

Seminartag „ Herz und Gefäße“



Orale Antikoagulation- Fluch oder Segen moderner Therapiemöglichkeiten



KOSTA

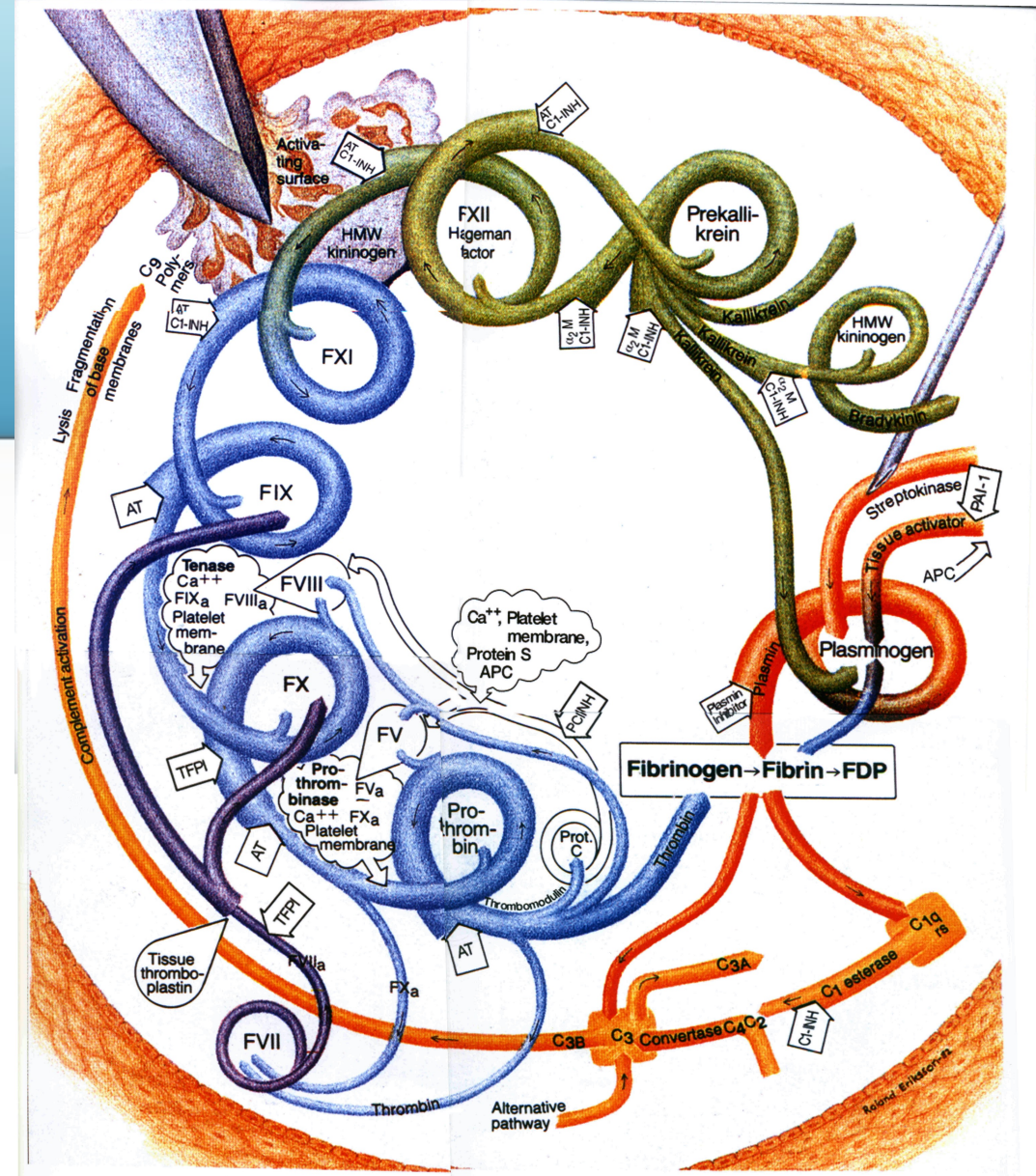
Dr. med. Jörg Schleinitz,
FA für Allgemeinmedizin, Phlebologie
Tätigkeitsschwerpunkt Lymphologie
Lützen
info@das-bein.de

Agenta



- Blutstillung und Gerinnung – Grundlagen
 - Blutstillung
 - Blutgerinnung
- Gerinnungshemmer
- Substanzen und Indikationen
- Zusammenfassung

Blutstillung und Gerinnung



Thrombozytenaggregationshemmer



- Cox1-Hemmer → Acetylsalicylsäure **irreversibel** → Thromboxan A2
 - Non-Responder? → Compliance! <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2010/daz-12-2010/wenn-patienten-auf-ass-oder-clopidogrel-nicht-ansprechen>
 - NSAR – Cox-1-Hemmung!
- ADP-Rezeptor-Block (P2Y12) CAVE: CYP2C19 !! → Omeprazol!!!!
 - Ticlopidin (Tyklid®) **irreversibel**
 - Clopidogrel (Iscover®, Plavix®) **irreversibel**, Prasugrel (Efient®) **irreversibel**
 - Ticagrelor (Brilique®) → CYP3A4, **reversibel**, Cangrelor
- Glykoprotein-IIa/IIIb-Rezeptorantagonisten
 - Eptifibatid (Integrilin®), Tirofiban (Aggrastat®)

Thrombozytenaggregationshemmer 2



- Leitlinien????
- Indikation??? Instabile AP, AMI, Apoplex, post-OP
- AMR???

Clopidogrel als Monotherapie zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Herzinfarkt, mit ischämischem Schlaganfall oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit.

Dies gilt nicht für Patienten mit

- pAVK-bedingter Amputation oder Gefäßintervention oder diagnostisch eindeutig gesicherter typischer Claudicatio intermittens mit Schmerzurückbildung in < 10 min bei Ruhe oder Acetylsalicylsäure-Unverträglichkeit, soweit wirtschaftliche Alternativen nicht eingesetzt werden können.

https://www.g-ba.de/downloads/83-691-714/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung_2022-01-18.pdf

Thrombozytenaggregationshemmer 2



- Leitlinien????
- Indikation??? Instabile AP, AMI, post-OP
- AMR???

Clopidogrel als Monotherapie zur Sekundärprävention von thrombotischen Ereignissen bei Patienten mit Herzinfarkt, mit ischämischem Schlaganfall oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit.

Dies gilt nicht für

- pAVK-bedingter Claudicatio intermittens oder Gefäßintervention oder diagnostisch eindeutig gesicherter typischer Claudicatio intermittens mit Spontanzurückbildung in < 10 min bei Ruhe oder Acetylsalicylsäure-Unverträglichkeit, soweit wirtschaftliche Alternativen nicht eingesetzt werden können.

https://www.g-ba.de/downloads/83-691-714/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung_2022-01-18.pdf

Thrombozytenaggregationshemmer 3

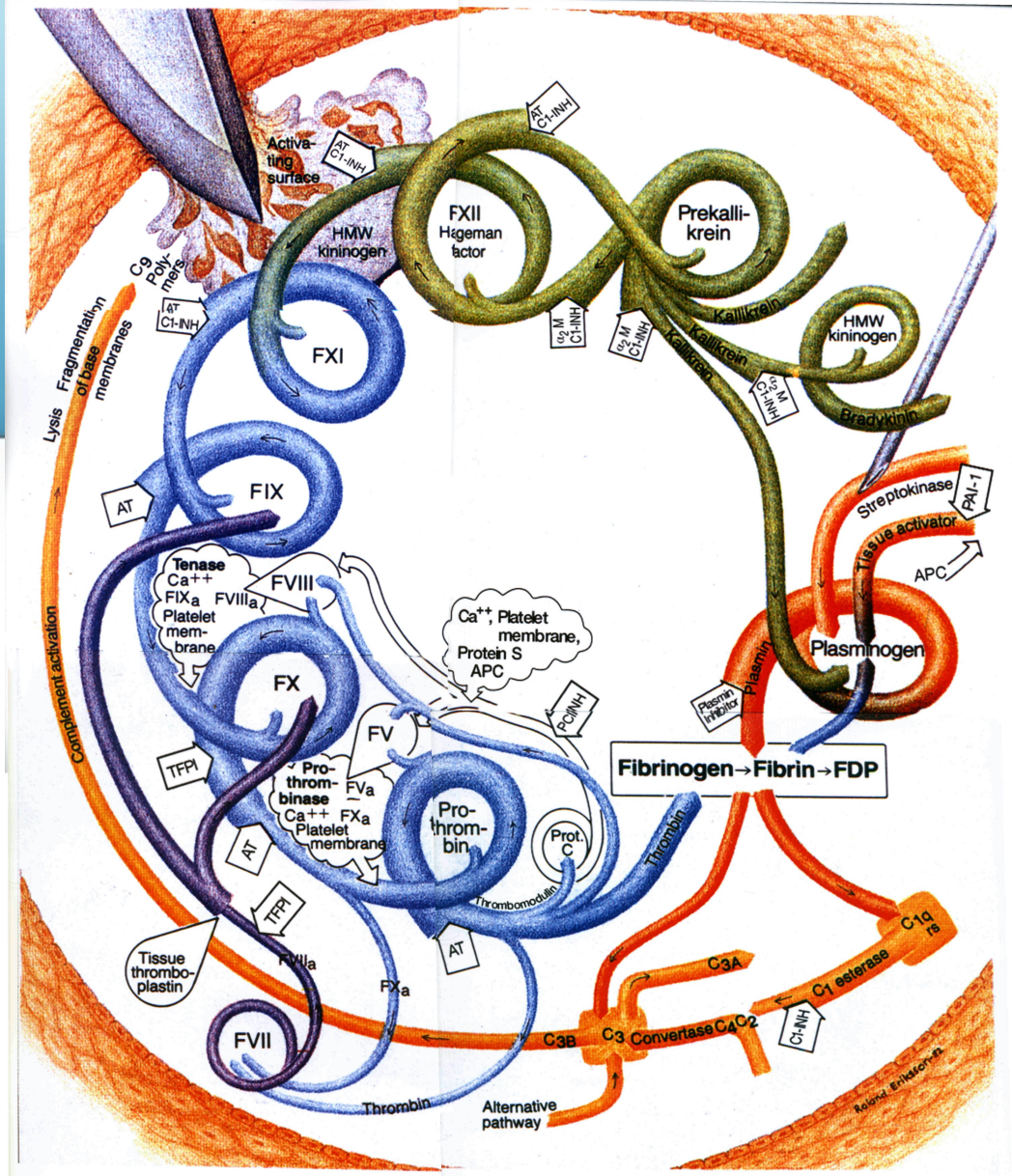
Zusammenfassung



- Unterscheide **Blutstillung** und **Blutgerinnung**
- TAH –Indikation ARTERIELLE Thromembolieprophylaxe
- CAVE: ASS plus klassische NSAR (Cox1!!!)
- CAVE: TAH plus Omeprazol (CYT P-450)

<https://drug-interactions.medicine.iu.edu/MainTable.aspx>

Beachte Diagnosen I70.20 ff und T88.7



Gerinnung

Fibrinolyse



Aktivatoren

Inhibitoren

Aktivatoren

Inhibitoren

Tissue factor;
Faktor XII

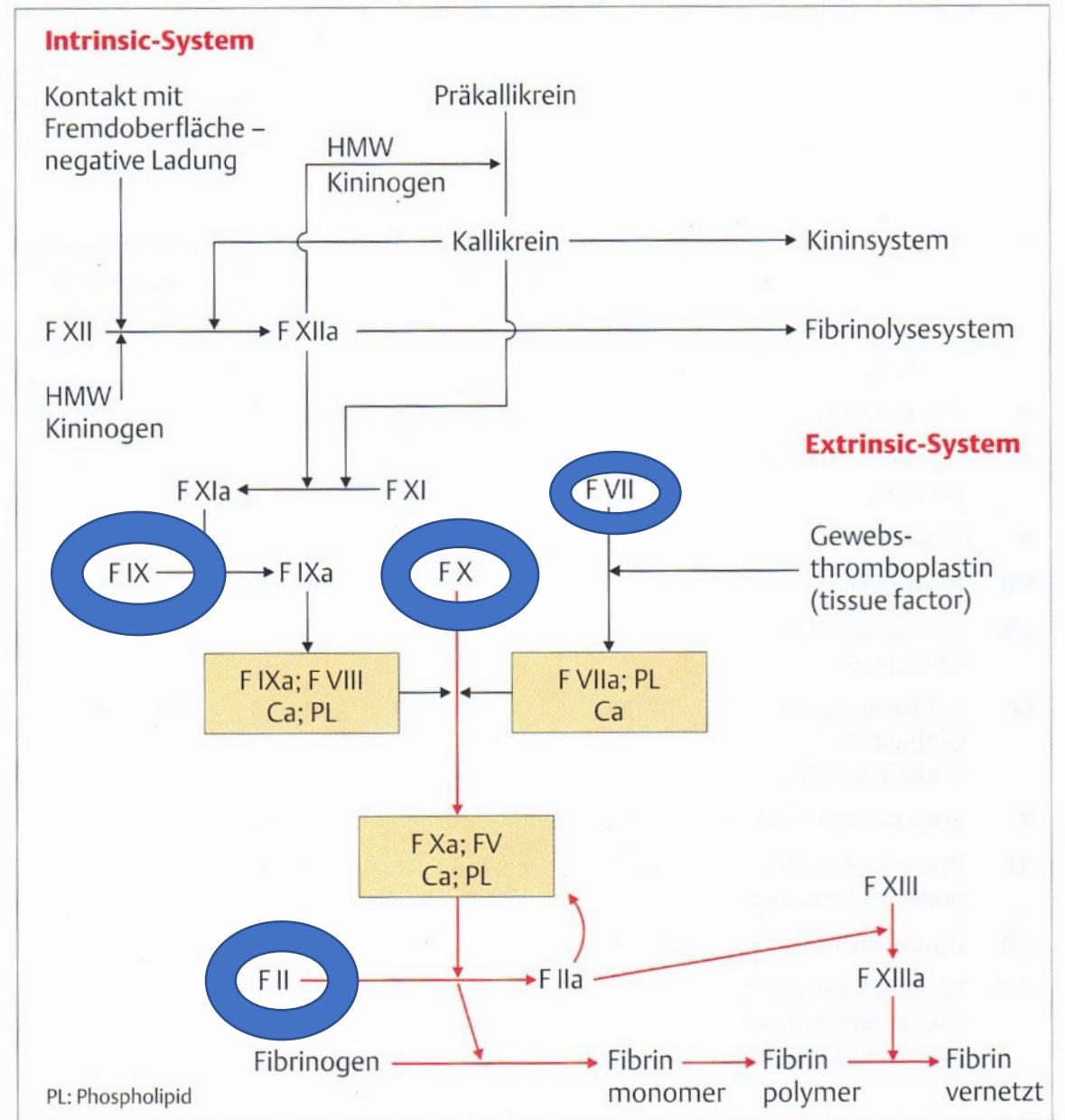
Antithrombin III;
Protein c; Protein
s

Faktor XII;
Kallikrein; t-PA;
Urokinase

PAI=
Plasminogen-
aktivatorinhibitor

Gerinnung

Vitamin K-abhängige Faktoren

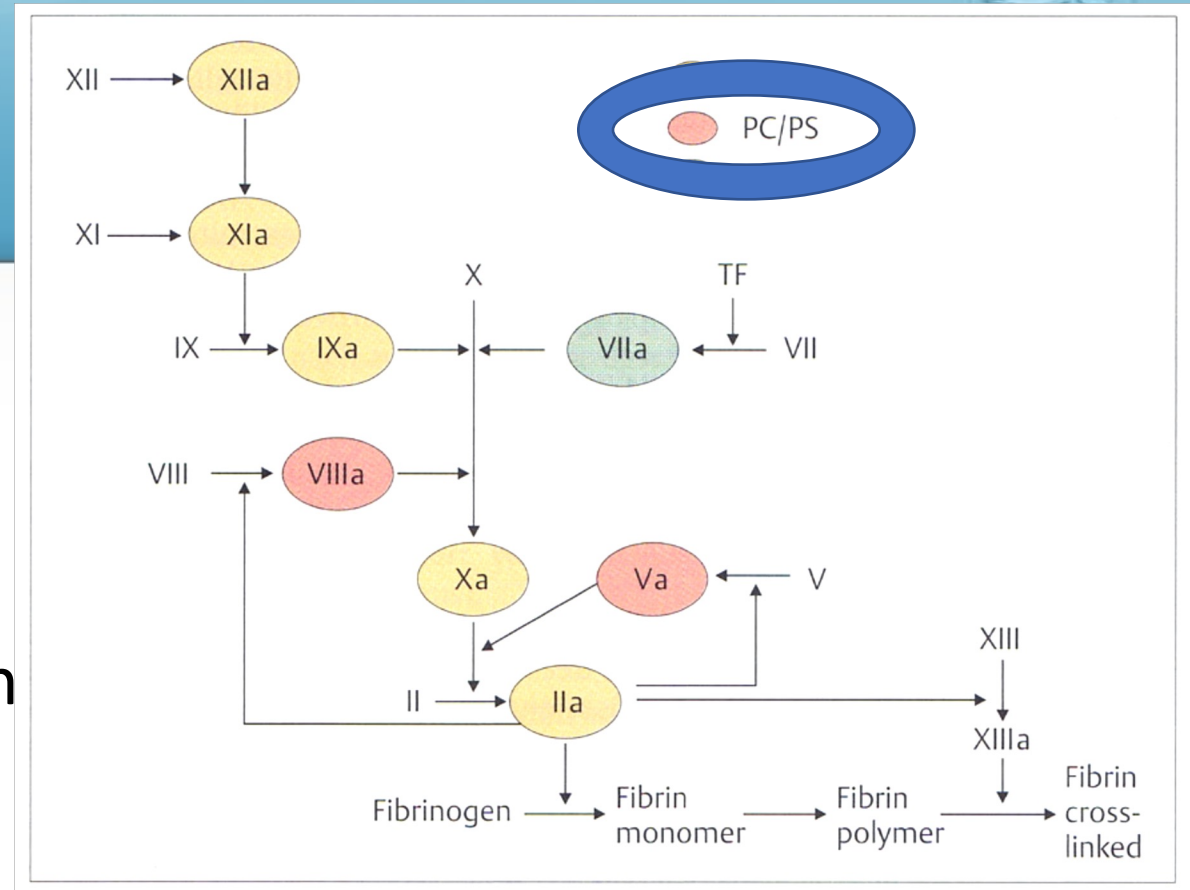


Quelle: Kemkes-Matthes B, G Oehler: Blutgerinnung und Thrombose, 3. Auflage, Stuttgart: Thieme, 2001

Gerinnungs-Inhibitoren



- PC/PS Vitamin-K-abhängig
- AT-III-, PS und PC-Mangel
in % (Norm >70%)
- aPC-Resistenz bei F-V-Mutation
(hetero-, homozygot)



Quelle: Kemkes-Matthes B, G Oehler: Blutgerinnung und Thrombose, 3. Auflage, Stuttgart: Thieme, 2001

Hereditäre Gerinnungsstörung



Gen-DIAGNOSTIK

JA **?** **NEIN**

Hereditäre Gerinnungsstörung

Gen-DIAGNOSTIK

Thrombophiliediagnostik in
Gerinnungssprechstunde!!!!!!

?

NEIN

Medikamente



- Heparin
- Niedermolekulares Heparin
- Fondaparinux
- Vitamin-K-Antagonisten
- NOAKS/ DOAKS

Heparin- UFH



- AT-III Aktivierung
- Therapie i.v. Bolus 75-150 IE/kg KG, dann 20.000-50.000 IE/d
- PTT 2- bis 3-fach verlängert, Antidot: Protaminsulfat
- **CAVE: HIT II → Thrombo bis Tag 20 min. 2x wöchtl.**
- **Alternative: Hirudin (Refludan[®]), Fondaparinux (Arixtra[®])**
- durch mögliche PTT-Kontrolle Alternative bei Niereninsuffizienz

Niedermolekulares Heparin - NMH



- Ein- bis Zweimalgabe in Prophylaxe und Therapie
- HIT selten → Thrombokontrolle bis Tag 20 min. 2x wöchtl.
- Keine Gerinnungskontrolle
- Indikation: Herzklappenersatz
- CAVE: Niereninsuffizienz - GFR ausrechnen!!!! (→www)

Niedermolekulares Heparin



- Certoparin (Mono-Embolex[®])
- Dalteparin (Fragmin[®], Fragmin P forte[®])
- Enoxaparin (Clexane[®])
- Nadroparin (Fraxiparin[®], Fraxodi[®])
- Tinzaparin (Innohep[®])

Certoparin (Mono-Embolex®)



Indikation	Dosierung
<ul style="list-style-type: none">- Prophylaxe bei mittlerem+hohem OP-Risiko- Prophylaxe bei akutem Apoplex (Infarkt)- Prophylaxe bei Immobilisation/ Innere- Während Hämodialyse	1x tgl 3000 IE
<ul style="list-style-type: none">- Therapie TVT	2x 8000 IE gewichtsunabhängig

Cave: Gewicht < 60kg (8000IE), GFR <30ml/min

Dalteparin (Fragmin[®], Fragmin P forte[®])



Indikation	Dosierung
Prophylaxe niedriges und mittleres OP-Risiko Prophylaxe hohes OP-Risiko, Immobilisation/ Innere	1x tgl. 2500 IE Fragmin P 1x tgl. 5000 IE Fragmin P Forte

GFR < 15 ml/min; Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder möglich (F Xa-Kontrolle)

Enoxaparin (Clexane®)



Indikation	Dosierung
Prophylaxe mäßiges und hohes OP-Risiko Prophylaxe bei Immobilisation/ Innere	Mäßig 1xtgl. 2000 IE, hoch 1xtgl. 4000 IE 1x tgl. 4000 IE
Therapie Tiefer Venenthrombosen TVT und Lungenembolien LE	2x tgl. 100 IE/kg Kg (1x tgl. 150 IE/kg KG bei niedrigem Risiko mgl.)
Langzeittherapie TVT und LE	5-10 Tage 2x tgl. 100 IE/kg KG dann...
Rezidivprophylaxe bei aktiven Tumorerkrankungen	...1x tgl. 150 IE/kg KG bis 6 Monate, → Re-Evaluation
Prophylaxe bei Hämodialyse	100-50 IE/kg KG
Therapie instabile AP und NSTEMI mit ASS	2x tgl. 100 IE/kg KG
Therapie STEMI mit folgender PTCA	3000 IE sofort i.v., simultan 2x tgl. 100 IE/kg KG

**Cave: GFR < 15ml/min; NSTEMI/ STEMI Dosisanpassung ab 75. Lj
Schwangerschaft 2.+3. Trimenon, Stillzeit möglich**

Nadroparin (Fraxiparin[®], Fraxodi[®])



Indikation	Dosierung
Prophylaxe bei niedrigem, mittleren und hohem OP-Risiko	1x tgl. 3000 IE mindesten 7 Tage
Prophylaxe größerer orthopädischer OP HTEP	1x tgl. gewichtsadaptiert nach Tabelle
Prophylaxe bei Immobilität/ Innere	1x tgl. 0,4ml (<70kg), 0,6ml (>70kg)
Therapie Tiefer Venenthrombosen TVT	2x tgl. gewichtsadaptiert je 10kg KG 0,1ml
Prophylaxe bei Hämodialyse	1-2x gewichtsadaptiert
FRAXODI Therapie TVT	1x tgl. gewichtsadaptiert 0,1ml/10kg KG

CAVE: GFR <30 ml/min;

Tinzaparin (Innohep 3500[®], Innohep 20.000 Anti-XaIE/ml)



Indikation	Dosierung
Prophylaxe mittleres OP-Risiko	1x tgl. 3500 IE
Prophylaxe hohes OP-Risiko	1x tgl. 4500 IE
Prophylaxe bei Immobilisation/ Innere	1x tgl. 3500 IE
Prophylaxe bei Hämodialyse	2500 IE i.v. als Bolus
Therapie der TVT und LE	1x tgl. 175 IE/kg KG
Langzeitbehandlung TVT und LE bei aktiver Thromboembolieerkrankung	

Cave: GFR < 20 ml/min, Schwangerschaft, Stillzeit möglich

Zusammenfassung NMH



- Indikationen beachten
- Dosierungen beachten Prophylaxe/ Therapie
- Thrombozytenkontrolle 2x wöchtl. bis Tag 21
- Sonderfall Schwangerschaft/ Stillzeit
- **CAVE: GFR ausrechnen!!!!**

Sonderfall: Fondaparinux (Arixtra®)



Indikation	Dosierung
Prophylaxe größerer orthopädischer Eingriffe HTEP, KTEP Prophylaxe hohes OP-Risiko Prophylaxe Immobilisation/ Innere	1x tgl. 2,5mg
Therapie der Oberflächlichen Venenthrombose OVT	1x tgl. 2,5 mg
Therapie TVT und LE Erwachsener, stabil	1x tgl. 7,5mg (5mg <50kg; >100kg 10mg)

Cave: GFR <20 ml/min; Keine („selten“) HIT → keine Thrombokontrolle!

Preise und AM-Richtgröße????????????????????



• Mono-Embolex [®] 30.000 Prophylaxe	20 Stück N2	82,37
• Fragmin P forte [®] 5000 IE	20 Stück N2	161,84
• Clexane [®] 4000 IE	20 Stück N2	109,15
• Fraxiparin [®] 0,4	20 Stück N2	111,31
• Innohep [®] 4500	30 Stück	139,58
• Arixtra [®] 2,5	20 Stück	92,70

Quelle: www.shop-apotheke.com am 22.06.2022 21.00 Uhr



FRAGEN?????
FRAGEN?????

Orale Antikoagulation – Cumarine und DOAK



- Phenprocoumon (Falithrom[®])
- Warfarin (Coumadin[®])
- Apixaban (Eliquis[®])
- Dabigatran (Pradaxa[®])
- Edoxaban (Lixiana[®])
- Rivaroxaban (Xarelto[®])

Cumarine



- Phenprocoumon HWZ 140h
- Warfarin HWZ 40h
- Kontrolle via INR, Therapiebereich 2,0-3,0 bei TVT und LE
- INR Kontrolle ca. 4-wöchentlich
- Zielbereich bei Herzklappenersatz individuell
- CAVE: Einstellung und Bridging nur unter UFH/NMH-Schutz
- UFH/ NMH erst absetzen, wenn 2x INR im Zielbereich ist!
- INR-Selbstmessung via Coagu-Check[®] möglich



Cumarine



- Vorteil: billig
- Vorteil: Antidot Vitamin K (träge), PBSB
- Nachteil: lange HWZ, schlecht steuerbar
- Geringe therapeutische Breite
- Blutungsrisiko

Vergleich DOAK vs. Warfarin



Tabelle 1: Wichtige Ergebnisse der Zulassungsstudien, dargestellt als NNT für Nutzen (NNT_B) und Schaden (NNT_H) bei Therapie mit einem DOAK gegenüber Therapie mit Warfarin (14)

vs. Warfarin	Insult + SEE*	ischämischer Insult**	schwere Blutung**	Hirnblutung**
Dabigatran 2 x 110 mg	nicht unterlegen	n. s.	$NNT_B = 143$	$NNT_B = 187$
Dabigatran 2 x 150 mg	$NNT_B = 166$	$NNT_B = 357$	n. s.	$NNT_B = 227$
Rivaroxaban 1 x 20 mg	nicht unterlegen	n. s.	n. s.	$NNT_B = 500$
Apixaban 2 x 5 mg	$NNT_B = 303$	n. s.	$NNT_B = 104$	$NNT_B = 213$
Edoxaban*** 1 x 30 mg	nicht unterlegen	$NNT_H = 192$	$NNT_B = 55$	$NNT_B = 169$
Edoxaban 1 x 60 mg	nicht unterlegen	n. s.	$NNT_B = 147$	$NNT_B = 217$

SSE = systemische embolische Ereignisse

* primärer Endpunkt, d. h. confirmatorischer Testansatz auf Nichtunterlegenheit und sequenziell auf Überlegenheit

** sekundäre Endpunkte, d. h. kein confirmatorischer Testansatz

*** das 30-mg-Regime wurde von der EMA nicht zugelassen

n. s. = nicht signifikant

NNT_B = Number Needed to Treat for Benefit pro 1 Jahr = notwendige Behandlungsjahre, um ein Ereignis zu verhindern

NNT_H = Number Needed to Treat for Harm pro 1 Jahr = Behandlungsjahre, in denen ein Ereignis mehr auftritt

<https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/OAKVHF.pdf>

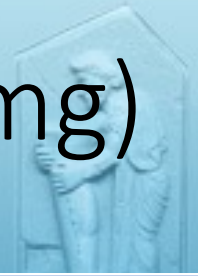
Apixaban (Eliquis® 2,5mg, 5mg)



Indikation	Dosierung
Prophylaxe Apoplex bei nicht-valvulärem VHF und Schlaganfall/ TIA/ Alter>75/ Hypertonie/ Diabetes/ symptomatische HI >NYHA II	2x tgl. 5mg Dosisreduktion: >80 Lj; Gewicht <60kg; Serum-Krea 133µmol/l (1,5 mg/dl)
Therapie TVT und LE	Initial 2x tgl. 10mg über 7d, dann 2x tgl. 5mg
Prophylaxe rezidiv. TVT und LE bei Erwachsenen	2x tgl. 2,5mg

Cave: GFR <30ml/min

Dabigatran (Pradaxa[®] 75mg, 110mg, 150mg)



Indikation	Dosierung
Prophylaxe Erwachsene nach elektiven HTEP und KTEP	2x tgl. 110mg
Therapie und Prophylaxe VTE 0-18 Jahre	
Prophylaxe Apoplex bei NVVHF und Schlaganfall/ TIA/ Alter >75/ Hypertonie/ Diabetes/ symptomatische HI >NYHA II	2x tgl. 150mg
Therapie TVT und LE + Rezidivprophylaxe Erwachsene	2x tgl. 150mg

Antidot: Idarucizumab (Praxbind[®])

Cave: GFR <30 ml/min

Dosisreduktion: ab 75.(80.)Lj, GFR 30-50ml/min, Verapamil, Amiodaron, Chinin lt.

Fachinfo

Edoxaban (Lixiana® 15mg, 30mg, 60mg)



Indikation	Dosierung
Prophylaxe bei NVVHF und Schlaganfall/ TIA/ Alter>75/ Hypertonie/ Diabetes/ symptomatische HI >NYHA II	1x tgl. 60mg
Therapie der TVT und LE und Rezidivprophylaxe	Beginn 5d NMH, dann 1xtgl. 60mg (nicht überlappend)
	Dosisreduktion auf 30mg bei <60kg, GFR 50-15 ml/min, Dronedaron (Multaq®) u.a.

Rivaroxaban (Xarelto® 2,5mg, 10mg, 15mg, 20mg, 1mg/ml Granulat)



Indikation	Dosierung
Prophylaxe nach ACS +ASS und/oder Clopidogrel/ Ticlopidin	2x tgl. 2,5mg
Prophylaxe KHK und PAVK plus ASS	2x tgl. 2,5mg
Prophylaxe elektive HTEP und KTEP	1x tgl. 10mg
Therapie TVT und LE und Rezidivprophylaxe	21 Tage 2x tgl.15mg, dann 1x tgl. 20mg, Prophylaxe 1x 10mg oder 1x 20mg
Prophylaxe NVVHF	1x tgl. 20mg
Therapie TVT und LE Kinder 30-50kg	5d NMH, 1x tgl. 15mg

Cave: GFR <30 ml/min; CYP3A4 !!; 20mg Einnahme MIT DEM ESSEN!!!!

Abbildung 1: Zeit bis zum erstmaligen Auftreten des primären Wirksamkeitsendpunktes (Kardiovaskuläre Mortalität, MI oder Schlaganfall)

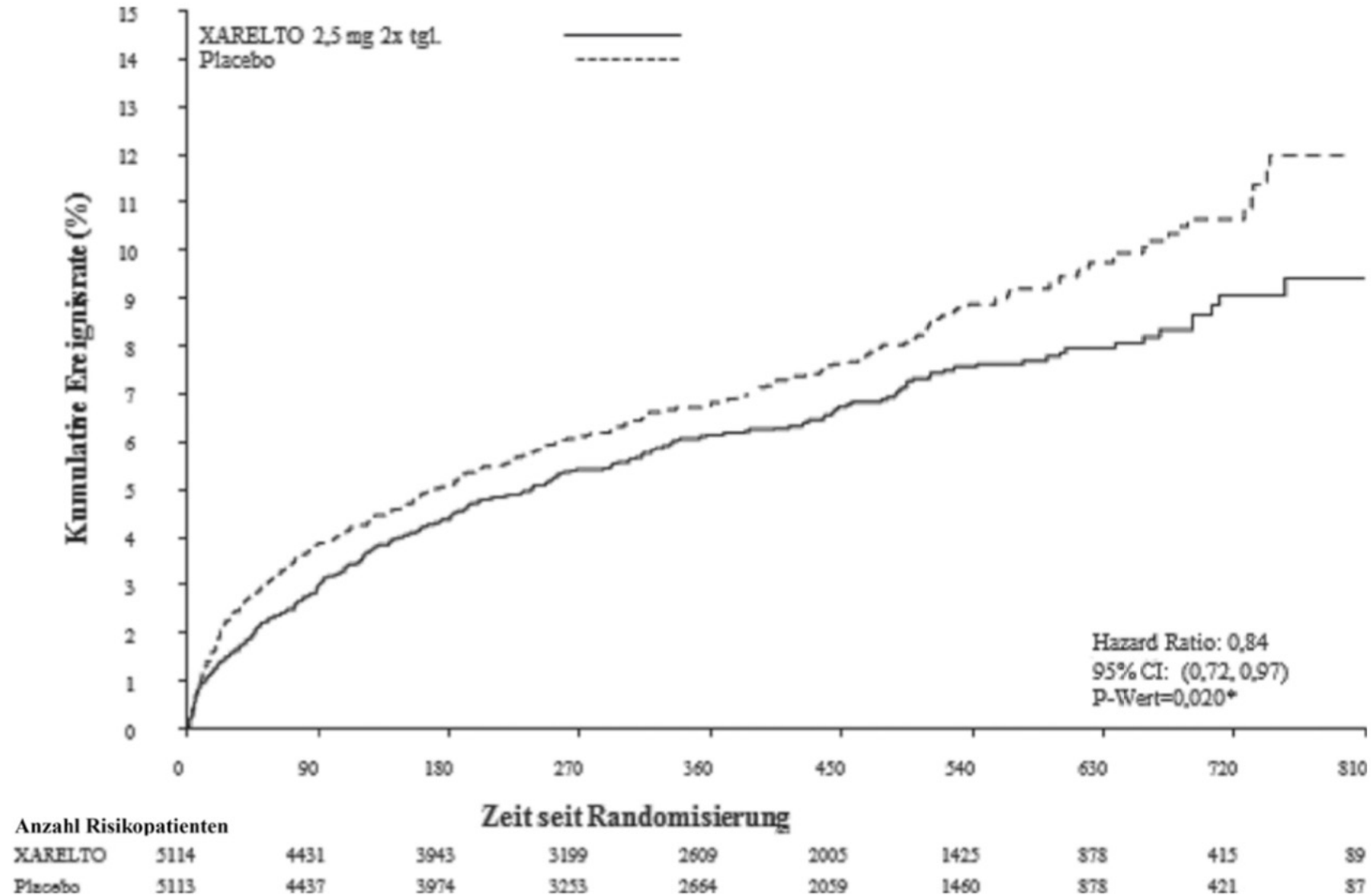
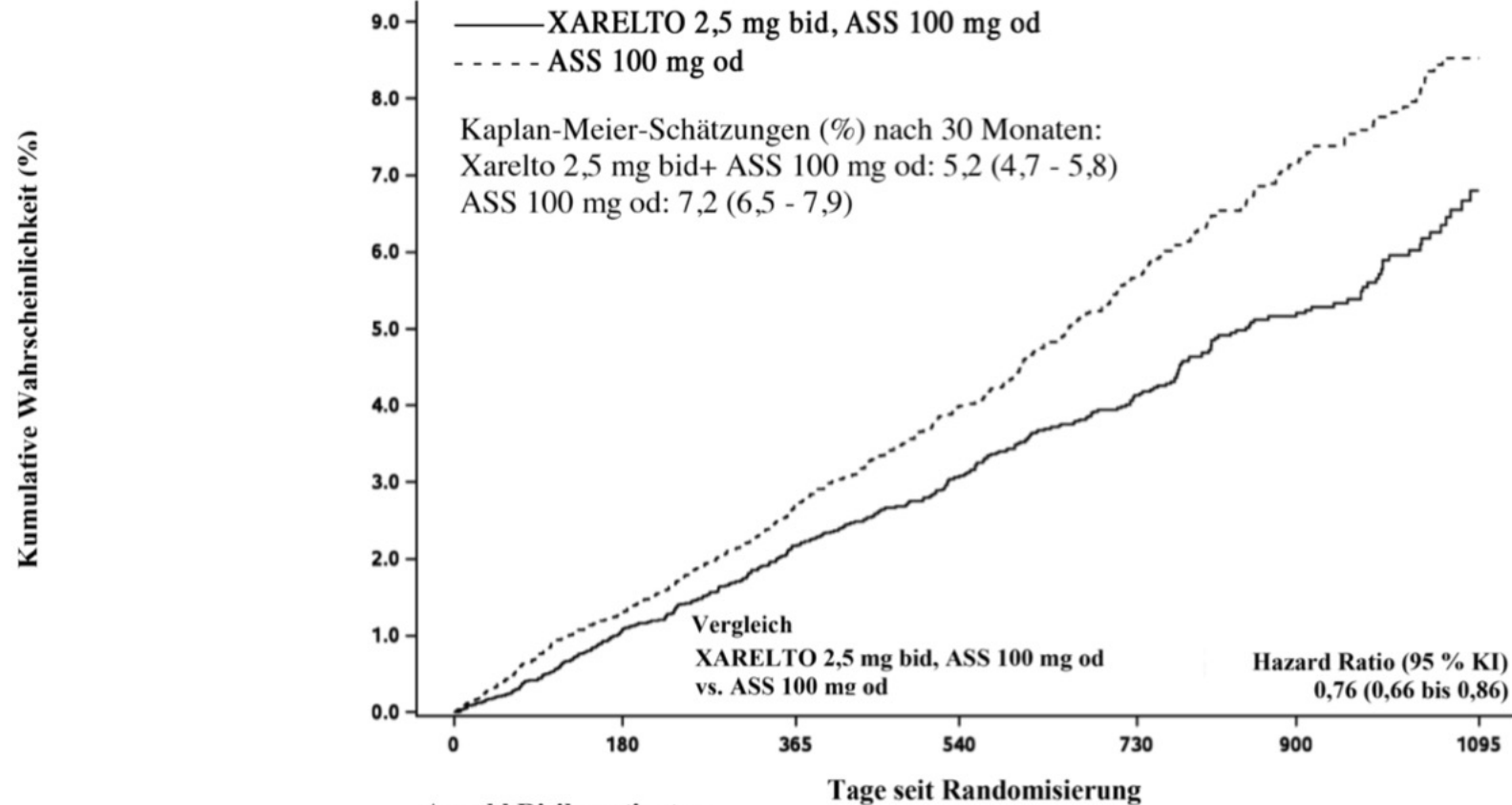


Abbildung 2: Zeit bis zum erstmaligen Auftreten des primären Wirksamkeitsendpunktes (Schlaganfall, Myokardinfarkt, kardiovaskuläre Mortalität) in der Studie COMPASS

Kaplan-Meier-Darstellung der kumulativen Rate des primären Wirksamkeitsendpunktes bis zum Stichtag aller Ergebnisse zu Rivaroxaban/ASS (ITT-Datensatz)



	Anzahl Risikopatienten						
	0	180	365	540	730	900	1095
XARELTO 2,5 mg bid, ASS 100 mg od	9152	9026	7898	6352	3911	2302	658
ASS 100 mg od	9126	8982	7798	6233	3860	2253	668

bid: zweimal täglich; od: einmal täglich; KI: Konfidenzintervall

<https://www.fachinfo.de/pdf/014747>

Zusammenfassung DOAK



- Kurze HWZ – gut steuerbar
- Unproblematisches „Bridging“
- Weniger (?) Blutungen
- Nachteil: hoher Preis!
- CAVE: Niereninsuffizienz!! **1x jährlich Nierenwerte!!!!!!!**
- Dosisreduktion beachte Alter!!! → Behandlungsverlauf
- Guxtu: Fachinfo!!!!

Preise und AM-Richtgrößen



Präparat	Preis
Falithrom 3mg N3	21,97
Coumadin 5mg N3	22,30
Eliquis 5mg N3	259,72
Xarelto 20 N3	293,54
Lixiana 60 N3	249,55
Pradaxa 150 N3	293,22

Therapiedauer – TVT und LE



AWMF Leitlinien-Register Nr. 065/002

Klasse S2k

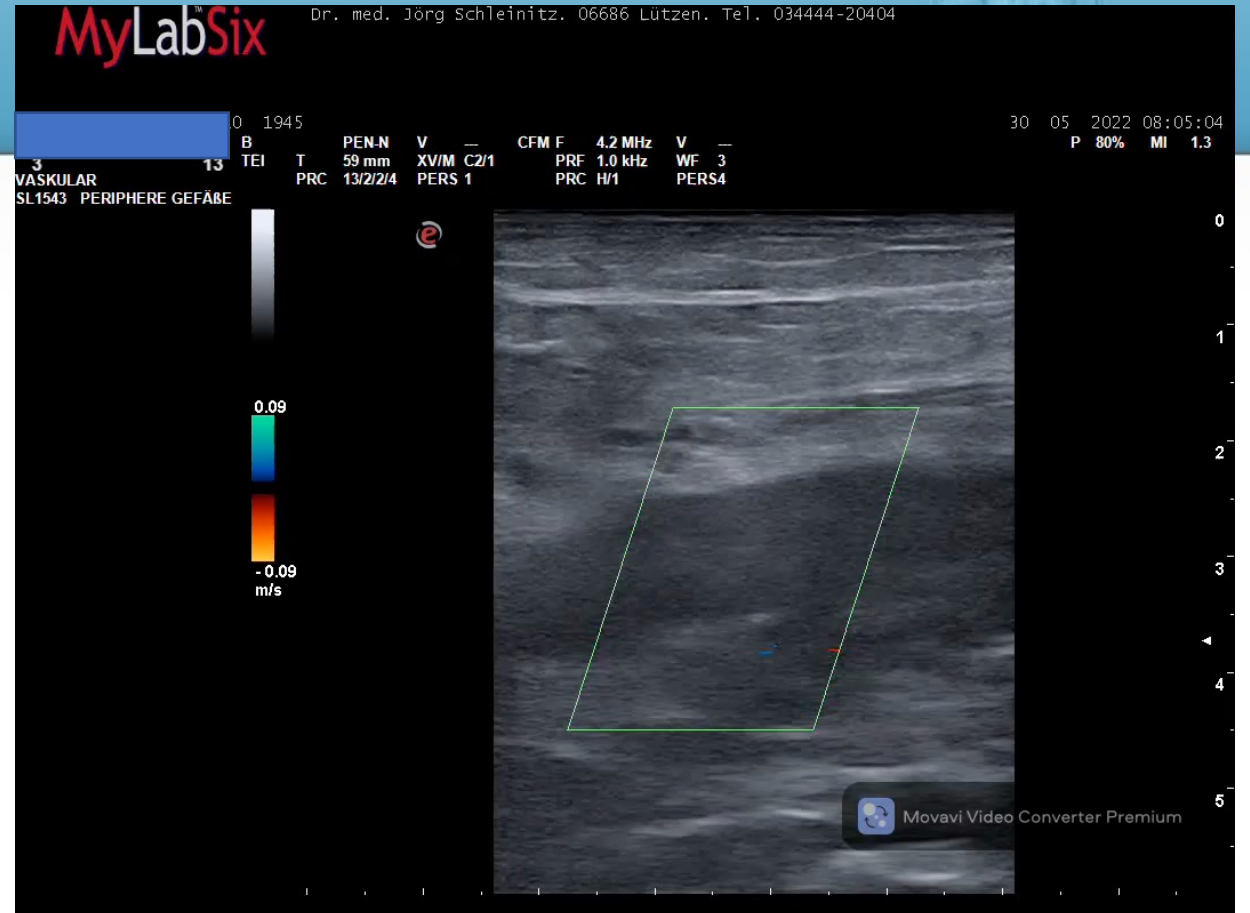
Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie

Datum der Verabschiedung: 10. Oktober 2015

Gültigkeitsdatum: 09. Oktober 2020

Federführende Fachgesellschaft:
Dt. Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002l_S2k_VTE_2016-01.pdf
23. Juni 2022



Therapiedauer TVT+LE



An die initiale Antikoagulation soll sich eine Erhaltungstherapie von 3 bis 6 Monaten anschließen.

Bei einer Rezidivthrombose, vor allem bei ausgedehntem Befund, proximaler Lokalisation und fehlendem eindeutigem Triggerfaktor, wird das erneute Rezidivrisiko auch über lange Zeiträume als hoch genug eingeschätzt, um eine verlängerte Erhaltungstherapie zu rechtfertigen. Das gilt auch für das Rezidiv einer Lungenembolie.

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002I_S2k_VTE_2016-01.pdf

Therapie-Indikation NVVH – CHA2DS2-VASc-Score



- **C** ongestive heart failure, deutsch "[Herzinsuffizienz](#)" (1 Punkt)
- **H** ypertension (1 Punkt)
- **A** lter (> 75 = **2** Punkte)
- **D** iabetes mellitus (1 Punkt)
- **S** troke/TIA (**2** Punkte)
- **V** ascular disease - z.B. [pAVK](#), vorangegangener [Herzinfarkt](#), schwere Verkalkung der [Aorta](#) (1 Punkt)
- **A** lter: 65-74 (1 Punkt)
- **S** ex category: Frauen (1 Punkt)

Frauen 2 Punkte - Männer 1 Punkt → DOAK!

Therapiedauer NVVHF



Die Kardioversion erfordert üblicherweise eine effektive Antikoagulation. In der Regel sollte diese bereits 3 Wochen vor der Kardioversion begonnen und für mindestens 4 Wochen danach fortgesetzt werden. Zu diesem Zeitpunkt sollte eine auf den Risikofaktoren basierende Beurteilung erfolgen, ob eine langfristige Antikoagulation erforderlich ist (Abbildung 5).

https://leitlinien.dgk.org/files/2012_Pocket-Leitlinien_Vorhofflimmern.pdf

Therapiedau

Die Kardioversion erfol
sollte diese bereits 3 W
4 Wochen danach fort
faktoren basierende B
erforderlich ist (Abbild

ESC POCKET GUIDELINES



Deutsche Gesellschaft
für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.
German Cardiac Society



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

Leitlinien für das Management von Vorhofflimmern

Mehr Infos unter: www.escardio.org
www.dgk.org



Antikoagulation. In der Regel
nen und für mindestens
t sollte eine auf den Risiko-
tige Antikoagulation

https://leitlinien.dgk.org/files/2012_Pocket-Leitlinien_Vorhofflimmern.pdf

DOAK Absetzen?? HAS-BLED



Buchstabe	klinische Variable (1)	anrechenbare Punkte
H	Arterielle Hypertonie	1
A	Abnormale Leber- und/oder Nierenfunktion (je 1 Punkt)	1 oder 2
S	Schlaganfall	1
B	Blutung	1
L	Labile INR	1
E	Alter > 65 Jahre (Elderly)	1
D	Plättchenhemmer / NSAR oder Alkoholabusus (je 1 Punkt)	1 oder 2
		Maximal 9 Punkte

Ab 3 Punkte
erhöhtes Blutungsrisiko

https://leitlinien.dgk.org/files/2012_Pocket-Leitlinien_Vorhofflimmern.pdf

Zusammenfassung

Orale Antikoagulation- Fluch oder Segen moderner Therapiemöglichkeiten



- Für Patienten komfortable Therapieoptionen
- Gut steuerbare Antikoagulation mit einfachem „Bridging“
- Sehr komplexe Informationen
- Ständig neue Beurteilung der aktuellen Patientensituation und Anpassung

Dr. med. Jörg Schleinitz

*Facharzt für Allgemeinmedizin,
Phlebologie und Lymphologie*



Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!



<http://www.stadt-luetzen.de>



www.lymphologie-sachsen-anhalt.de

