

Webinar:
Indirekte und direkte
Antikoagulantien
Die Therapie der
Risikoabschätzung

Dr. Ilisabe Behrens, Athina-Tutorin

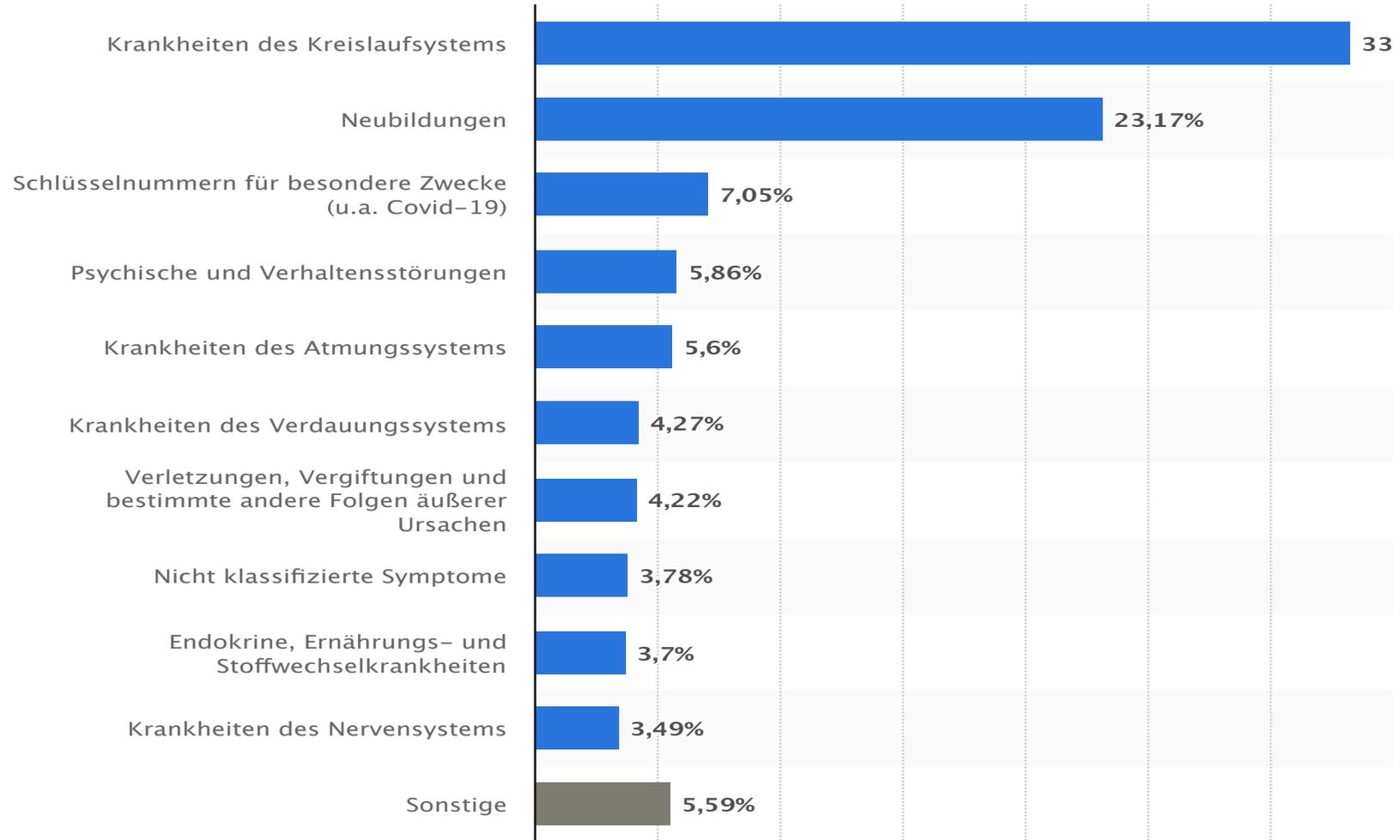
Warum ist das Thema wichtig?

- Jährlich ca. 160.000 Schlaganfälle in Deutschland
- Häufigste Ursache für permanente Einschränkung
- Krankheiten des Kreislaufsystem: häufigste Todesursache (36,4%, 2019*)
- 15-30 % aller Schlaganfälle sind kardioembolisch
- Kardiovaskuläre Veränderungen führen zum chronischen Koronarsyndrom
- chronische KHK/chronisches Koronarsyndrom führende Todesursache (73.000, 2019*)
- Abnehmende Sterbeziffern durch verbesserte Prävention, Diagnostik, Therapie
- Bedeutung der Prophylaxe!
- Risikoabwägung!

* Statista: Todesursachen in Deutschland, Quelle: gbe-bund.de, ID 687971

Verteilung Todesursachen

Verteilung der häufigsten Todesursachen in Deutschland im Jahr 2021



Quelle: Statistisches Bundesamt, statista 2023

Hämostase (= Blutstillung)

- Arterielle Hämostase: mechanisches Zusammenziehen der Muskeln großer Arterien ➡ Reduktion Blutzirkulation
- Zelluläre Hämostase: Gefäßverschluss mit Thrombozyten, Bildung Thrombozytenpfropf
- Plasmatische Hämostase: „eigentliche“ Blutgerinnung, Koagulation
 - Verstärkung Thrombozytenpfropf mit Fibrin aus der Gerinnungskaskade (stabiles Fasernetz)
- Gefäßverletzung ➡ Thrombozytenadhäsion / -aggregation ➡ Fibrinnetz = stabiler Thrombus

Fehler im System

- **Hämophilie:** Fehlfunktion von Gerinnungsfaktoren (genetische Defekte)
- **Thrombophilie (Thrombose):** Verstärkte Blutgerinnung, Blutgerinnsel, Verschluss des Gefäßes
- **Venöse Störung:** niedrige Fließgeschwindigkeit, niedriger Scherstress, Blutstase hinter den Venenklappen: Aktivierung der plasmatischen Gerinnung, Bildung „roter Thromben“
 - Tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie, offenes Bein
- **Arterielle Störung:** RR hoch, Fließgeschwindigkeit hoch, hoher Scherstress, pathogene Veränderungen (Atherosklerose, Plaques): Thrombozytenaggregation wird aktiviert. Bildung „weißer Thromben“
 - Herzinfarkt, pAVK, Embolie, Schlaganfall
- **Vorhofflimmern:** Thromboembolien im arteriellen System (linker Vorhof), aber „venöse“ Thromben
- **Thromboembolie:** Thrombus löst sich, durch Blutstrom transportiert, Verschluss Gefäß

Haupteinsatzgebiete für eine antikoagulative Medikation und INR Zielgebiete

- Vorhofflimmern, Vorhofflattern INR 2,0-3,0
- Chronisches Koronarsyndrom INR 2,0-4,0
- Tiefe Beinvenenthrombose INR 2,0-3,0
- Lungenembolie INR 2,0-3,0
 - Mit Antiphospholipid-Syndrom INR bis 4,0
- Herzinsuffizienz INR 2,0-3,0
- Prophylaxe Myokardinfarkt INR 2,0-3,5
- Mechanische Herzklappen INR 2,0-3,5
- Bioprothesen INR bis 4,5

Antithrombotische Wirkstoffe

Klassifikation antithrombotischer Wirkstoffe

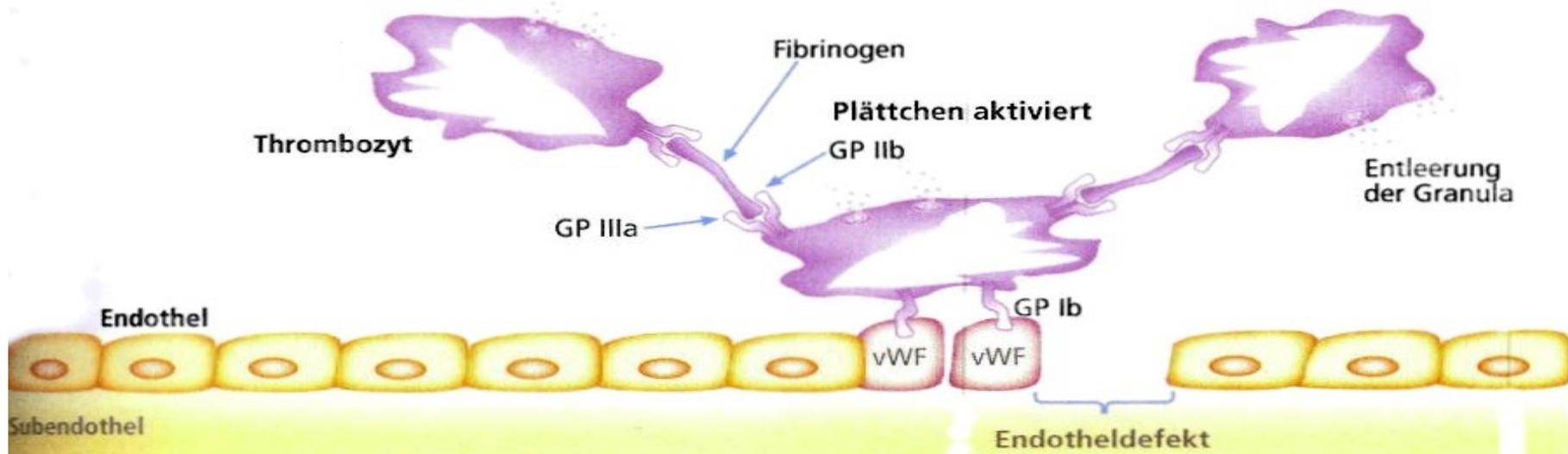
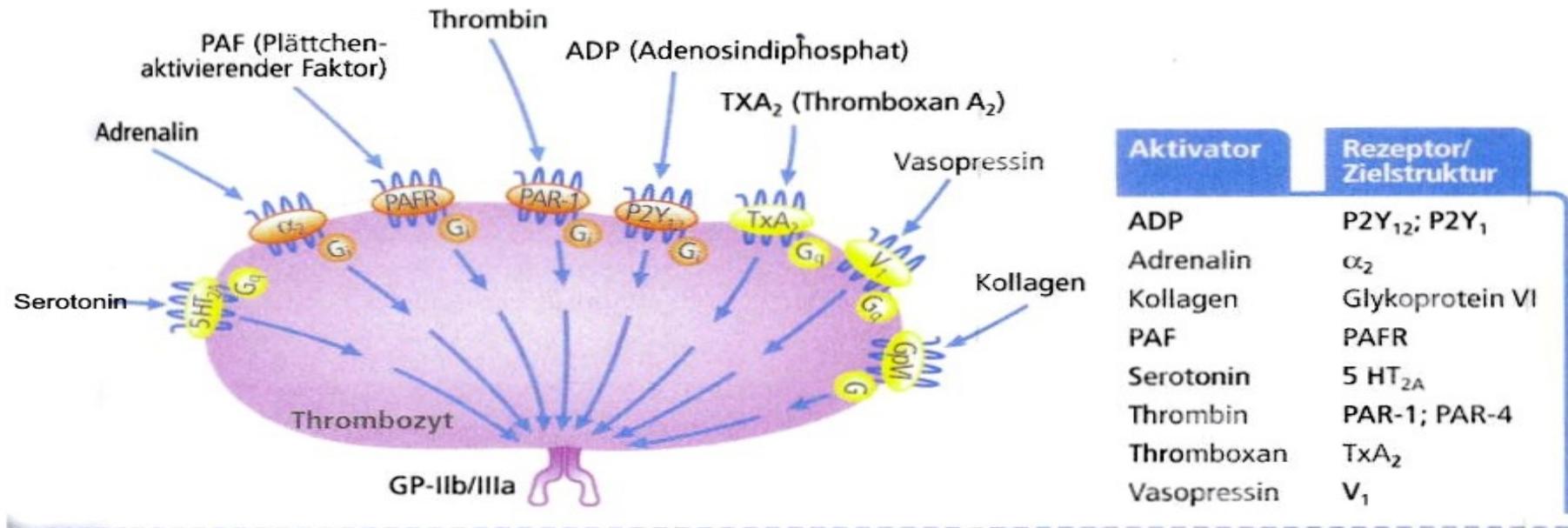
- **Antikoagulantien (Gerinnungshemmer)**
 - **direkt**
 - Heparine (unfraktioniert, niedermolekular)
 - Heparinoide
 - Inhibitoren des Faktors Xa (Fondaparinux, Idraparinux, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban)
 - Thrombininhibitoren : Faktor II a Inhibitoren (Ximelagatran, Dabigatran, Argatroban, Bivalidurin)
 - **indirekt**
 - Vitamin-K-Antagonisten / Cumarinderivate (Warfarin, Phenprocoumon)
- **Thrombozytenaggregationshemmer**

Thrombozytenaggregationshemmer

Wirkmechanismen:

- Cyclooxygenase-(COX-)Hemmer: **Acetylsalicylsäure**
 - irreversible Hemmung der COX-1 : TAH hält länger an, als Prostacyclinsynthesehemmung im Endothel
 - keine Bildung von Thromboxan A₂ in den Thrombozyten
- ADP-Hemmstoffe: **Ticlopidin, Clopidogrel, Prasugrel**
 - selektive Blockade der Bindung von ADP an seine Rezeptoren auf Thrombozyten, dadurch keine Vernetzung zwischen den Thrombozyten über den GP IIb/IIIa-Rezeptorkomplex
 - **Ticagrelor** hemmt den ADP-Rezeptor P2Y₁₂, eine eigene Bindungsstelle am Rezeptor für den Wirkstoff. Die Bindung erfolgt reversibel.

TAH: Mechanismus der Plättchenaktivierung und -aggregation über GP-IIb/IIIa-Rezeptoren



Thrombozytenaggregationshemmer

Wirkmechanismen

- Glykoprotein-(GP-)IIb/IIIa-Antagonisten: **Abciximab, Eptifibatid, Tirofiban**
 - Inhibitorische Bindung an den GP-IIb/IIIa-Rezeptor des Thrombozyten.
 - durch Blockade keine Quervernetzung
- Dipyridamol (in Kombination mit ASS)
 - u.a. Hemmung der Thrombozytenphosphodiesterase

Was wirkt wobei?

Wirkstoff	Arterielle Störung	Vorhofflimmern	Venöse Störung
ASS	+		
Clopidogrel, Prasugrel	+		
Dipyridamol	+		
GPIIb/IIIa- Antikörper	+		
Heparin			+
Hirudin			+
Coumarine		+	+
Orale F-II, F-Xa- Hemmer		+	+

Ausnahmen von der Regel...

Wirkstoff	Arterielle Störung	Venöse Störung
ASS		Sekundärprophylaxe bei VTE (derzeit 2. Wahl)*
Heparine, Hirudin, Fondaparinux	Akuttherapie, Prophylaxe bei PCI	
Vitamin K Antagonisten	Mechanische Herzklappe, linksventrikuläre Thromben	

- Denn Thrombozyten sind **auch an** venösen Gerinnungsstörungen beteiligt
- Und Blutfaktoren sind **auch** bei arteriellen Gerinnungsstörungen beteiligt
- *WARFASA-Studie: ASS reduzierte um 32% das Auftreten von thrombotischen Ereignissen.
- ASPIRE-Studie: ASS vermindert Rethrombosen, Mortalität gesenkt

Fall 1

- Herr XY in der Altersgruppe 76-80 Jahre ist aus dem Krankenhaus entlassen worden. Ein Stent ist implantiert worden. Es handelt sich um einen beschichteten Stent (DES = drug eluted stent)
- Diese Indikationen sind uns bekannt:
- 1- COPD
- 2- Diabetes Typ 2
- 3- chronische KHK (CCS)
- 4- Zustand nach einer Stent-Implantation

Welche gerinnungshemmende Therapie ist richtig?

Herr XY, 76-80 Jahre alt

- Implantation DES. Diese Indikationen sind uns bekannt:
- 1- COPD
- 2- Diabetes Typ 2
- 3- chronische KHK
- 4- Zustand nach einer Stent-Implantation

Möglichkeiten... Bitte wählen!

1. ASS
2. ASS plus Clopidogrel
3. ASS plus Ticagrelor
4. ASS plus Rivaroxaban
5. ASS plus Ticagrelor plus Phenprocoumon
6. Clopidogrel plus Phenprocoumon
7. ASS plus Apixaban

Aktuelle Arzneimittel Name/Packungsgröße	Wirkstoff(e)	Stärke(n)	Darr. form	Dosierung Mo-Mi-Ab-z.N
Formolich 12ug, 180St.	Formoterol	12ug	IHK	1-0-1
Bronchoretaerd 350, 100St.	Theophyllin	350mg	REK	0-0-1
Eklira Genuair 322ug 180ED	Acidiniumbromid	0,4mg	IHP	1-0-1
Bronchospray Autohaler 0,1, 1St.	Salbutamol	0,1mg	DOS	
Enalapril 20 ABZ, 100St.	Enalapril	20mg	Tab	1-0-0
Bisoprolol ct 5, 100St.	Bisoprolol	5mg	Tab	1-0-0
Atorvastatin Basics 20mg, 100St.	Atorvastatin	20mg	FTA	0-0-0,5
Metformin Lich 1000mg,120St.	Metformin	1000mg	FTA	0-0-1
Marcumar,98St.	Phenprocoumon	3mg	Tab	nach Plan abends
Ass Al 100TAH, 100St.	Acetylsalicylsäure	100mg	Tab	0-1-0
Brilique 90mg, 100St.	Tricagrelor	90mg	FTA	1-0-1
Promethazin neurax 30ml	Promethazin	20mg	LOE	0-0-0-20

Beurteilung der Medikation: chronische KHK (CCS)

- **Hypertonie, CCS**
- Enalapril 20 1-0-0-, keine Änderung
- Bisoprolol ct 5, 1-0-0, neu,
 - Indikation? CCS, Medikation entspricht der Standardtherapie
- Atorvastatin 20mg, 0-0-1/2
 - wurde zunächst nicht eingenommen, da Teilung der Tablette schwierig.
 - Verordnung von Atorvastatin 10mg Tabletten

Beurteilung der Medikation: Indikation KHK/Stent

Zustand nach Stentimplantation:

- Ausreichende oder zu starke Unterdrückung der Blutgerinnung?
- Marcumar, Dosierung nach Plan
- ASS 100, 0-1-0
- Brilique 90mg, 1-0-1



DEGAM Leitlinie „Neue Thrombozytenaggregationshemmer und ihr Einsatz in der Hausarztpraxis“

Triple Therapie ...

Triple-Therapie (Phenprocoumon+ASS+Clopidogrel) nach Stent bei Indikation für Antikoagulation

1. So kurz wie möglich
2. NR-Ziel nur 2,0-2,5
3. Planbare Operationen verschieben
4. Clopidogrel statt Ticagrelor (fehlende Erfahrung mit Triple-Therapie unter Einschluss Ticagrelor)
5. OAK + BMS (stabile KHK, akutes koron. Syndr.): Triple 4 Wochen, dann nur Phenprocoumon weiter
6. OAK + DES (stabile KHK): bei Stent mit Sirolimus oder Everolimus 1-3 Mon, bei Paclitaxel 6 Mon, dann Phenprocoumon + Clopidogrel bis Mon 12
7. OAK + DES (akutes koronares Syndrom): Triple 6 Mon, dann Phenprocoumon + Clopidogrel bis Mon 12, dann nur Phenprocoumon

Abkürzungen:

NR: Normalized ratio

OAK: orale Antikoagulantien

BMS: bare metal stent

DES: drug eluted stent

Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung verlängert bis 02.04.2024

Thrombocytenaggregationshemmung nach PCI unter oraler Antikoagulation

- Elektive PCI
 - Nicht beschichtete Stents (BMS)
 - 1 Monat „Triple“ (ASS + Clopidogrel + OAK)
 - Beschichtete Stents (DES)
 - 3-6 Monate „Triple“ (ASS + Clopidogrel + OAK)
 - Dann bis 12 Monate „Dual“ (Clopidogrel oder ASS + OAK)
- Bei hohem Blutungsrisiko
 - Halbieren der Dauer der „Triple“-Therapie
- Anschließend Langzeitbehandlung
 - ~~Orale OAK allein~~ **Duale Plättchenhemmung (18-48 Monate)**

Lip et al Eur Heart J 2010;1311-18

Stabile KHK

ASS 100 mg

Nur bei echter Kontraindikation (ASS-Asthma, -Allergie, NICHT Ulcus): Clopidogrel 75 mg*

* Keine Laborbestimmungen hinsichtlich der Thrombozyten-Wirksamkeit von Clopidogrel

Unbeschichteter Stent (BMS)

4 Wochen Clopidogrel 75 mg
+ dauerhaft ASS 100 mg
sofern nicht kontraindiziert

Beschichteter Stent (DES)

3-6 Monate Clopidogrel 75 mg
+ dauerhaft ASS 100 mg
sofern nicht kontraindiziert

Keine Indikation für Clopidogrel

1. Als Monotherapie nach Schlaganfall unter ASS.
2. Clopidogrel zusätzlich zu ASS kann nach TIA/Insult über einen Zeitraum von 10-21 Tagen hinaus nicht empfohlen werden.
3. Magenbeschwerden/Ulcera unter ASS => besser PPI hinzufügen
4. Vorhofflimmern (allein oder in Kombination mit ASS)

Reserve-Indikation für Clopidogrel

1. Symptomatische pAVK mit Gehstrecke < 200 Meter und/oder entsprechende Gefäßintervention an den Beinarterien
2. Vorübergehend nach Stent an den das Gehirn versorgenden Arterien (+ ASS)

Stabile KHK =
chronisches Koronarsyndrom

Erstveröffentlichung: 11/2013

Überarbeitung von: 04/2019

Nächste Überprüfung geplant: 05/2022

Gültigkeit der Leitlinie nach
inhaltlicher Überprüfung
verlängert bis 02.04.2024

Neue Thrombozyten-Aggregationshemmer

Akutes koronares Syndrom

Ticagrelor vertragen,
Einnahmetreue gewährleistet

Bei jedem koronaren Syndrom,
mit koronarer Intervention
oder ohne, mit PCI oder Bypass
=> Ticagrelor (Brilique®*)
2x90 mg/d für 1 Jahr
zusätzlich zu ASS 100 mg/d

* Die Senkung der Gesamtsterblichkeit um 1,4 % in
1 Jahr rechtfertigt die 6-fach höheren Therapiekosten
im Vergleich zu Clopidogrel

Ticagrelor nicht vertragen

Aktualisierung Januar 2020

Prasugrel 10 mg für 12 Monate lang
anbieten, bei über 75-jährigen oder
unter 60 kg schweren Patienten
nur 5 mg

Umstellung von
Prasugrel auf Clopidogrel

direkt möglich, keine Aufsättigung nötig

Umstellung von
Ticagrelor auf Clopidogrel

Aufsättigung: 1 Tag 300 mg Clopidogrel

Umstellung von
Prasu-/Clopidogrel auf Ticagrelor

1-3 Tage Pause, dann erst Ticagrelor

Aktualisierung Januar 2020

Prasugrel sollte bei akutem Koronarsyndrom nicht regelhaft eingesetzt werden.
Ausnahme: Ticagrelor wird nach akutem Koronar-Syndrom nicht vertragen

Prävention kardiovaskulärer Ereignisse

Antithrombotische Therapie bei CCS und Sinusrhythmus

- Nach Myokardinfarkt, zur Revaskularisierung:
 - ASS 75-100mg täglich
 - Alternative: Clopidogrel 75mg täglich
- Ohne Myokardinfarkt, jedoch mit Nachweis CCS:
 - ASS 75-100mg täglich (niedrigere Evidenz)
- **ASS versus Clopidogrel: CAPRIE-Studie** (Risikoreduktion für ischämischen Insult, Myokardinfarkt, vaskulären Tode)
- Schlaganfall: Clopidogrel besser (ca. 10% bessere Risikoreduktion)
- Myokardinfarkt: ASS besser (ca. 5%)
- Periphere arterielle Gefäßerkrankung (PAD): Clopidogrel besser (ca. 22%)

Duale Plättchenhemmende Therapie (DAPT) ASS +...

Patienten mit Angina, und/oder Dyspnoe und KHK

Arzneimittel	Dosierung	Indikation	Zu beachten
Clopidogrel	75mg/1xtägl	Post-MI	Patienten, die DAPT 12 Mon. gut vertragen haben
Prasugrel	10mg/1xtägl	Post-PCI nach MI	DAPT für 12 Mon. gut vertragen Cave: Alter > 75 Jahre
Rivaroxaban	2,5mg/2xtägl	Post-MI > 1 Jahr, Mehrgefäßerkrankung	eGFR 15-29 mL/min/1.73m ²
Ticagrelor	60mg/1xtägl	Post-MI	DAPT für 12 Mon. gut vertragen

Fazit: verlängerte DAPT, weniger MI, weniger Stentthrombosen.

Aber: Mehr schwerwiegende Blutungen



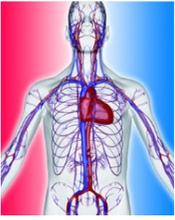
Arzneimittel

Acetylsalicylsäure

Anwendungsgebiete

- ✓ instabile Angina pectoris
- ✓ bei akutem Myocardinfarkt
- ✓ bei der Reinfarktprophylaxe
- ✓ nach gefäßchirurgischen Eingriffen (Venenbypass, ptCA)
- ✓ zur Prophylaxe von transitorisch ischämischen Attacken und Hirninfarkten, nachdem Vorläuferstadien aufgetreten sind

ASS, Aspirin protect®



Acetylsalicylsäure

Nebenwirkungen

- ☹ Magen-Darm-Beschwerden
- ☹ Mikroblutungen im Magen-Darm Trakt

Hinweis

- ☺ Einnahme nach dem Essen erhöht die Verträglichkeit
- ☺ nicht zur Primärprophylaxe von Gesunden
- ☺ Dosierung: lt. Studien reichen 30-60 mg/d
- ☺ in DE 100 mg /d Standarddosierung





Anwendungsgebiete

- ✓ ~~bei ASS-Unverträglichkeit~~
- ⇒ Ischämischer Schlaganfall
- ⇒ Myocardinfarkt
- ⇒ pAVK

Wechselwirkungen:

andere gerinnungshemmende
Arzneistoffe
Starke 3A4 Inhibitoren
Anpassung bei P450 Induktoren

Ticagrelor

Brilique®

Dosierung:

Initial: 180mg, dann 2 x 90mg/d

Halbwertszeit von 7-8 Stunden,
Wirkungsdauer 1-3 Tage

Immer (?) in Kombination mit
75-150mg ASS

**Keine Dosisanpassung bei
Niereninsuff., bei Älteren**

Interaktion: Aus der Fachinfo Brilique®

- Atorvastatin –
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Atorvastatin und Ticagrelor kam es zu einer Erhöhung der C_{max} von Atorvastatinsäure um 23 % und der AUC um 36 %. Eine vergleichbare Erhöhung der AUC und der C_{max} wurde für alle Metaboliten der Atorvastatinsäure beobachtet.
- **Diese Erhöhungen werden als nicht klinisch relevant angesehen.**

Clopidogrel

- **Indikationen:**

- Prävention atherothrombotischer Ereignisse nach Herzinfarkt • Ischämischer Schlaganfall
- PAVK

- **Dosierung:**

- 75mg 1x täglich

- **Interaktionen:**

Verminderte kardioprotektive Wirkung mit Omeprazol, Ketoconazol, Fluoxetin, Ciprofloxacin

Wirkverstärkung mit anderen TAH/OAK, SSRI, Ginkgo, Knoblauch, Ginseng, Rotklee, Nachtkerzen-Extrakte

Prasugrel (Efient®)

- Thienopyridin; Prodrug wie Clopidogrel
- **Indikationen:**
- In Kombination mit ASS zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit ACS* mit primärer oder verzögerter Koronarintervention (PCI)
- Höherer Nutzen gegenüber Clopidogrel, aber deutlich erhöhte Blutungsneigung

Wiviott SD et al; TRITON-TIMI 38 Investigators: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007 Nov 15;357(20):2001-15

ACS= Akutes Koronarsyndrom

VKA: Phenprocoumon

Marcumar, Falithrom

Anwendungsgebiete

- ✓ Behandlung und Prophylaxe von Thrombose und Embolie (⇒ Venenthrombosen)
- ✓ ⇒ pAVK
- ✓ ⇒ Herzrhythmusstörungen
- ✓ Langzeitbehandlung des Herzinfarktes, wenn ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen gegeben ist

VKA: Phenprocoumon, Warfarin

Besonderheiten

- verzögerter Wirkeintritt aufgrund langer HWZ (besonders bei Phenprocoumon)
- hohe Plasmaeiweißbindung
 - Phenprocoumon > 99%, Metab.: CYP3A4, z.T. 2C9, $t_{1/2}$: 140 h
 - Warfarin > 97-99 %, Metab.: CYP2C9, $t_{1/2}$: 35-45 h
- Bestimmung der Blutgerinnungswerte:
 - Quickwert (Testreagenz- bzw. Labor-abhängig und damit untereinander nicht vergleichbar; daher auch veraltet)
 - international vergleichbarer Wert (INR):
wirksamer Bereich je nach Erkrankung → 2,0 - 3,5

Beeinflussung der gerinnungshemmenden Wirkung von Phenprocoumon durch andere Arzneimittel (1)

- **Verstärkung**

- Amiodaron
- Allopurinol
- Cimetidin
- Phenylbutazon und Analoge
- ASS (hohe Dosen)
- Metronidazol, Sulfonamide, Cephalosporine, Ciprofloxacin
- Ketokonazol und andere Imidazole
- Schilddrüsenhormone
- Statine, Fibrate

Beeinflussung der gerinnungshemmenden Wirkung von Phenprocoumon durch andere Arzneimittel (2)

- **Abschwächung**

- Barbiturate
- Phenytoin
- Carbamazepin
- Rifampicin
- Griseofulvin
- Colestyramin, Colestipol
- Östrogene
- Johanniskrauthaltige Phytopharmaka

Fall 2

- Patient 70 Jahr
- Dialyse, 3 x /Woche (Niereninsuffizienz)
- Herzinsuffizienz
- Schilddrüsenunterfunktion
- Übergewichtig (BMI 33,8), RR 110/70, P 80

Wirkstoff	Handelsname	Stärke	Form					Einheit	Hinweise	Behandlungsgrund
				morgens	mittags	abends	zur Nacht			
Phenprocoumon	Marcumar	3,0mg	Tbl	1					INR>2	Blutverdünnung
Sacubitril Valsartan	Entresto 24mg/26mg	24mg 26mg	Tbl	0,5	0,5					Bluthochdruck
Torasemid	Torasemid Hexal 50mg Filmtabletten	50mg	Tbl	1	1					Bluthochdruck
Sevelamer	Renagel 800mg	800mg	Tbl	2	2	2				Nierenunterfunktion
Calciumacetat Magnesiumcarbonat	OsVaren	435mg 235mg	Tbl	1	1	1				Nierenunterfunktion
Calcitriol	Osteotriol 0,25µg Kapseln	0,25µg	Kps	1						Vitamin D Mangel
Colecalciferol	Dekristol 20.000 I.E. Weichkapseln	20mg	Kps	1					1x/Monat	Vitamin D Mangel
Natriumhydrogencarbonat	Bicanorm magensaftresistente Tabletten	1000mg	Tbl	1		1				Nierenunterfunktion
Pantoprazol	Pantozol 40mg	40mg	Tbl	1		1				Magenschutz
Allopurinol	Allopurinol 100 Heumann	100mg	Tbl			1				Gicht
Poly(styrol-co- divinylbenzol)sulfonsäure (92:8)	Anti-Kalium Na Granulat Btl	12.000 mg	Plv							
Digitoxin	Digitoxin AWD	0,07mg	Tbl	1						Herzschwäche
Metoprolol	Metoprololsuccinat AAA 95mg	95mg	Tbl	1		1				Bluthochdruck
L-Thyroxin	L-Thyroxin Henning 88µg	88µg	Tbl	1						Schilddrüsenunterfunktion
Atorvastatin	Atorvastatin Micro Labs 40mg	40mg	Tbl			1				erhöhte Blutfettwerte
Eisen (III)-Ion	Ferrlecit 62,5mg Ampullen	62,5mg	Amp	1					1x/Woche (Mi)	Eisenmangel
Epoetin	Eporation 2000 I.E./0,5ml	2000 I.E.	Fsp	1					3x/Woche (Mo/Mi/Fr)	Nierenunterfunktion

Fall 3

- Frau AB, 78 Jahre alt.
- 1 - Hypertonie
- 2 - Schilddrüsenunterfunktion
- 3 – chronisches Koronarsyndrom (CCS)
- 4 – Herzinfarkt, vor 4 Monaten
- 5 – Diabetes Typ 2
- Kam ins Krankenhaus wegen “diffusem Blutverlust“

Wirkstoff	Handelsname	Stärke	Form	morgens	mittags	abends	zur Nacht	Einheit	Hinweise	Behandlungsgrund
Ramipril	Ramilich 10mg 100 Tabletten	10mg	Tabletten			1				Bluthochdruck
Metoprolol	Metodura 50mg 100 Tabletten	50mg	Tabletten	1/2		1/2			unzerkaut nach dem Essen	Bluthochdruck
Amlodipin	Amlodipin ratiopharm 5mg	5mg	Tabletten							KHK
Pentaerythyltetranitrat	Pentalong 50mg	50mg	Tabletten	1	1	1				KHK
Torasemid	Torasemid AL 5mg	5mg	Tabletten	1					unzerkaut	Bluthochdruck
Spironolacton	Spironolacton Accord 25mg	25mg	Tabletten	1					zum Essen dazu	Bluthochdruck
Dabigatran 150mg	Pradaxa 150	150 mg	Filmtabletten	1		1				Schlaganfallprophylaxe
Empagliflozin	Jardiance 10mg	10mg	Filmtabletten	1						Diabetes
Metformin	Metformin Lich 1000mg	1000mg	Filmtabletten	1					zum Essen dazu	Diabetes
Tamsulosin	Tamsulosin Zentiva 0,4mg	0,4mg	Retardkapseln	1					nach dem Frühstück	BPHS
Atorvastatin	Atorvastatin-ratiopharm 40mg	40mg	Filmtabletten			1			keinen Grapefruitsaft	Cholesterinsenkung
L-Thyroxin	L-Thyrox Hexal 150µg	150µg	Tabletten	1					ca. 1 Stunde vor dem Frühstück	Schilddrüsenunterfunktion
Esomeprazol	Esomeprazol Basics 40mg	40mg	HKM	1					ca. 1-1/2 Stunde vor dem Frühstück	nicht bekannt
Nikotin	Nicotinell 7mg/24H Pflaster	7mg/24h	Pflaster	1					zum Aufkleben auf die Haut	Nikotinersatz/-entzug

Fall 2 Medikation -Auszug-

Ramipril	Ramilich 10mg 100 Tabletten	10mg	Tabl			1
Metoprolol	Metodura 50mg 100 Tabletten	50mg	Tabl	1/2		1/2
Pentaerythityltetranitrat	Pentalong 50mg	50mg	Tabl	1	1	1
Torasemid	Torasemid AL 5mg	5mg	Tabl	1		
Spironolacton	Spironolacton Accord 25mg	25mg	Tabl	1		
Dabigatran	Pradaxa 150 mg	150 mg	Ftbl	1		1
Empagliflozin	Jardiance 10mg	10mg	Ftbl	1		
Metformin	Metformin Lich 1000mg	1000mg	Ftbl	1		

Grund für die Krankenhauseinweisung

- ???

Vorgehen bei einer Blutung

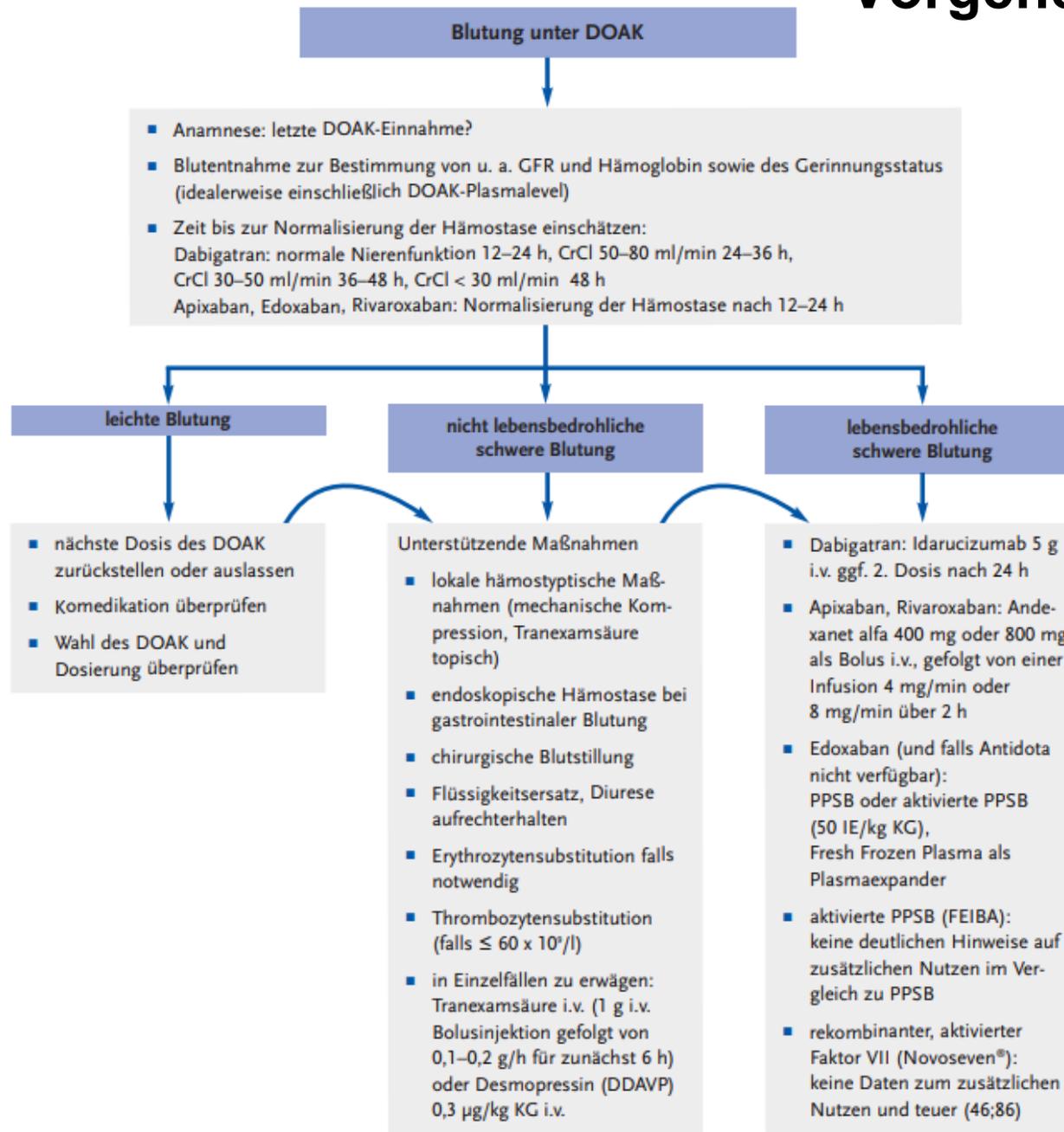


Abbildung 1: Vorgehen bei Blutungen unter DOAK – modifiziert nach (46;83;84)

Aus Leitfaden: Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern. 3. Auflage, 2019

Hilfreiche Fragen, Informationen

Blutung unter DOAK

- Anamnese: letzte DOAK-Einnahme?
- Blutentnahme zur Bestimmung von u. a. GFR und Hämoglobin sowie des Gerinnungsstatus (idealerweise einschließlich DOAK-Plasmalevel)
- Zeit bis zur Normalisierung der Hämostase einschätzen:
Dabigatran: normale Nierenfunktion 12–24 h, CrCl 50–80 ml/min 24–36 h,
CrCl 30–50 ml/min 36–48 h, CrCl < 30 ml/min 48 h
Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban: Normalisierung der Hämostase nach 12–24 h

Welche Antikoagulation ist angebracht?

1. Phenprocoumon
2. Rivaroxaban
3. Apixaban
4. Dabigatran
5. ASS

Fall 2 Medikation -Auszug-

Ramipril	Ramilich 10mg 100 Tabletten	10mg	Tabl			1
Metoprolol	Metodura 50mg 100 Tabletten	50mg	Tabl	1/2		1/2
Pentaerythityltetranitrat	Pentalong 50mg	50mg	Tabl	1	1	1
Torasemid	Torasemid AL 5mg	5mg	Tabl	1		
Spironolacton	Spironolacton Accord 25mg	25mg	Tabl	1		
Dabigatran	Pradaxa 150 mg	150 mg	Ftbl	1		1
Empagliflozin	Jardiance 10mg	10mg	Ftbl	1		
Metformin	Metformin Lich 1000mg	1000mg	Ftbl	1		

DOAK = NOAK

- direkten oralen Antikoagulanzen = **DOAK**
- auch **NOAK** – „nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen“
- Zugelassen:
 - für die Prävention des Schlaganfalls
 - der tiefen Beinvenenthrombose
 - der Lungenembolie
 - Rivaroxaban hat zusätzlich eine Zulassung für das akute Koronarsyndrom

Hauptindikation: Schlaganfallprävention bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF). Patienten mit VHF haben ein fünffach erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall, der wiederum mit hoher Morbidität und Mortalität einhergeht.

Nicht-Vitamin-K-antagonistischen oralen Antikoagulanzen (DOAK/NOAK)

- Seit 2011 sind vier NOAK auf dem Markt:
 - Dabigatran (Pradaxa®)
 - Apixaban (Eliquis®)
 - Edoxaban (Lixiana®)
 - Rivaroxaban (Xarelto®)
-
- Dabigatran: direkter Thrombin-Inhibitor
 - Xabane: Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban hemmen direkt den zur Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin benötigten Faktor Xa. (Faktor Xa-Hemmer)

Rivaroxaban (Xarelto®)

- Oraler Faktor Xa-Hemmstoff
- Halbwertszeit von 5-9 h (Jüngere), 11-13 h (Ältere), d.h. Dosierungsintervall alle 24 h
- ~ **30 % renal ausgeschieden !!**
- > 80% Bioverfügbarkeit
- Schneller Wirkungseintritt (2-4 h)
- Dosierung:
 - Prävention Schlaganfall u. systemischer Embolie bei VHF: 20mg/d
 - Behandlung TVT/Prophylaxe von rezidivierender TVT/LE nach akutem Vorfall: 3 Wochen 2 x 15mg, 1 x 20mg/d
 - Prophylaxe venöser TE nach Hüftgelenk/Kniegelenkersatz: 1 x 10mg/d

Wirkstoff	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Dosierfrequenz	2x/d	1x/d	2x/d	1x/d
SD bei nv.-VHF	150 mg	20 mg	5 mg	60 mg
Dosisanpassungen	<p>110 mg bei einem der folgenden Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter \geq 80 Jahre • Verapamil Einnahme • KrCl zwischen 30 und 50 mL/min 	<p>15 mg bei einer KrCl zwischen 49 und 15 mL/min</p>	<p>2,5 mg bei mindestens zwei der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serumkreatinin >1.5 mg/dl • Alter \geq 80 Jahre; • Körpergewicht \leq 60 kg 	<p>30 mg bei einem der folgenden Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • KrCl 15–50 mL/min • Körpergewicht \leq 60 kg • Einnahme von Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol
Kontraind.	KrCl** $<$ 30 ml/min	KrCl $<$ 15 mg/min	KrCl $<$ KrCl $<$ 15 mg/min	KrCl $<$ 15 mg/min

Rivaroxaban versus Rivaroxaban plus ASS

Sekundärprophylaxe bei kardiovaskulären Erkrankungen:

- ASS: Risikosenkung 19% kvE, 9% Sterblichkeit
- ASS plus OAK: Steigerung des Blutungsrisikos
- COMPASS Studie:
 - niedrig dosiertes Rivaroxaban plus ASS: Gesamtmortalität um 18% reduziert.
 - Mehr Blutungen als unter ASS (3,1% versus 1,9%) meist GI-Blutungen
- NAVIGATE ESUS-Studie: Vergleich Rivaroxaban (15mg/d) zu ASS (100mg/d) zur Sekundärprävention von Schlaganfällen: Rivaroxaban vergleichbar ASS
- Bei Vorhofflimmern sind NOAK einem Vitamin-K-Antag. vorzuziehen.

Prävention von gastrointestinalen Blutungen unter Plättchenhemmern oder Antikoagulantien

- PPI-Gabe dauerhaft:
- Bei Patienten mit
 - ASS Monotherapie
 - Duale plättchenhemmende Therapie
 - Orale Antikoagulation (VKA)

Medikationsfehler

- Einnahmefehler
- ungenügende Überwachung des Blutbildes und/oder der Nieren- und Leberwerte
- keine Dosisanpassung bei nachlassender Nierenfunktion
- mangelnde Berücksichtigung pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Interaktionen

- Fazit: mehr als die Hälfte schwerwiegender Nebenwirkungen entstehen durch Medikationsfehler und sind daher vermeidbar.

seit 26.04.2019 zugelassen

- **Andexanet alfa. (Ondexxya ®)**
- Gabe: i.v.
- Das rekombinante Protein ähnelt dem körpereigenen Faktor Xa und ist aufgrund einer strukturellen Veränderung in der Lage, spezifisch und direkt die gerinnungshemmende Wirkung von Faktor-Xa-Hemmern zu revidieren. Es bindet alle direkten und indirekten Faktor Xa-Inhibitoren.
- Andexanet alfa wirkt dabei als eine Art Köder (decoy), der an den nicht proteingebundenen, freien Anteil eines Faktor-Xa-Hemmers im Blut bindet und so dessen Bindung an nativen Faktor Xa und die dadurch induzierte Gerinnungshemmung verhindert. Anschließend wird der Komplex aus Andexanet alfa und Faktor-Xa-Hemmer über die Leber eliminiert.

Notfallmedikation – für Dabigatran (Pradaxa®)

- **Antidot eines Gerinnungshemmers**
- **Idarucizumab (Praxbind®)**, das spezifische Antidot gegen Dabigatran (Pradaxa®).
- Antikörperfragment bindet spezifisch an Dabigatran-Moleküle, kein Eingriff in die Gerinnungskaskade
- Sofortige, vollständige und anhaltende Wirkung
- Wirkung innerhalb von Minuten, Wirkdauer bis 72 h
- Dosis: 5g Idarucizumab
- Kein prokoagulatorischer Effekt
- Überprüfung an dTT (verdünnte Thrombinzeit) und ECT (Ecarin Gerinnungszeit)

10 Tipps zur richtigen Anwendung von NOAKs

- **1) NOAK oder VKA? Therpiestart**
 - zugelassenen Indikationen, Komedikationen, Kontraindikationen, Arzneimittelinteraktionen, Alter, Gewicht, Nierenfunktion sowie weiteren Begleiterkrankungen. NOAK: Einnahmemodalitäten, Adhärenz
- **2) Notfall-Pass (EHRA – online)**
- **3) Monitoring: nicht erforderlich**
 - Ausnahme: Notfallsituationen (aPTT – Dabigatran, PT – FaktorXa-Hemmer)
- **4) Arzneimittelinteraktion**
 - VKA: cave; weniger Interaktionen derzeit unter NOAKs, NOAKs sind Substrate für den P-Glykoprotein(P-gp)-Transporter. (P-gp-Hemmung durch z. B. Verapamil, Amiodaron)

10 Tipps zur richtigen Anwendung von NOAKs

- **5) Umstellung VKA – NOAK**

- VKA auf NOAK: wenn INR-Wert $< 2,0$ bzw. $< 2,5$ Start NOAK. NOAK auf VKA Therapie mit beiden Arzneimitteln fortführen, bis INR-Wert im therapeutischen Bereich liegt. Da die NOAKs die Messung beeinflussen können, sollte der INR-Wert immer vor der Einnahme der NOAKs bestimmt werden

- **6) Adhärenz**

- antikoagulative Effekt 12-24 Stunden, Plasmaspiegel nur vom Zeitpunkt der letzten Einnahme abhängig, Patientenschulung, Schulung der Angehörigen, Follow-ups, Einsatz von Medikamentenboxen, einfache Dosierungsregeln

10 Tipps zur richtigen Anwendung von NOAKs

- **7) Dosierungsfehler**

- Vergessene Einnahme: 2 x tägl. Einnahme: bis zu 6 h, (1xtägl. E: bis zu 12 h)
- Doppeldosierung: bei erhöhtem Blutungs- und niedrigem Thromboserisiko, Therapie zum nächsten Zeitpunkt fortführen

- **8) chronische Niereninsuffizienz**

- Risikofaktor für Thromboembolie und Blutungen bei VHF
- Kreatinin-Clearance <60ml/min Prädiktor

- **9) Überdosierung/Blutungskomplikation**

- Antidots

- **10) Bridging ?**

- Pause 24-48 h vor OP/invasiven Untersuchungen

Fazit:



Auf einen Blick

- Dosierung bei VKA individuell anpassen (Monitoring)
- Dosierung bei NOAK exakt gemäß Indikation (Anamnese)
- Berücksichtigung Komorbiditäten und Organleistung
- Beachtung der aktuellen Empfehlungen zur antithrombotischen Therapie beim chronischen Koronarsyndrom

- ilsabe@behrens-rz.de

Backup

Empfehlungen Änderung der Lebensweise für Patienten mit chronischem Koronarsyndrom (CCS)

- Management
- **A:** ASS + Anti-ischämische Medikation
- **B:** Betablocker (Blutdrucksenkend)
- **C:** Cholesterol (Senkend)
- **D:** Diabetes (Diät)
- **E:** Exercise + Education
- Ziele:
- Blutdruck <140/90 mmHg (<130/80 DM, Nieren)
- LDL <100 (70) mg/dl
- Raucherentwöhnung
- Gewicht: BMI: 18,5-24,9
- Gesunde Ernährung
- Hb_{A1c} <7%
- Sport: 30-60 min/d
- Grippe-Schutzimpfung
- Gemäß: www.khk.Versorgungsleitlinie.de