

# Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Arzneimittel zur Beeinflussung der Blutgerinnung, inkl. TAH

Freya Binner, 20. Januar 2025



Deutscher  
Apotheker Verlag

# Agenda

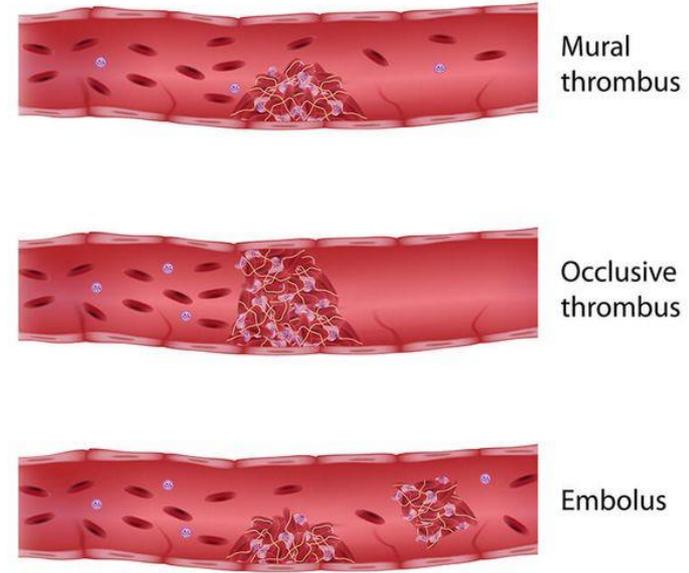
- I. Indikationen für gerinnungshemmende Arzneimittel
- II. Arzneimittel zur Beeinflussung der Blutgerinnung

# 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)

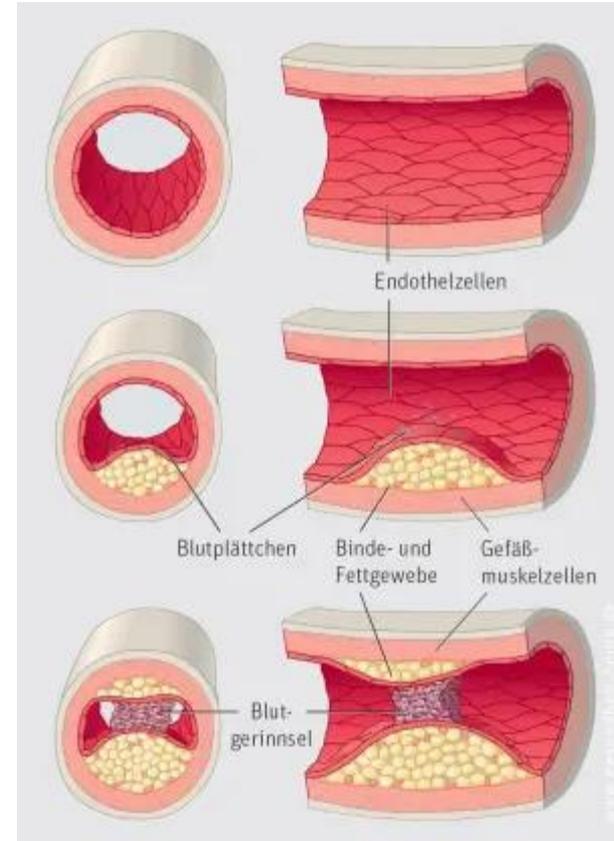


# Arterielle Thrombosen/Thromboembolien

- Koronare Herzkrankheit/Myokardinfarkt
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Ischämischer Schlaganfall

# Atherosklerose

- Einrisse in den Gefäßwänden
  - Gefäßwände lagern unter Beteiligung von Entzündungszellen Fett und Calciumsalze ein
  - Bildung atherosklerotischer Plaques
- Gefäßelastizität ↓
- Gefäßdurchmesser ↓
- Plaqueruptur → Bildung von Blutgerinnsel



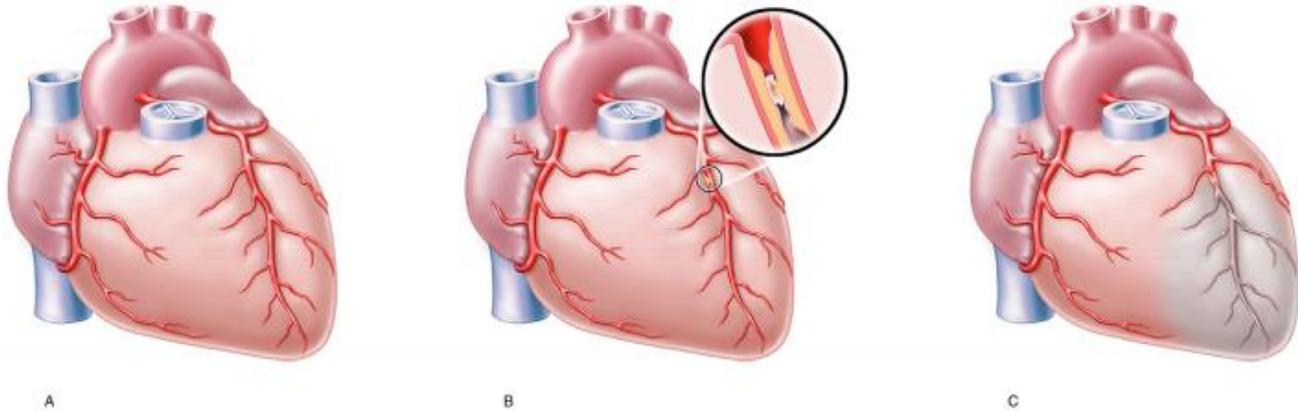
# Atherosklerose

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

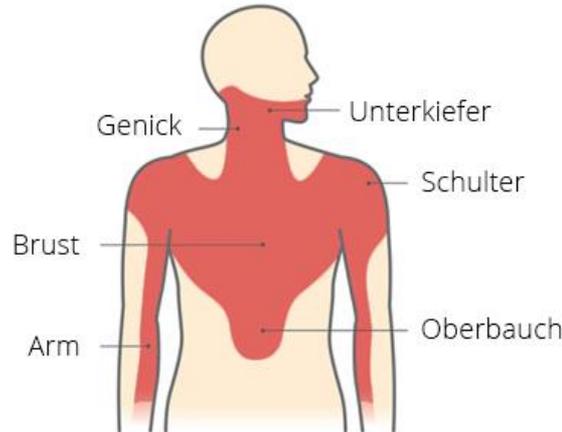


# KHK

## Symptome

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

### Anzeichen eines Herzinfarkts



ausstrahlender Schmerz

Engegefühl, Druck

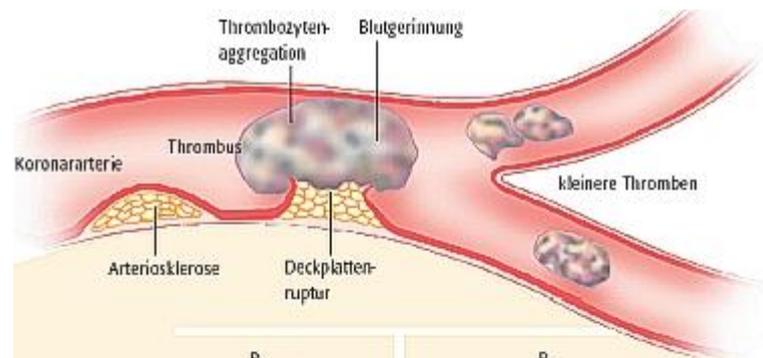
Kalter Schweiß

Blasse Hautfarbe

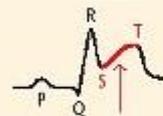
Angst, Atemnot

Übelkeit, Erbrechen

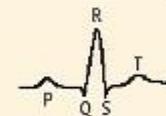
# Akutes Koronarsyndrom (ACS)



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,  $\beta$ -Blocker, Heparin, Nitrate, Morphin, Sauerstoff

Acetylsalicylsäure, Clopidogrel

Reperfusion

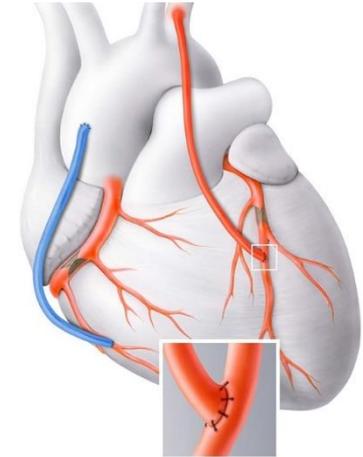
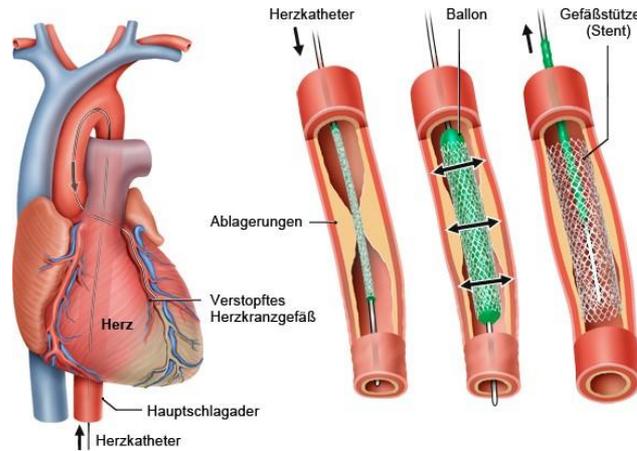
Fibrinolyse  
Ballondilatation +  
GPIIb/IIIa-Antagonist  
Bypass-OP

Reperfusion erst nach  
Nachweis eines Koronar-  
verschlusses durch Herz-  
katheter

# Akutes Koronarsyndrom

## Therapieoptionen

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

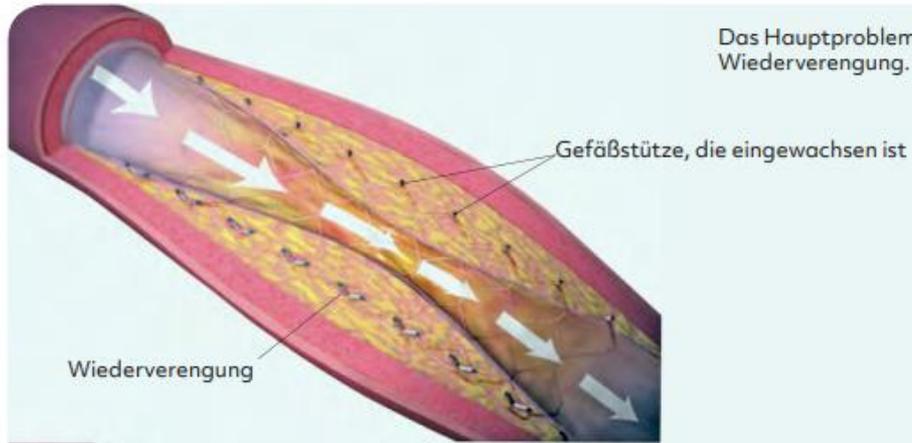


- Stentimplantation

- Bypassoperation

# Komplikationen nach Stentimplantation

Das Hauptproblem der unbeschichteten Stents:  
Wiederverengung.



Das Hauptproblem der medikamentenbeschichteten Stents:  
späte Stentthrombose.



# Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

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

## Stadien der Arteriosklerose



### Stadium I

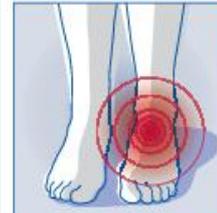
Geringe Engstellen, keine Beschwerden – pAVK ist hier meist ein Zufallsbefund. Manchmal fühlen sich die Beine außergewöhnlich kalt an. Gelegentliche Bein-schmerzen ernst nehmen!



### Stadium II

Med. „claudicatio intermittens“

Alarmsignal: Waden- oder Oberschenkel-schmerzen nach einer gewissen Wegstrecke.



### Stadium III

Med. „kritische Extremitäten-Ischämie“

Schmerzen im Ruhezustand, besonders beim Liegen.

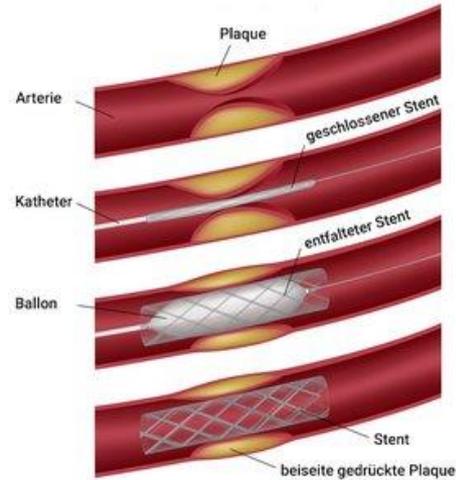


### Stadium IV

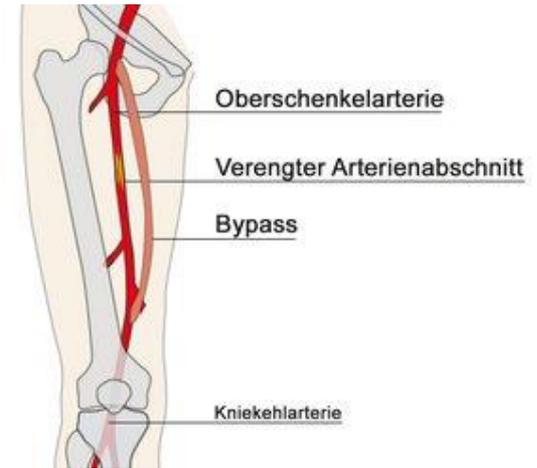
Das Gewebe ist geschädigt oder abgestorben, es bilden sich Wunden, Geschwüre, eine Amputation kann notwendig werden.

# pAVK - Therapie

- Konservative Therapie
- Bei fehlender Revaskularisierungsmöglichkeit: Amputation



- Ballon-Angioplastie mit/ohne Stent



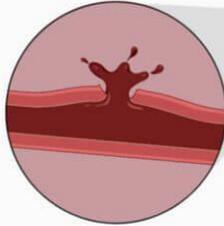
- Bypass-Operation

# Schlaganfall

~ 15 %

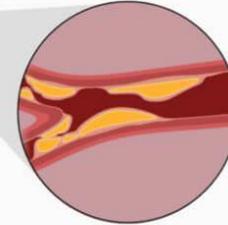
Hämorrhagischer Schlaganfall

intrazerebrale  
Blutung

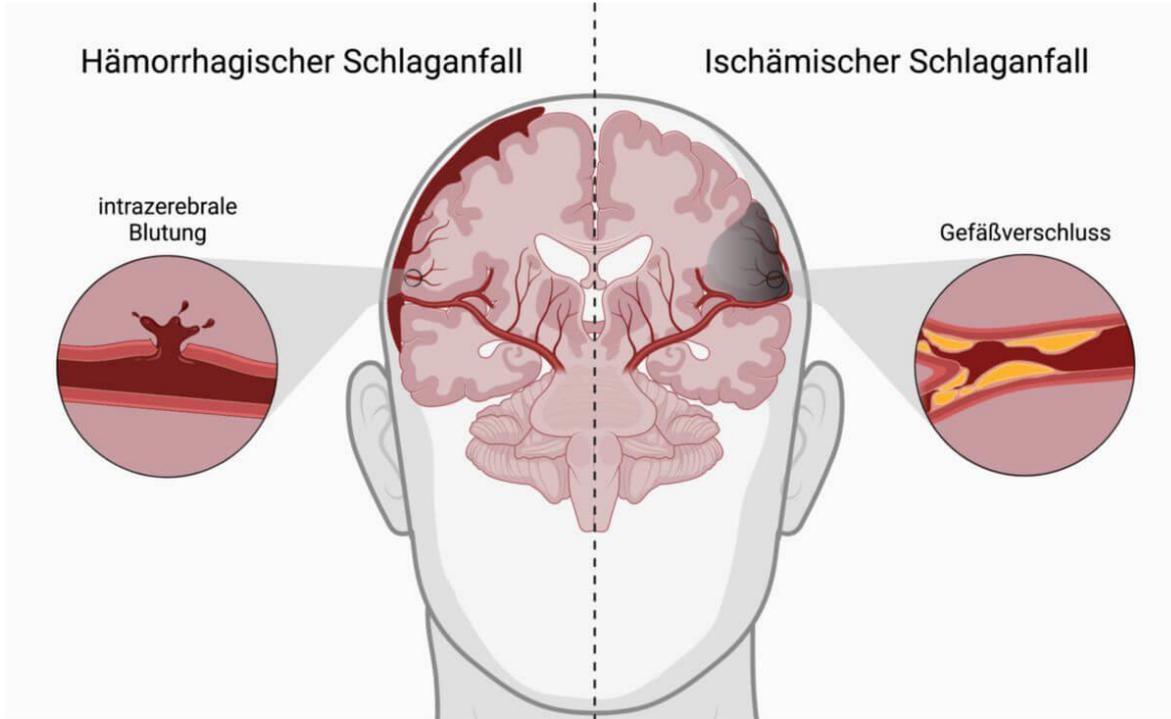


Ischämischer Schlaganfall

Gefäßverschluss



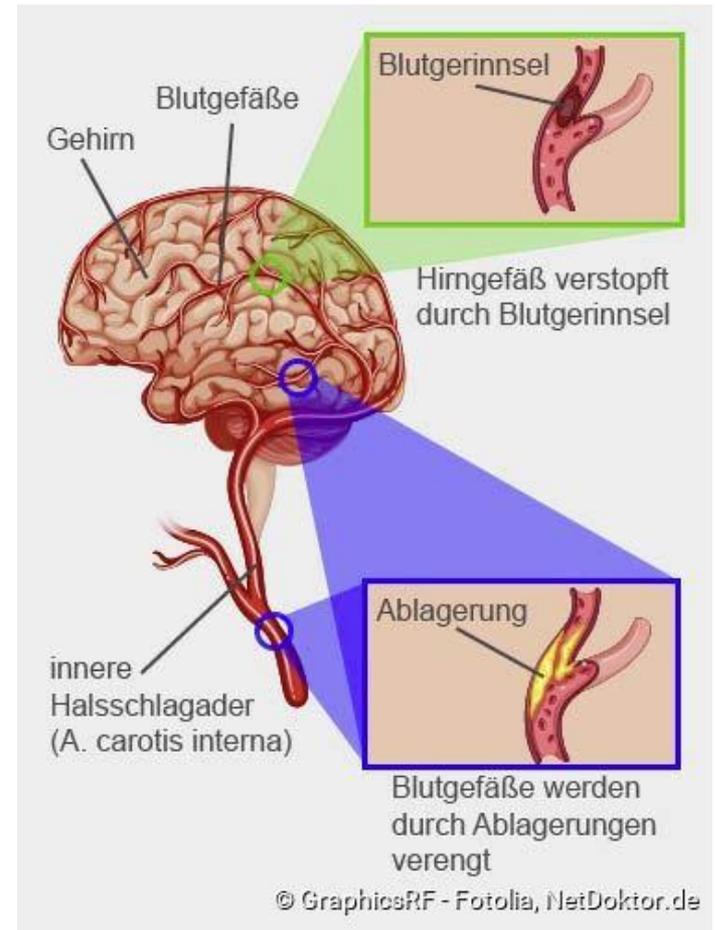
~ 85 %



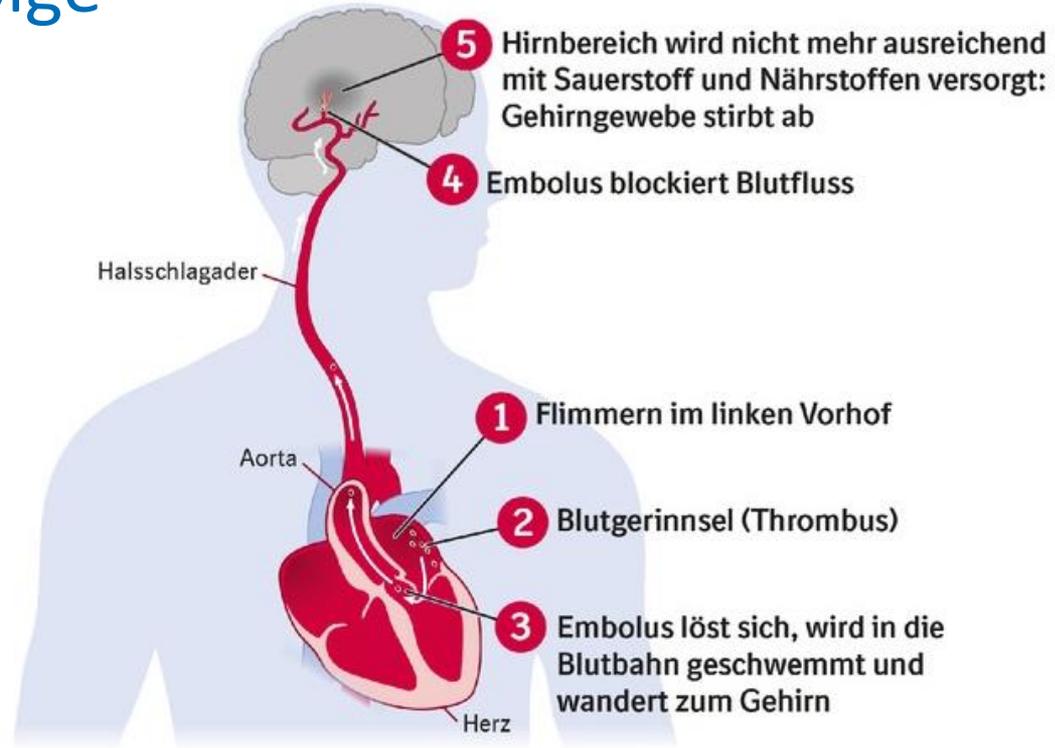
# Ischämischer Schlaganfall

## Häufigste Ursachen

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

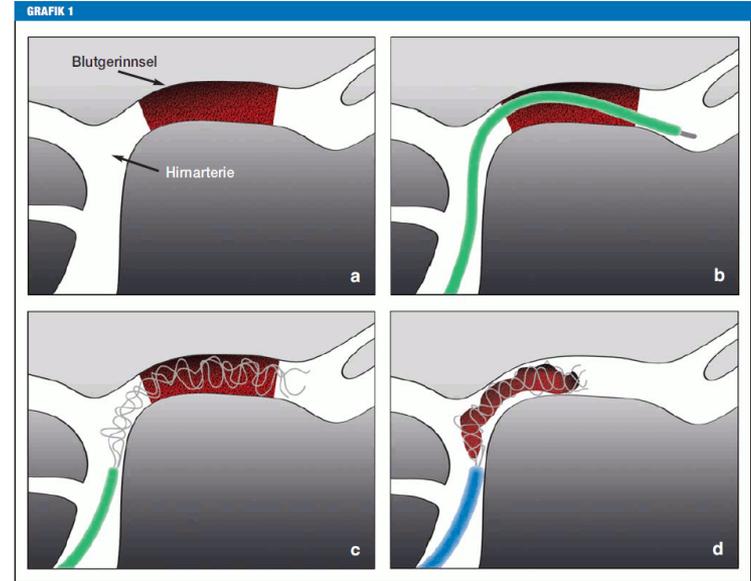


# Schlaganfall infolge Vorhofflimmern



# Therapie Schlaganfall

- Akuttherapie
  - Lysetherapie
  - Mechanische Thrombektomie
- Sekundärprophylaxe je nach Genese
  - Vorhofflimmern → orale Antikoagulation
  - Arteriosklerose → u.a. Thrombozytenaggregationshemmung



Liegt ein proximaler thromboembolischer Verschluss der Arteria cerebri media vor (a), wird der Stent-Retriever in einem Mikrokatheeter am intraarteriellen Thrombus vorbeiführt (b). Wenn der Mikrokatheeter zurückgezogen wird, wird der Stent-Retriever herausgeschoben und innerhalb des Thrombus freigesetzt. Nach wenigen Minuten expandiert der Stent in den Thrombus hinein, so dass sich die Stentmaschen im Thrombus verhaken (c). Nun wird der entfaltete Stent zusammen mit dem kompletten Thrombus in einen größeren Katheter zurückgezogen (d).

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

# Venöse Thrombosen/Thromboembolien (VTE)

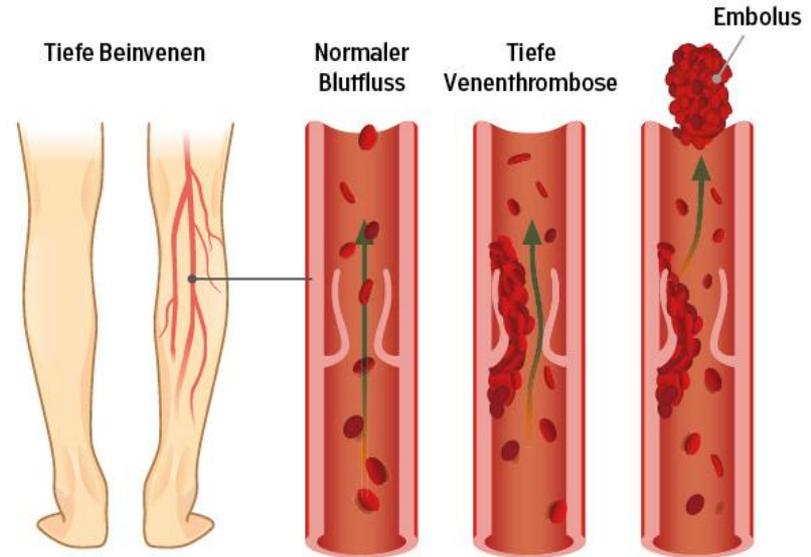
- Tiefe Venenthrombose (TVT)
- Lungenarterienembolie (LAE)

# Tiefe Venenthrombose (TVT)

## Virchow-Trias

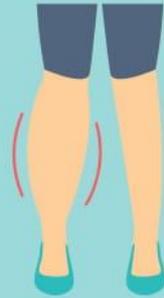
- Stase: Verlangsamung der Blutströmungsgeschwindigkeit
- Verletzungen oder Entzündungsprozesse der Gefäßinnenwand
- Hyperkoagulabilität: erhöhte Gerinnungsbereitschaft

## Tiefe Beinvenen-Thrombosen (TVT)



# Tiefe Venenthrombose (TVT)

## Anzeichen und Symptome einer **TVT**



**Schwellung** des Beins  
oder der Wade



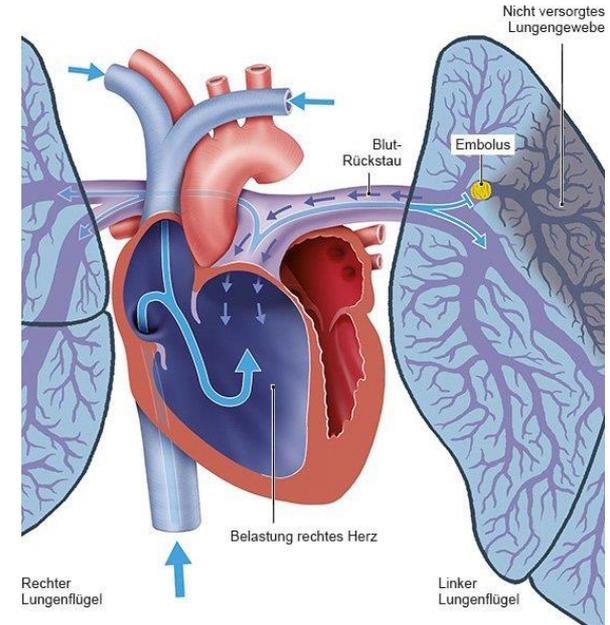
**Schmerzen**, die sich beim  
Stehen oder Gehen ver-  
schlimmern können



Das Bein ist **gerötet** und  
fühlt sich **überwärmt** an

# 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 hospitalisierten 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/m <sup>2</sup> )	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

# 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			
Kein(e) Chemotherapieanforde...					
Kein(e) Chemotherapie (SSST_...					
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. Reperfusionstherapie

- Medikamentöse Thrombolyse
- Katheterintervention
- operative Embolektomie

# Arzneimittel zur Beeinflussung der Gerinnung

## Thrombozytenaggregationshemmer (TAH)

- Hemmung der Aktivierung und damit der Aggregation von Blutplättchen

## Antikoagulantien

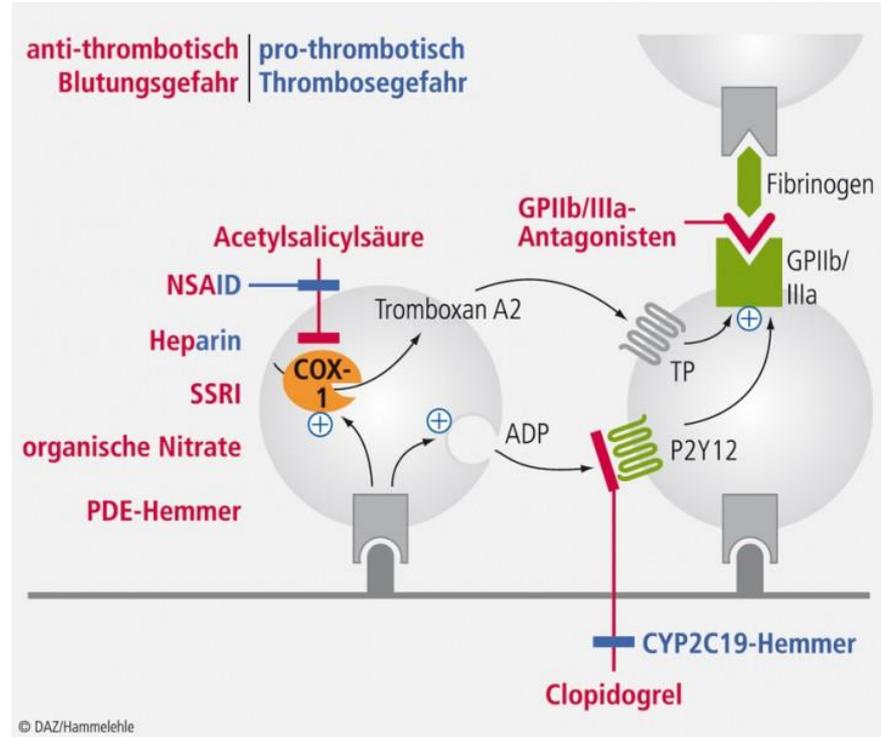
- Hemmung der Blutgerinnung durch Beeinflussung der plasmatischen Gerinnung (Beeinflussung der Gerinnungsfaktoren im Plasma)

## 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



# ASS

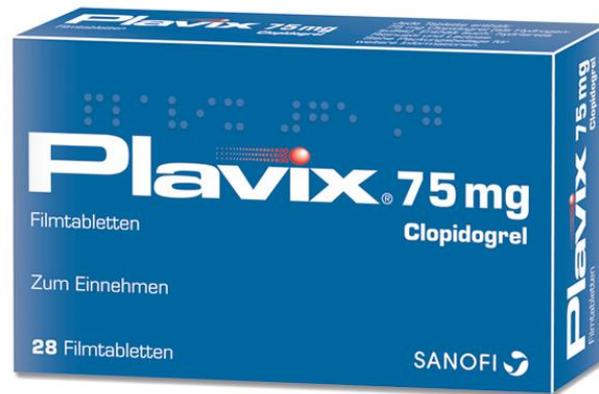
- Thrombozytenaggregationshemmer der Wahl!
  - Kurze Plasma-HWZ, aber lange Wirkdauer (7-10 Tage)
  - Standarddosierung 100 mg/d po
  - Initialdosierung 500 mg iv beim ACS
- ☹️ Gastrointestinale Blutungen, v.a. bei älteren Patienten

# 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 Indikationen

- 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 mit ASS 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 (Initialdosierung: 1 x 180 mg)
  - Verlängerte Therapie: 2 x 60 mg/d nach 12 Monaten

# Cangrelor (Kengrexal)

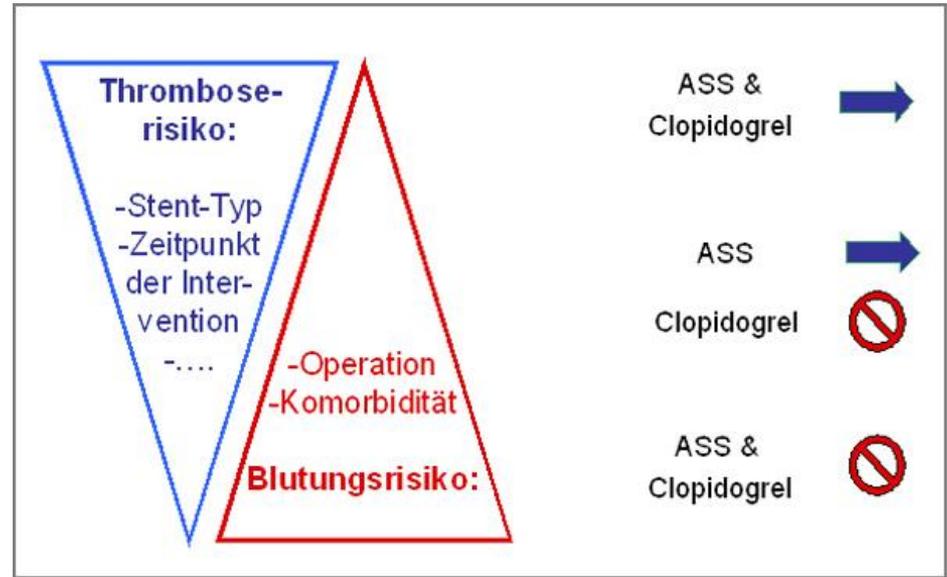
- reversibler ADP-Rezeptor-Antagonist
- kurze Wirkdauer, Gabe als Dauerinfusion nötig
- i.v. Gabe beim ACS, wenn p.o. Gabe nicht möglich



# Thrombozytenaggregationshemmer perioperatives Management

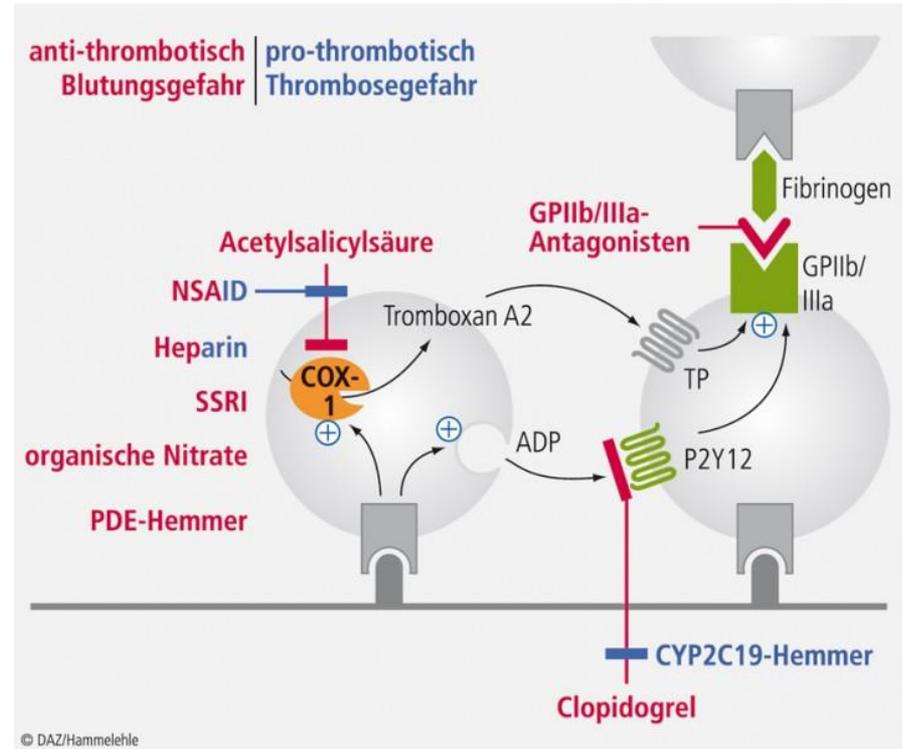
- Präoperatives Pausieren je nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung

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



# GPIIb/IIIa Inhibitoren

- Abciximab (ReoPro)
  - Tirofiban (Aggrastat)
  - Eptifibatid (Integrilin)
- ☺ Stärkste Thrombozytenaggregationshemmer
- ☹ Hohe Gefahr von Blutungskomplikationen



# GPIIb/IIIa Inhibitoren

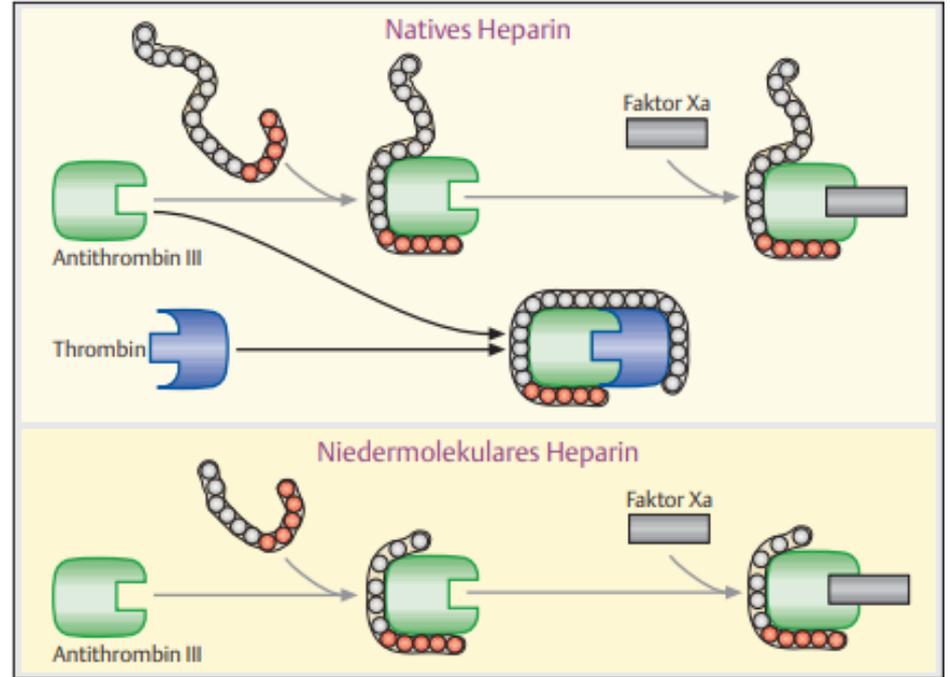
- kurze HWZ, Gabe via Dauerinfusion
- Indikation
  - Stentimplantation beim akuten Koronarsyndrom Kombination mit ASS + UFH, routinemäßiger Einsatz nicht mehr empfohlen

# 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)

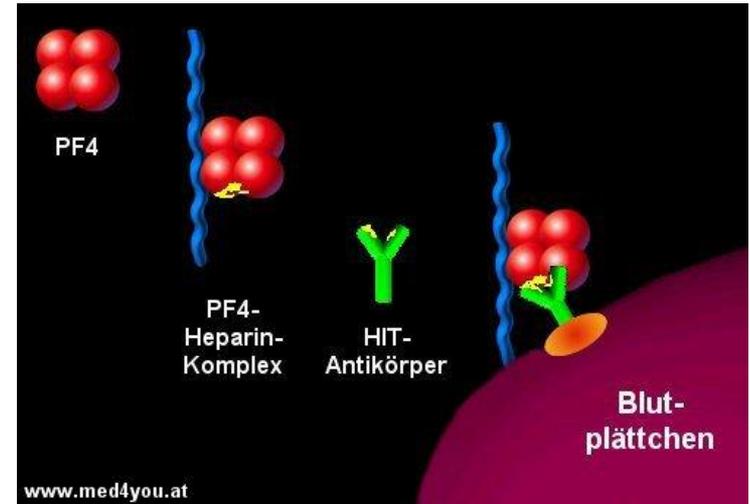
## s.c. Gabe

- 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!!!



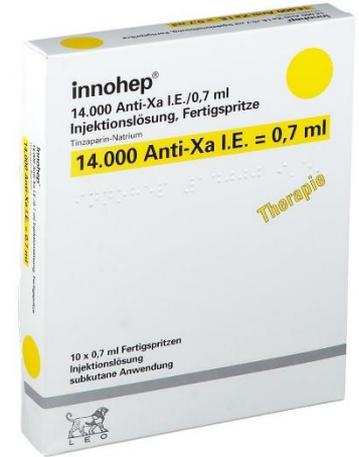
# Exkurs

## 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 vs. UFH

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

## Nachteile vs. UFH

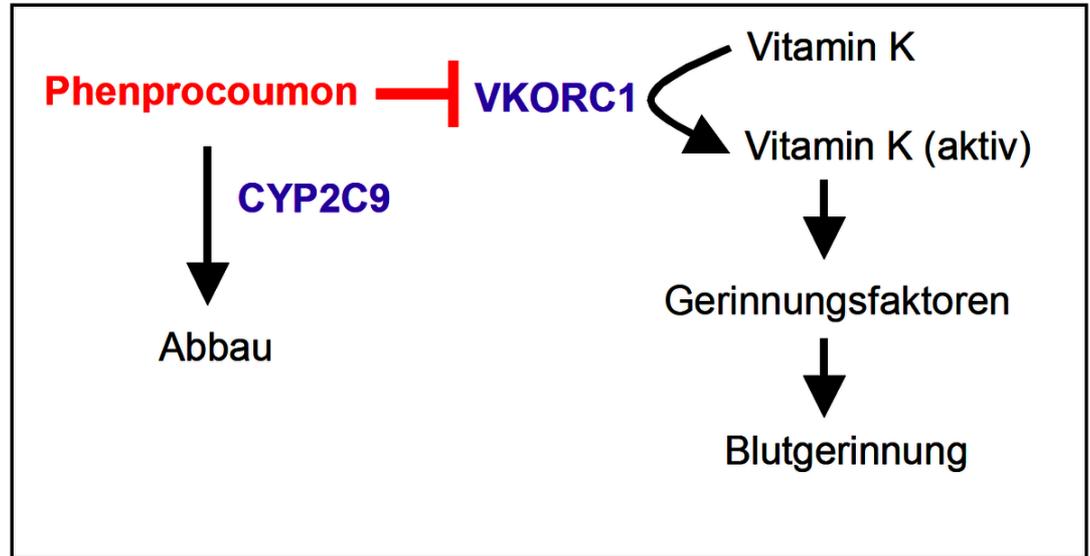
- Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz (präparatespezifisch)
- Durch Protamin nur partiell antagonisierbar

# Fondaparinux (Arixtra)

- ☺ Verursacht nur in Einzelfällen HIT II
- ☹ Kein Antidot verfügbar
- ☹ Cave: renale Elimination
- Indikation:
  - VTE-Prophylaxe und -therapie
  - ACS

# Vitamin K-Antagonisten (VKA)

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



# 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

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

# VKA

## Perioperatives Management

- VKA werden i.d.R. präoperativ pausiert

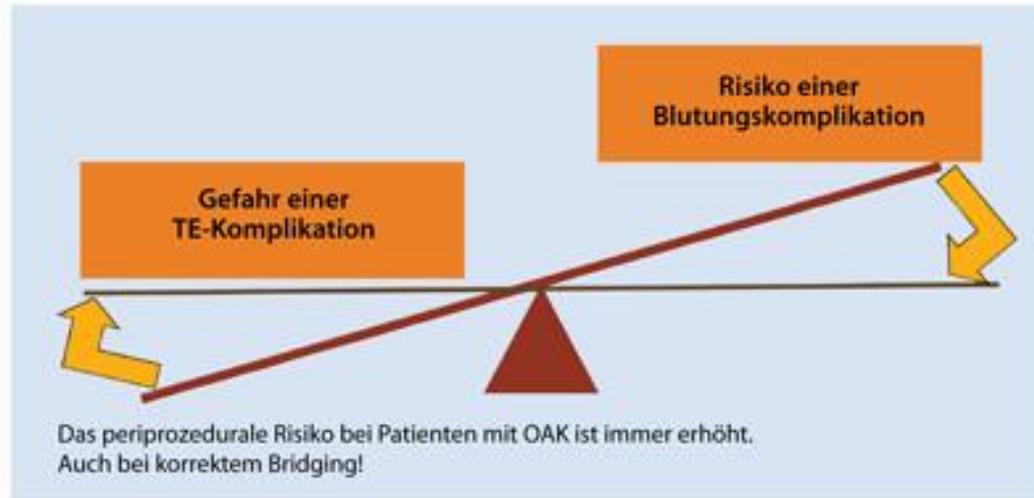


Abb. 1: Beim Bridging müssen Thromboembolierisiko und Blutungsrisiko gegeneinander abgewogen werden.

# Bridging

- Beginn alternativer Antikoagulation bei Unterschreiten der Ziel-INR
- Je nach Indikation mit
  - NMH s.c.
  - UFH i.v.

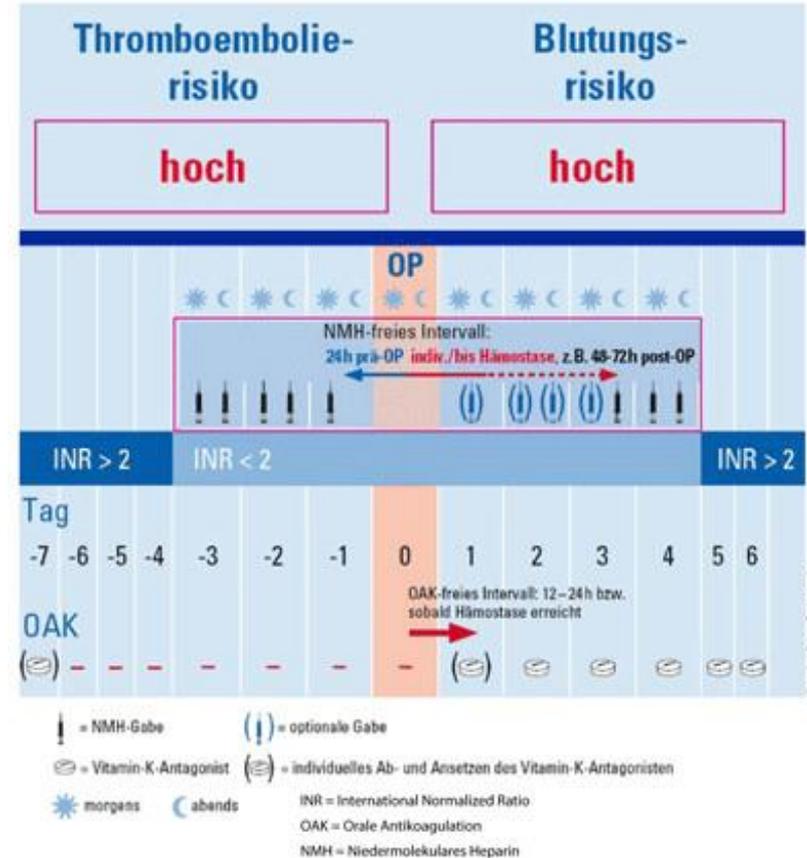
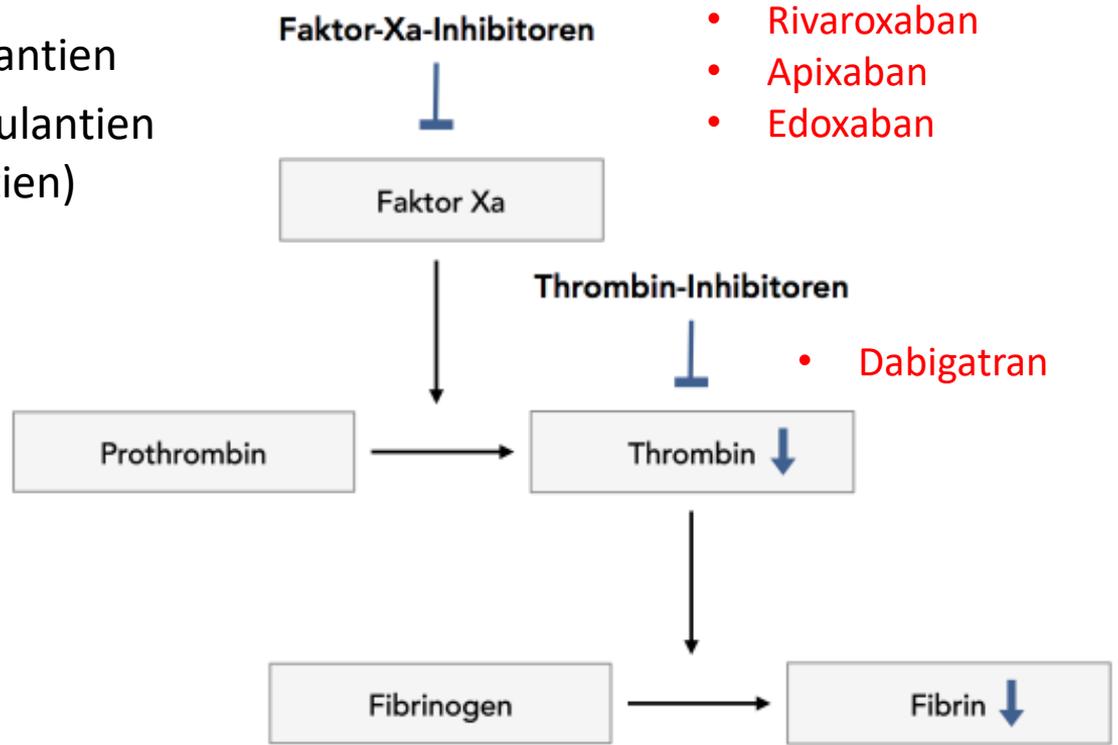


Abb. 2: Beispiel für ein Bridging-Schema.

# NOAK

- NOAK = neue orale Antikoagulantien
- DOAK = direkte orale Antikoagulantien (VKA = indirekte Antikoagulantien)
- Direkte + selektive Hemmung bestimmter Gerinnungsfaktoren



# 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® <sup>1</sup> )	1 x 60 mg	1 x 30 mg bei glz. Therapie mit Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol; Behandlungsdauer: Langzeittherapie <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>	≥ 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® <sup>4</sup> )	1 x 20 mg	Langzeittherapie <sup>1</sup> ; 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® <sup>5</sup> )	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 <sup>2</sup> ; Behandlungsdauer: Langzeittherapie <sup>1</sup>	≥ 80 Jahre (ggf. ≥ 75 Jahre <sup>2</sup> ): 2 x 110 mg	< 50 kg engmaschige Überwachung	ggf. 2 x 110 mg <sup>2</sup>	Anwendung kontraindiziert	
Therapie von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien	Edoxaban (Lixiana® <sup>1</sup> )	1 x 60 mg	zuvor Gabe eines parenteralen Antikoagulans über mind. 5 Tage; Behandlungsdauer: mind. 3 Monate <sup>1</sup> 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 <sup>1</sup> )					
		2 x 2,5 mg	ggf. ab 7. Behandlungsmonat <sup>1</sup>					
	Rivaroxaban (Xarelto® <sup>4</sup> )	2 x 15 mg	Behandlungstag 1 bis 21	keine Anpassung	keine Anpassung	keine Anpassung	keine Anpassung	Anwendung nicht empfohlen
1 x 20 mg		ab Behandlungstag 22 (mind. 3 Monate <sup>1</sup> )						
1 x 10 mg	ggf. ab 7. Behandlungsmonat <sup>1</sup> ; bei hohem Risiko weiterhin 1 x 20 mg							
Dabigatran (Pradaxa®)	2 x 150 mg	Behandlungsdauer mind. 3 Monate <sup>1</sup> 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 <sup>2</sup>	≥ 80 Jahre (ggf. ≥ 75 Jahre <sup>2</sup> ): 2 x 110 mg	< 50 kg engmaschige Überwachung	ggf. 2 x 110 mg <sup>2</sup>	Anwendung kontraindiziert		
Prophylaxe venöser Thromboembolien nach Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen	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® <sup>4</sup> )	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 <sup>2</sup> )	Anwendung kontraindiziert	

<sup>1</sup> Die Festlegung der Therapiedauer erfolgt individuell nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens der Behandlung gegenüber dem Blutungsrisiko.

<sup>2</sup> Nutzen-Risiko-Abwägung

<sup>3</sup> Edoxaban (Lixiana®) 1 x 15 mg ist nur während einer Umstellung von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) auf gleichzeitiger Gabe eines VKA indiziert.

<sup>4</sup> 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 Verschlusskrankung.

Quellen: Fachinformationen der einzelnen Präparate

# Fallbeispiel

- Pat., w, 83 Jahre
- Schlaganfall, kardioembolisch bei pers. VHF ohne OAK
- KG 67 kg
- Kreatinin 146  $\mu\text{mol/l}$
- eGFR 29 ml/min/m<sup>2</sup>

08.11.2022 17:17	Di 08.11				
BVK (Blasenverweilkatheter)...	9 d				
Venenverweilkanüle (Ellbeug...	8 d				
Kein(e) Chemotherapieanforde...					
Kein(e) Chemotherapie (SSST_...					
AMLODIPIN HEXAL 5 mg Tabl...					
ATORVASTATIN-ratiopharm 4...		+0	+0	+2	+0
				✓	
CITALOPRAM-1A Pharma 20 ...		+1	+0	+0	+0
		✓			
DEKRISTOL 20.000 I.E. Weich...		+1	+0	+0	+0>
		✓			
ELIQUIS 5 mg Filmtabletten   (...		+1	+0	+1	+0
		✓		✓	
METOHEXAL Succ 23,75 mg R...		+2	+0	+1	+0
		✓		✓	
RAMIPRIL-ratiopharm 2,5 mg ...		+2	+0	+0	+0
		✓			

# 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 einer 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
  
- Hohe Kosten - Zusatzentgelt



# 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 - Zusatzentgelt



# 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

04.01.2022 00:33	So 02.01				
Kein(e) Chemotherapieanforde...					
Kein(e) Chemotherapie (SSST_...					
ATORVASTATIN-ratiopharm 4...	+0	+0	+1	+0	✓
FOLVERLAN 5 mg Tabletten   (...					
LEVETIRACETAM HEXAL 500 ...	+P	+P	+P	+P	
LIXIANA 30 mg Filmtabletten  ...	+1	+0	+0	+0	✓
LIXIANA 60 mg Filmtabletten  ...					
METOHEXAL Succ 47,5 mg Re...	+1	+0	+½	+0	✓
SERTRALIN HEXAL 100 mg Fil...	+1	+0	+0	+0	✓
SPIRONOLACTON ratiopharm ...	+1	+0	+0	+0	✓
TORASEMID STADA 5 mg Tabl...					
VALSARTAN-1A Pharma 80 m...	+1	+0	+0	+0	✓
Kein(e) Medikation per os - flüs...					
CLEXANE 4.000 I.E. 40mg Klin...	+1	+0	+0	+0	✓
VITAMIN B12 1000 µg Inject J...					

# Gastrointestinale Blutungen (GIB)

- 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; $\geq 1$ Risikofaktor	Sollte
tNSAR	Plus ASS oder Thrombozytenaggregationshemmer oder DOAK oder VKA	Soll
ASS/DOAK/VKA	Monotherapie plus $\geq 1$ Risikofaktor	Kann
Kombination ...	... von 2 gerinnungsaktiven Substanzen	Soll
Selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer	Plus tNSAR	Kann

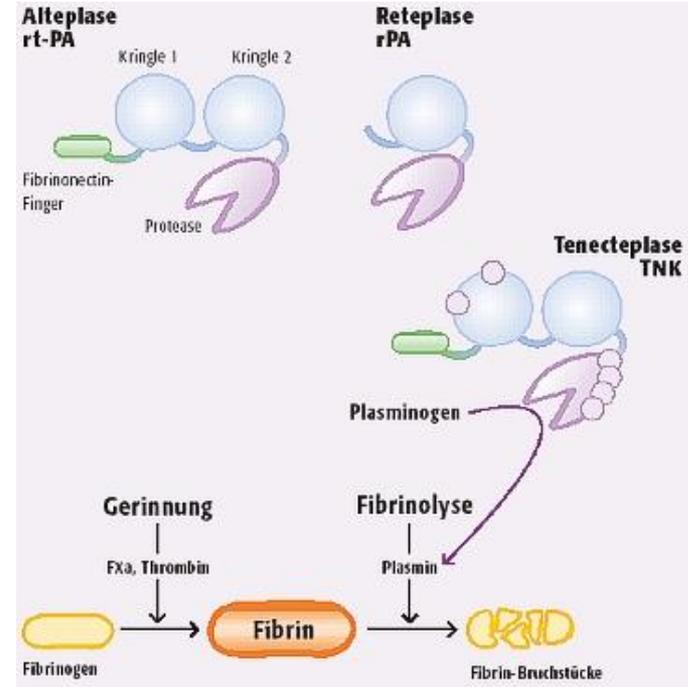
ASS Acetylsalicylsäure; DOAK direkte orale Antikoagulanzen; PPI Protonenpumpeninhibitoren; tNSAR traditionelle nichtsteroidale Antirheumatika; VKA Vitamin-K-Antagonisten

**Tab. 3** Risikofaktoren für eine gastroduodenale Ulkusblutung

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

# Fibrinolytika

- Lösen bereits entstandene Thromben auf
- Akuttherapie von
  - Lungenembolie (bei instabilem Kreislauf)
  - Schlaganfall
  - ggf. Myokardinfarkt
- UAW: Blutungskomplikationen!



# Fibrinolytika

## Urokinase (Syner-KINASE)

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

## Alteplase (rtPA, Actilyse)

- Thrombolytische Therapie bei akutem Herzinfarkt, akuter LAE, ischämischem Schlaganfall

## Tenecteplase (Metalyse)

- Metalyse 10000U: thrombolytische Therapie des STEMI
- NEU 2024: Metalyse 5000U: thrombolytische Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls, 😊 Bolusgabe ☹ Mehrkosten ggü. Actilyse

## Tauro-lock U 25000

- 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