



Update Pharmazie

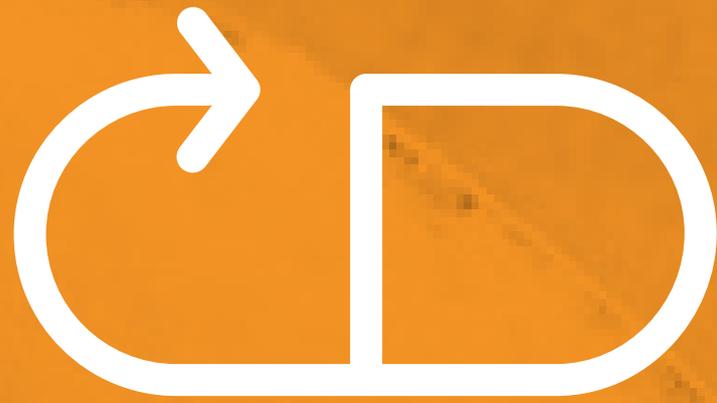
Kojda / Hohlfeld

Update Orale Antikoagulanzen

Arzneitherapie, Gerinnungsmanagement,
Beratung



Deutscher
Apotheker Verlag



Update Pharmazie

Kojda / Hohlfeld

Update Orale Antikoagulanzen

Arzneitherapie, Gerinnungsmanagement, Beratung

Georg Kojda, Düsseldorf
Thomas Hohlfeld, Düsseldorf

Mit 48 Abbildungen und 16 Tabellen



Deutscher
Apotheker Verlag

Zuschriften an

lektorat@dav-medien.de

Anschriften der Autoren

Prof. Dr. Georg Kojda
Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Universitätsstraße 1
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. med. Thomas Hohlfeld
Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Universitätsstraße 1
40225 Düsseldorf

Alle Angaben in diesem Buch wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können die Autoren und der Verlag keine Gewähr für deren Richtigkeit übernehmen.

Ein Markenzeichen kann markenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <https://portal.dnb.de> abrufbar.

Jede Verwertung des Werkes außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Übersetzungen, Nachdrucke, Mikroverfilmungen oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen.

1. Auflage 2018
ISBN 978-3-7692-7048-8 (Print)
ISBN 978-3-7692-7149-2 (E-Book, PDF)

© 2018 Deutscher Apotheker Verlag
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
www.deutscher-apotheker-verlag.de
Printed in Germany

Satz: primustype Hurler GmbH, Notzingen
Druck und Bindung: CPI, Leck
Umschlagabbildung: Alexandr Mitiuc / adobe.stock.com
Umschlaggestaltung: deblik, Berlin

Vorwort

Orale Antikoagulation ist eine seit fast 70 Jahren genutzte therapeutische Option. Ihren Ursprung hatte diese Medikation in der Aufklärung vieler ungeklärter tödlicher Blutungen bei Rindern in den USA. Dabei stellte sich heraus, dass die Rinder kein Prothrombin mehr bilden konnten. Als Ursache hierfür wurde bereits 1939 eine Intoxikation mit Dicoumarol identifiziert, welches aus verdorbenem Silofutter aus weißem Steinklee (*Melilotus albus*) isoliert werden konnte. Die Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF) förderte die Erforschung synthetisch hergestellter 4-Hydroxy-Cumarine und erhielt 1948 das Patent für Warfarin. Zunächst wurde der Wirkstoff ausschließlich als Rodentizid genutzt, hauptsächlich weil er für die Anwendung als Arzneimittel beim Menschen zu riskant erschien. Erst nachdem ein Suizidversuch mit großen Mengen von Warfarin überlebt wurde, begann Anfang der 1950er Jahre der Siegeszug der Cumarine in der Medizin. Fast zeitgleich mit Warfarin wurde Phenprocoumon zugelassen.

Die orale Antikoagulation ist seitdem für nahezu alle medizinischen Disziplinen von außergewöhnlicher Bedeutung, da Thromboembolien viele verschiedene Ursachen haben können. Die Cumarine waren bis 2008 die einzigen oral verfügbaren Antikoagulanzen und werden auch heute noch sehr breit eingesetzt. So wurden nach dem Arzneiverordnungsreport 2016 im Jahr 2015 zulasten der gesetzlichen Krankenkassen 345 Millionen definierte Tagesdosen verordnet. Dies entspricht einer Gesamtsumme von 62,1 Millionen Euro. Allerdings sind Cumarine wegen des hohen Blutungsrisikos sowie der zahlreichen Interaktionen keine idealen Arzneimittel. Darüber hinaus erfordert die Therapie eine strikte Überwachung der Gerinnung, um die optimale Nutzen-Risiko-Relation zu gewährleisten. Inzwischen kann dieses Monitoring, wie in den USA, auch von entsprechend geschulten Apothekern durchgeführt werden. Erfahrungen aus den USA haben eindeutig gezeigt, dass dies zu einer deutlichen Verbesserung der Einstellung der Gerinnung führt. Das Monitoring erlaubt zwar eine individuelle Dosisanpassung, stellt jedoch für die Patienten eine Belastung dar

und ist ein wichtiger Grund für fehlende Adhärenz. Daher wurde seit Jahrzehnten nach Alternativen gesucht, die eine einfacher durchzuführende und stabile orale Antikoagulation erlauben.

Mit der Einführung von Ximelagatran in Europa schien dieses Ziel zunächst erreicht, doch der Arzneistoff musste nach kurzer Zeit wegen Hepatotoxizität wieder vom Markt genommen werden. Erst die Zulassung von Dabigatran durch die European Medicines Agency im April 2008 brachte den Durchbruch zu einer neuen Klasse von direkt wirksamen oralen Antikoagulanzen, die in der Routine keines Monitorings mehr bedürfen. Ein weiterer wichtiger Vorteil ist, dass diese neuen Antikoagulanzen deutlich weniger Hirnblutungen verursachen als Cumarine. Bereits ein halbes Jahr nach Dabigatran erfolgte die erste Zulassung für Rivaroxaban. Apixaban folgte im Jahr 2011 und Edoxaban im Jahr 2015. Anders als Cumarine sind nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen (NOAK) selektive Inhibitoren einzelner Gerinnungsfaktoren (Thrombin bzw. Faktor Xa). Diese Gruppe hat eine selten zu beobachtende Erfolgsgeschichte. In nur drei Jahren (2012–2015) stieg das Verordnungsvolumen der NOAK von 38 auf 253 Millionen definierte Tagesdosen. Dies entspricht in etwa einer Gesamtsumme von 886 Millionen Euro.

Aufgrund der rasant angestiegenen Bedeutung der NOAK besteht ein erheblicher Informationsbedarf für alle Apotheker und Ärzte. Das vorliegende Werk fasst die wichtigsten Erkenntnisse über die Wirkungsweise sowie die derzeitige klinische Anwendung dieser Wirkstoffklasse zusammen. Darüber hinaus werden dem Leser auch ausführliche Informationen zur pharmazeutischen Beratung und Betreuung von Antikoagulation-Patienten an die Hand gegeben, beispielsweise zur Sicherung von Adhärenz sowie zur Vermeidung von Komplikationen.

Düsseldorf, im Frühjahr 2018

Georg Kojda
Thomas Hohlfeld

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	V
Abkürzungsverzeichnis	IX
1 Das Gerinnungssystem	1
Primäre und sekundäre Hämostase	1
Primäre Hämostase	1
Sekundäre Hämostase	2
Bedeutung des Gerinnungsstatus	3
Thromboplastinzeit (Prothrombinzeit, Quick- bzw. INR-Wert).....	3
Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT, PTT)	4
Thrombinzeit (TZ).....	4
Faktor-Xa-Aktivität	5
Arterielle Thrombosen und Embolien	5
Venöse Thrombosen und Embolien	5
2 Indikationen für nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen	7
Akutes Koronarsyndrom	7
Tiefe Venenthrombose und Lungenembolie	8
Folgeerkrankungen venöser Thrombosen.....	8
Prophylaxe venöser Thrombosen	9
Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern	10
3 Wirkstoffe	11
Heparine am Beispiel Enoxaparin	11
Wirkungsmechanismus.....	12
Pharmakokinetik	12
Monitoring.....	13
Indikationen	13
Nebenwirkungen	15
Warnhinweise und Kontraindikationen.....	16
Vitamin-K-Antagonisten	16
Wirkungsmechanismus.....	16
Pharmakokinetik	16
Wirkungen und Monitoring.....	17
Indikationen	18
Nebenwirkungen	18
Kontraindikationen	18
Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen	18
Dabigatran.....	18
Rivaroxaban	24
Apixaban.....	29
Edoxaban	35
Effektivität und Sicherheit der Wirkstoffe im Vergleich	39
Effektivität	39
Sicherheit.....	41
Indikationsbezogene Nutzen-Risiko-Relation.....	43

4 Antidote für Antikoagulanzen	45
Blutungen unter Antikoagulanzen	45
Enoxaparin	45
Warfarin	46
Protamin	46
Phytomenadion (Vitamin K₁)	48
Indikationen	48
Nebenwirkungen	49
Hämostyptika, Blutprodukte	49
Idarucizumab	49
Klinische Effektivität	50
Andexanet alfa	53
Ciraparantag	54
5 Pharmazeutische Betreuung bei Therapie mit Antikoagulanzen	55
INR-Wert-Einstellung	55
Nutzen der richtigen INR-Einstellung	56
Gefahren einer falschen INR-Einstellung	56
Ernährung	57
Vitamin-K-Aufnahme	58
Einnahme vor bzw. nach der Mahlzeit	58
Therapieadhärenz (Compliance)	58
Gefahren der Non-Adhärenz	59
Erkennen von Non-Adhärenz	59
Vitamin-K-Antagonisten	59
Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen	60
Interaktionen	61
Vitamin-K-Antagonisten	62
Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen	63
Vitamin-K-Antagonisten versus NOAK	66
Literatur	67
Bildnachweis	72
Sachregister	73
Die Autoren	77