Keine Zulassung zur VTE-Prophylaxe nach Hüft-/Knie-TEP

NOAK
perioperatives Management

- Präoperative Pause abhängig von
  - Art der OP
  - Präparat
  - Nierenfunktion

- Kein routinemäßiges Bridging mit UFH/NMH!

Letzte Einnahme der DOAK-Therapie vor einem Eingriff *

Nierenfunktion und Blutungsrisiko	Pradaxa®		Eliquis® – Lixiana® – Xarelto®	
Risikokategorie I	Kein relevantes Blutungsrisiko bzw. lokale Hämostase unkompliziert möglich			
Unabhängig von CrCl	OP unter Talspiegel: 12–24 h nach letzter Einnahme			
Risikokategorie II–III	**Niedriges OP-Risiko**	**Hohes OP-Risiko**	**Niedriges OP-Risiko**	**Hohes OP-Risiko**
Normal: CrCl ≥ 80 ml/min	≥ 24 h vorher	≥ 48 h vorher	≥ 24 h vorher	≥ 48 h vorher
Leicht reduziert: CrCl 50–79 ml/min	≥ 36 h vorher	≥ 72 h vorher	≥ 24 h vorher	≥ 48 h vorher
Eingeschränkt: CrCl 30–50 ml/min	≥ 48 h vorher	≥ 96 h vorher	≥ 24 h vorher	≥ 48 h vorher
Hochgradig eingeschränkt: CrCl 15–30 ml/min	Nicht angezeigt	Nicht angezeigt	≥ 36 h vorher	≥ 48 h vorher
CrCl unter 15 ml/min	Nicht angezeigt			

Blutung unter NOAK

- NOAK absetzen
- Schwere, lebensbedrohliche Blutung: spezifische Antidota verwenden
  - Dabigatran: Idarucizumab
  - Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban: Andexanet alfa
- Bei Nichtverfügbarkeit spezifischer Antidota: PPSB

Idarucizumab (Praxbind)

- Monoklonaler Antikörper
- Anwendungsfertige Lösung
- Einfache Anwendung
- kein Rebound

- Kosten: ca. 2500 €/Packung
- NUB

https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2016/idarucizumabpraxbindr132016/

Andexanet alfa (Ondexxya)

- Antidot gegen Faktor Xa-Hemmer (Zulassung nur für Apixaban, Rivaroxaban)
- 2 Dosierungsregime je nach Dosierung und Einnahmezeitpunkt
- Komplizierte Anwendung
- Rebound nach Infusionsende möglich

- Hohe Kosten
  - niedrige Dosierung ~ 9000€
  - hohe Dosierung ~ 17000€
- NUB

Blutungsrisiko Kombinationstherapien

- Erhöhtes Blutungsrisiko bei Kombination verschiedener gerinnungshemmender Substanzen
- Individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung!
- Kombinationstherapien so kurz wie möglich!

Kombinationstherapien

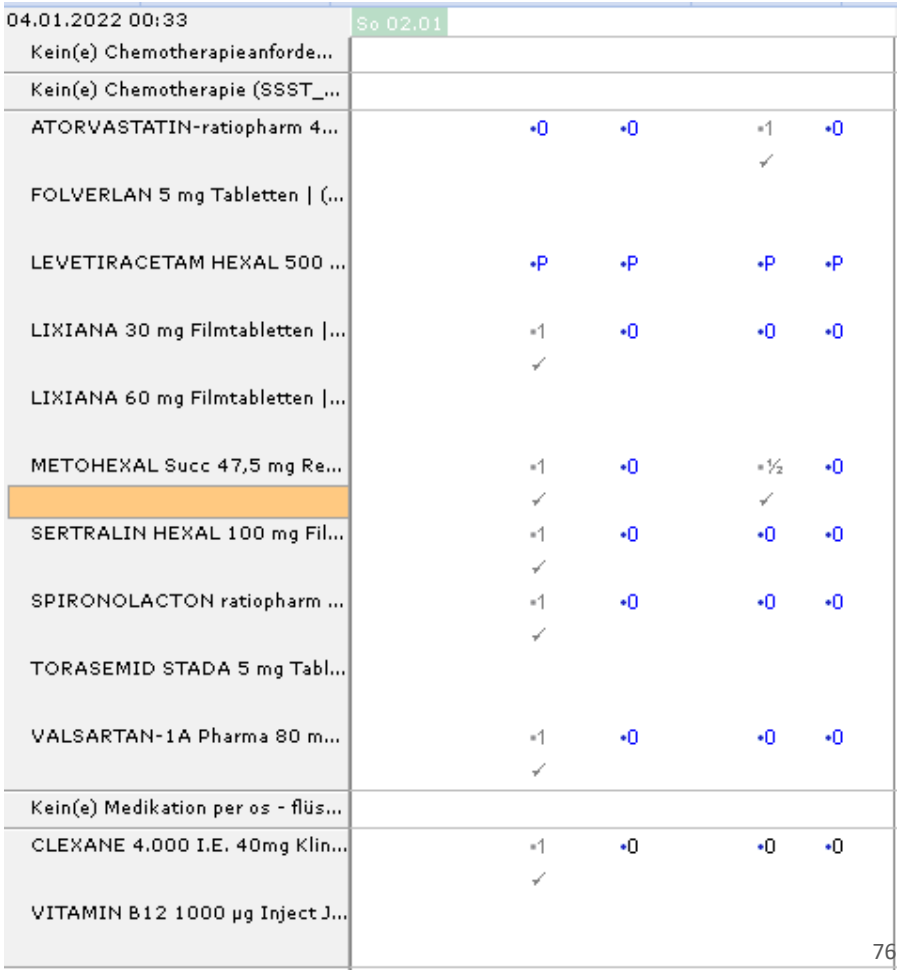
- Duale TAH: Kombination ASS + ADP-Rezeptor-Antagonist
  - z.B ACS, kardiale Stentimplantation
  - Dauer der dualen TAH abhängig von Indikation

- Kombination Antikoagulation + TAH
  - z.B ACS + VHF, kardiale Stentimplantation + VHF

- Triple-Therapie (Antikoagulation + dTAH) nur in Ausnahmesituationen

Fallbeispiel

- Pat., w, 85 Jahre
- KG 55 kg, eGFR ~ 70 ml/min
- Mediainfarkt bei ED VHF



Gastrointestinale Blutungen

- GIB-auslösende Medikamente
  - NSAIDs inkl. ASS
  - sonstige TAH
  - Antikoagulantien
  - Glucocorticoide
  - SSRI (z.B. Sertralin, Citalopram)

- Kombinationstherapien erhöhen das Blutungsrisiko deutlich!
- GIB-Prävention durch Protonenpumpen-Hemmer möglich

Gastrointestinale Blutungen

Tab. 2 Komedikation mit Protonenpumpeninhibitoren bei Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika und gerinnungsaktiven Substanzen. (Modifiziert nach [16])

Medikation	Klinische Konstellation	PPI-Komedikation
tNSAR	Beginn einer Dauertherapie; ≥1 Risikofaktor	*Sollte*
tNSAR	Plus ASS oder Thrombozytenaggregationshemmer oder DOAK oder VKA	*Soll*
ASS/DOAK/VKA	Monotherapie plus ≥1 Risikofaktor	Kann
Kombination…	… von 2 gerinnungsaktiven Substanzen	*Soll*
Selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer	Plus tNSAR	Kann

ASS Acetylsalicylsäure; *DOAK* direkte orale Antikoagulanzien; *PPI* Protonenpumpeninhibitoren; *tNSAR* traditionelle nichtsteroidale Antirheumatika; *VKA* Vitamin-K-Antagonisten

Tab. 3 Risikofaktoren für eine gastroduodenale Ulkusblutung

Alter >65 Jahre
Ulkusanamnese
Schwere Allgemeinerkrankung
Komedikation mit Glukokortikoiden, gerinnungsaktiven Medikamenten oder Serotoninwiederaufnahmehemmern

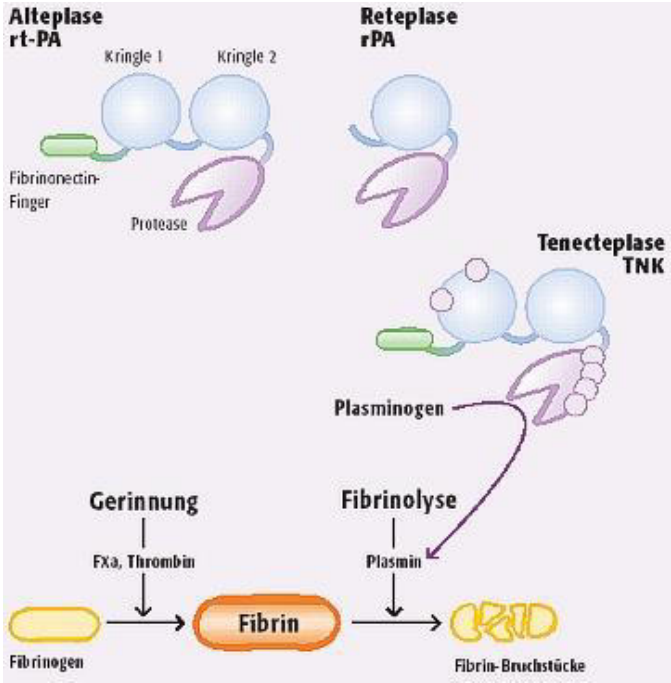
https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00108-019-0610-y.pdf?pdf=button

Fibrinolytika

- Lösen bereits entstandene Thromben auf

- Akuttherapie von
  - Lungenembolie (bei instabilem Kreislauf)
  - Schlaganfall (nur Alteplase!)
  - ggf. Myokardinfarkt

- UAW: Blutungskomplikationen!



https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-202006/aktuelle-therapie-des-herzinfarkts/

Fibrinolytika

Urokinase (Syner-KINASE)

- Indikationen:
  - thrombosierte intravasale Katheter und Kanülen
  - akute ausgedehnte TVT/LAE

Alteplase (rtPA, Actilyse)

- Einziges bei Schlaganfall zugelassenes Fibrinolytikum!

Tenecteplase (Metalyse)

- Indikation: STEMI

<u>Tauro-lock U 25000</u>

- Medizinprodukt
- Blockung zentralvenöser Zugänge
- Verhinderung von Infektionen und Thrombosierung

Zusammenfassung

- Antikoagulantien und TAH sind Hochrisiko-Arzneimittel!
- Inadäquate Dosierung können zu u.U. zu lebensgefährlichen Thromboembolien bzw. Blutungen führen
- Indikationen von Antikoagulantien/Thrombozytenaggregationshemmern sollten immer bekannt und dokumentiert sein
- Interaktionen v.a. bei VKA und NOAK beachten
- Bei NOAK-Verordnungen immer korrekte Dosierung prüfen
- Perioperatives Management unter Berücksichtigung von individuellem Blutungs- und Thromboembolierisiko
- Erhöhtes Blutungsrisiko besteht v.a. bei Kombinationstherapien

Quellen

- Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2021, Karow, Lang-Roth, 2020, Thomas Karow (Verlag)
- Medikamenteninduzierte gastrointestinale Blutung, Internist 2019 · 60:597–607
- S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE) 2. komplett überarbeitete Auflage, Stand: 15.10.2015