Schweizerischer Verein der Amts- und Spitalapotheker
Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux
Associazione svizzera dei farmacisti dell'amministrazione e degli ospedali
Swiss Association of Public Health Administration and Hospital Pharmacists

Workshop (D)

Tatort Antikoagulation

Helene Studer & Tamara Imfeld-Isenegger
Solothurner Spitäler AG / Universität Basel

Fribourg, 14.11.2018

© Universität Basel 2018

Interssenkonflikt

- Intérêts financiers ou de propriété

Rien

- Activités pour l'industrie pharmaceutique et autres entreprises de santé

Rien

- Fond fournis par tiers/dons

Rien

- Relations personnelles

Rien

- Autres affiliations:

Universität Basel, Solothurner Spitäler AG, Pharmasuisse-Mitglieder

Ablauf

- Vorhofflimmern - Theorie
- Übersicht der verschiedenen Antikoagulantien
- Fallbeispiel Tatort Vorhofflimmern mit MisterX
- Diskussion der Fallbeispiele im Plenum

© Universität Basel 2018

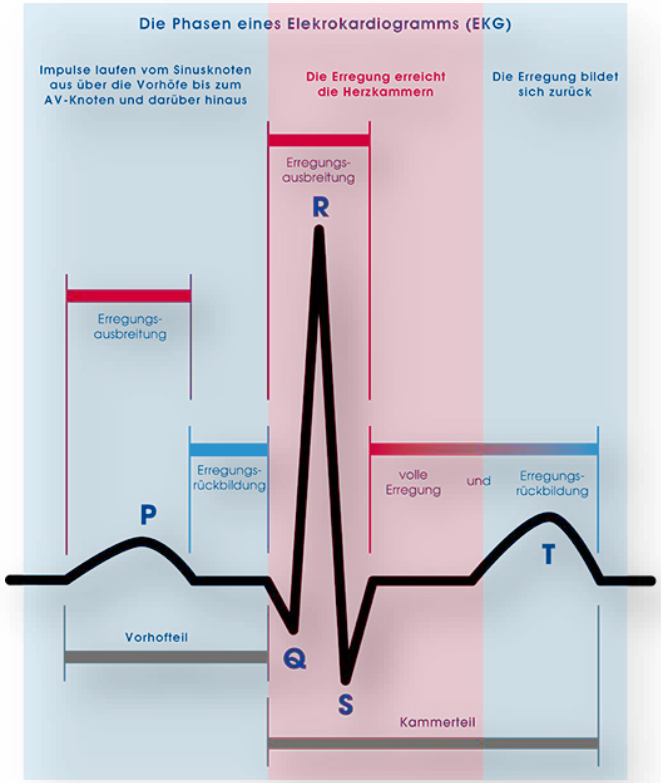
Ziel des heutigen Workshops

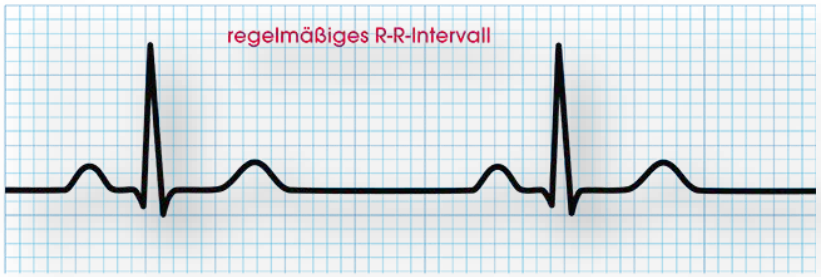
Kennen lernen von…

- …Vor- und Nachteilen der verschiedenen Antikoagulantien
- … verschiedenen Tools, welche im Zusammenhang mit Vorhofflimmern eingesetzt werden können.
- …wichtigen Punkten bei der Beratung von antikoagulierten Patienten.

© Universität Basel 2018

Vorhofflimmern und Folgen (I)

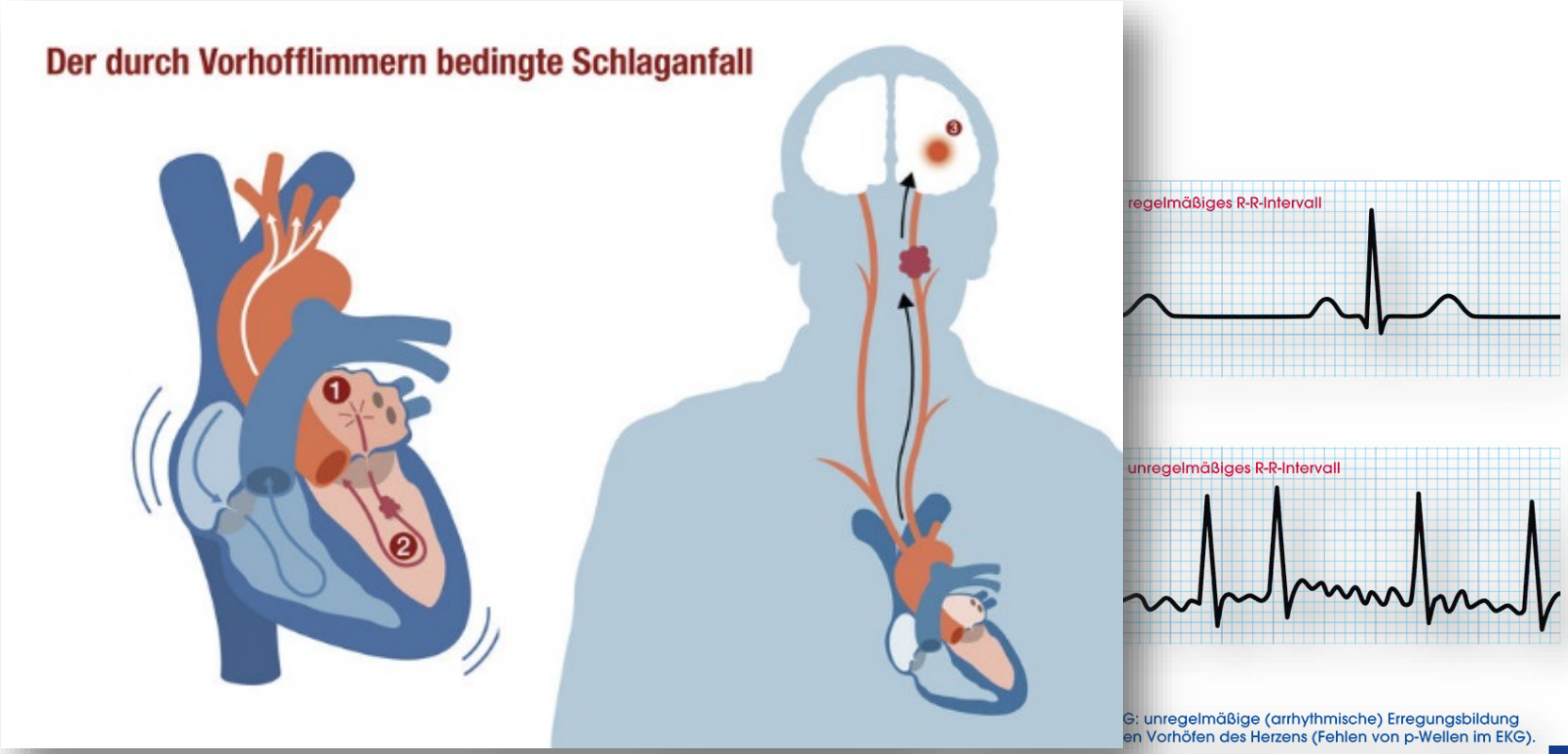




Vorhofflimmern im EKG: unregelmäßige (arrhythmische) Erregungsbildung und -ausbreitung in den Vorhöfen des Herzens (Fehlen von p-Wellen im EKG).

https://www.vorhofflimmern.de/content/vorhofflimmern-erkennen-mittels-ekg

Vorhofflimmern und Folgen (2)



https://www.schlaganfall-verhindern.de/schlaganfallrisiken/so-entsteht-ein-schlaganfall-aufgrund-von-vorhofflimmern/

© Universität Basel 2018

Helene Studer und Tamara Imfeld-Isenegger

GSASA

Risikoabschätzung eines Schlaganfalls bei Vorhofflimmern (1)

- **CHA2DS2-VASc – Score**

Thromboembolische Risikofaktoren bei Vorhofflimmern		Score
C	Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Dysfunktion (congestive heart failure)	1
H	Bluthochdruck (hypertension history)	1
A2	Alter ≥ 75 Jahre (age)	2
D	Diabetes (diabetes history)	1
S2	Schlaganfall, transiente ischämische Attacke oder periphere Embolie (stroke/TIA/thromboembolism history)	2
V	Gefässerkrankungen → Myokardinfarkt, PAVK, Aortenplaques (vascular disease history)	1
A	Alter 65-74 Jahre (age)	1
Sc	Geschlecht weiblich* (sex)	1
Maximaler Score		9

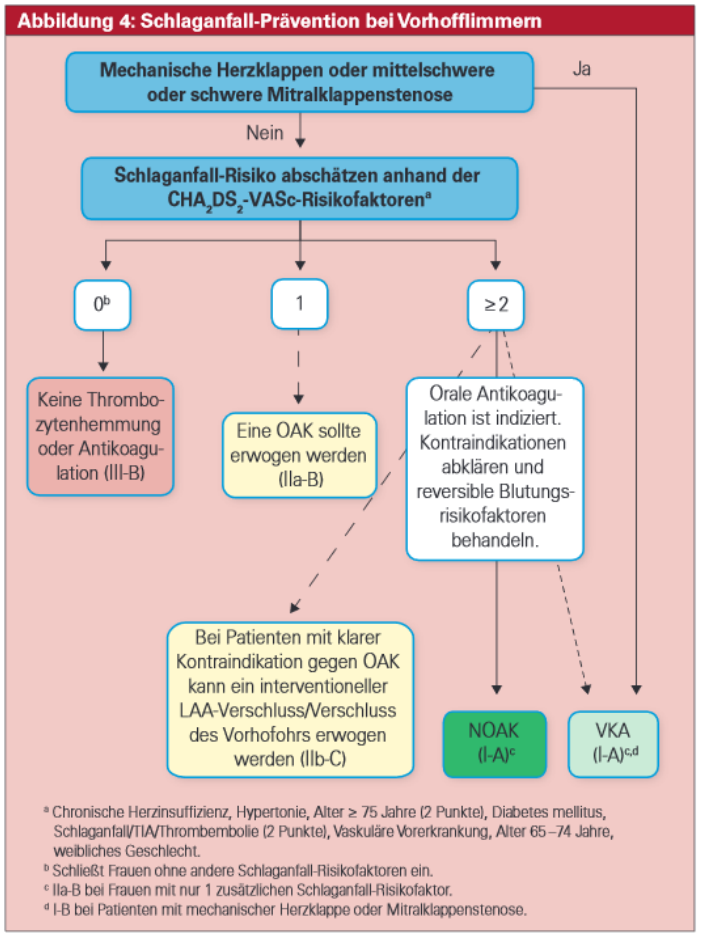
Das Kriterium «Geschlecht weiblich» ist nur zur berücksichtigen bei mind. 1 zusätzlichen Risikofaktor.

TIA = transiente ischämische Attacke, PAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit

© Universität Basel 2018
Helene Studer und Tamara Imfeld-Isenegger

GSASA

Risikoabschätzung eines Schlaganfalls bei Vorhofflimmern (2)



[3] Die Klassifikation „valvuläres Vorhofflimmern" wird in der Leitlinie nicht mehr verwendet.

OAK = orale Antikoagulation
NOAK = nicht-VKA orale Antikoagulantien
VKA = Vitamin-K-Antagonisten
LAA = linkes Vorhofohr

https://leitlinien.dgk.org – ESC Pocket Guideline Version 2016

© Universität Basel 2018

Helene Studer und Tamara Imfeld-Isenegger

GSASA

Abschätzung des Blutungsrisikos (1)

- **HAS-BLED – Score**

Blutungsrisiko nach HAS-BLED bleeding Score		Score
H	unkontrollierte art. Hypertonie (systol. Blutdruck > 160 mmHg)	1
A	Niereninsuffizienz (Abnormal renal function) → Serumkreatinin ≥ 200 µmol/L	1
	Leberinsuffizienz (Abnormal hepatic funktion)	1
S	Hirnschlag (Stroke)	1
B	Blutungsneigung (Bleeding)	1
L	Labiler INR d.h. < 60% im Zielbereich (Labile INRs)	1
E	Alter (Elderly)	1
D	Alkoholabusus ≥8 Drinks/Woche (alcohol use)	1
	Medikamente (z.B. NSAR,Thrombozytenaggregationshemmer) (Drugs)	1
Maximaler Score		9

INR=Internationale normalisierte Ratio, NSAR = Nicht-steroidale Antirheumatika

© Universität Basel 2018
Helene Studer und Tamara Imfeld-Isenegger

GSASA

Abschätzung des Blutungsrisikos (2)

- **HAS-BLED - Score**

Blutungsrisiko nach HAS-BLED bleeding Score	Score
H	
D	
Medikamente (z.B. NSAR, Thrombozyten-aggregationshemmer)	1
Maximaler Score	9

HAS-BLED bleeding risk score

≥ 3 = high risk

Pisters R et al., 2010 - A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation
Lip GY et al.; 2011 - Comparative Validation of a Novel Risk Score for Predicting Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation

GSASA

Weitere Blutungs-Risikoscores

Tabelle 9: Beeinflussbare und nicht beeinflussbare Blutungs-Risikofaktoren bei antikoagulierten Patienten auf Basis von Blutungs-Risikoscores
Beeinflussbare Blutungs-Risikofaktoren
Hypertonie (insbesondere bei systolischem Blutdruck >160 mmHg)[a,b,c]
Labile INR oder TTR < 60%[a] bei Patienten unter Vitamin-K-Antagonisten
Für Blutungen prädisponierende Medikamente, wie Thrombozytenaggregationshemmer und nicht-steroidale Antirheumatika[a,d]
Übermäßiger Alkoholkonsum[a,b]
Möglicherweise beeinflussbare Blutungs-Risikofaktoren
Anämie[b,c,d]
Eingeschränkte Nierenfunktion[a,b,c,d]
Eingeschränkte Leberfunktion[a,b]
Verringerte Thrombozytenzahl oder -funktion[b]
Nicht beeinflussbare Blutungs-Risikofaktoren
Alter[e] (> 65 Jahre)[a] (≥75 Jahre)[b,c,d]
Größere Blutung in der Krankengeschichte[a,b,c,d]
Früherer Schlaganfall[a,b]
Dialyse-abhängige Nierenerkrankung oder Z. n. Nierentransplantation[a,c]
Leberzirrhose[a]
Krebserkrankung[b]
Genetische Faktoren[b]
Biomarker-basierte Blutungs-Risikofaktoren
Hoch empfindliches Troponin[e]
Growth differentiation factor 15[e]
Serum-Kreatinin/geschätzte CrCL[e]

ABC = Alter, Biomarker, klinische Geschichte; ATRIA = AnTicoagulation and Risk factors In atrial fibrillation; HAS-BLED = Hypertonie, abnormale Nieren/Leber-Funktion (je 1 Punkt), Schlaganfall, Blutungs-Anamnese oder -Prädisposition, labiler INR, Alter (>65 Jahre), begleitend Medikamente/Alkohol (je 1 Punkt); ORBIT = Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation.

[a] Abgeleitet aus dem HAS-BLED-Score.
[b] Abgeleitet aus dem HEMORR$_2$HAGES-Score.
[c] Abgeleitet aus dem ATRIA-Score.
[d] Abgeleitet aus dem ORBIT-Score.
[e] Abgeleitet aus dem ABC bleeding-Score.

Es gibt mehrere Blutungs-Risikoscores. Risikofaktoren für Blutungen überschneiden sich meist mit denen für Schlaganfall. Ein hoher Blutungs-Risikoscore sollte in der Regel nicht dazu führen, auf OAK zu verzichten. Vielmehr sollten Blutungsrisikofaktoren identifiziert und behandelbare Faktoren korrigiert werden (*Tabelle 9*).

https://leitlinien.dgk.org – ESC Pocket Guideline Version 2016

GSASA

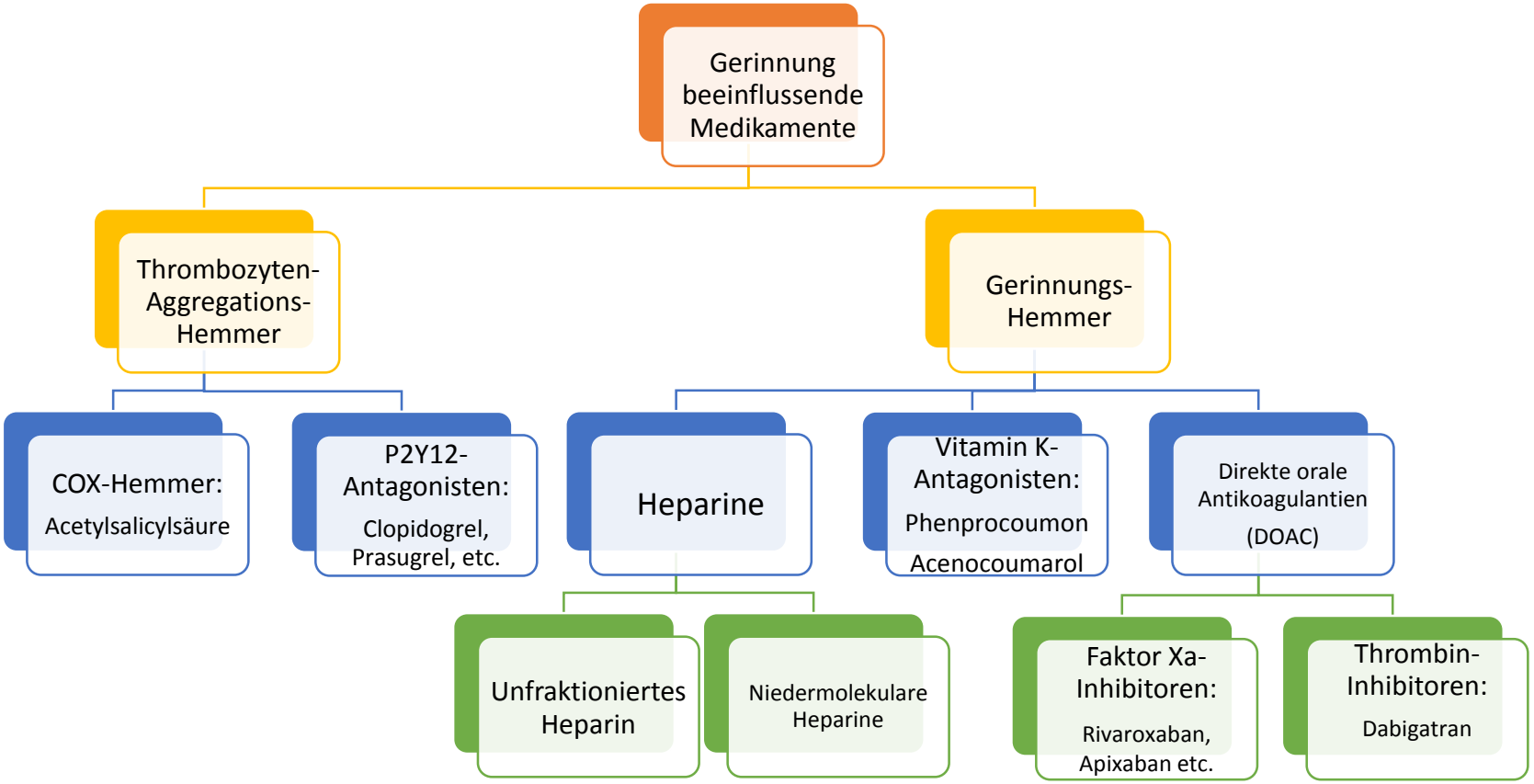
Adverse Drug Events

Table 3. Top 25 specific medication groups causing ADE from pooled data for years 2008–2011

Medication group	Frequency	Percentage
Steroid (excluding anabolic steroid)	219 947	14.49
Antineoplastic drugs	198 236	13.06
Anticoagulants	171 915	11.33
NSAIDs	133 210	8.78
Opiates/narcotics	98 365	6.48
Antibacterial	94 422	6.22
Benzodiazepine	87 367	5.76
Diuretics	86 914	5.73
Sedatives and hypnotics	62 136	4.09
Anticonvulsants	44 229	2.91
Antihypertensives (except β-blockers and diuretics)	43 583	2.87
CNS depressants and anesthetics	37 757	2.49
Insulin and hypoglycemic	35 705	2.35
Antipsychotics	30 543	2.01
Cardiac glycosides	26 317	1.73
Antidepressants	24 626	1.62
Antiarrythmics	17 522	1.15
Antiadrenergics/β-blockers	16 260	1.07
Muscle relaxants	11 841	0.78
Antiallergy and antiemetic drugs	11 145	0.73
Antihyperlipidemic	10 455	0.69
Adrenergic	6538	0.43
Skin, eye, and mucous membrane drugs	6276	0.41
Asthma medications	5872	0.39
Antiviral	5214	0.34
Total	1 486 395	97.91

Poudel DR, et al: Burden of hospitalizations related to adverse drug events in the USA: a retrospective analysis from large inpatient database. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2017:

Übersicht



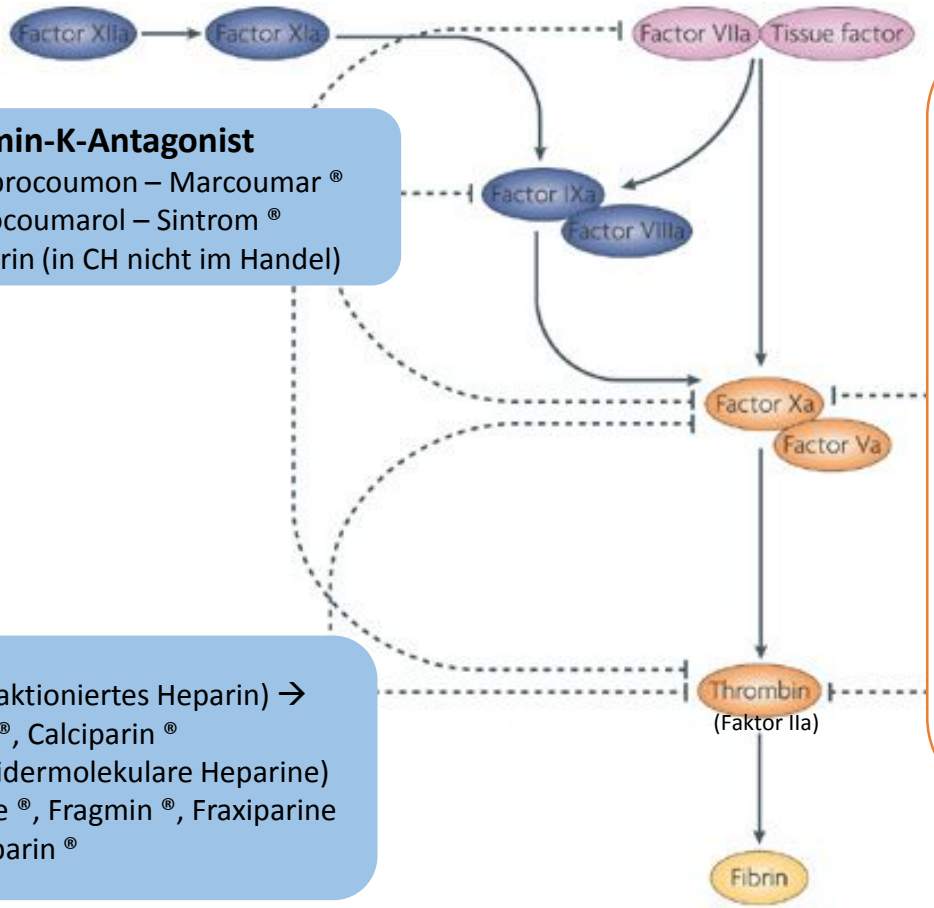
M.Lampert – Wiener Gerinnungskongress 2017

© Universität Basel 2018

Helene Studer und Tamara Imfeld-Isenegger

GSASA

Antikoagulantien - Angriffspunkte



Vitamin-K-Antagonist
Phenprocoumon – Marcoumar ®
Acenocoumarol – Sintrom ®
Warfarin (in CH nicht im Handel)

Heparine
- UFH (unfraktioniertes Heparin) → Liquemin ®, Calciparin ®
- LMWH (Nidermolekulare Heparine) → Clexane ®, Fragmin ®, Fraxiparine ® , Sandoparin ®

Direkte orale Anti-koagulantien (DOAK) oder nicht-VKA orale Antikoagulantien (NOAK)

Faktor Xa-Inhibitor
Fondaparinux – Arixtra ®
Rivaroxaban – Xarelt ®
Apixaban – Eliquis ®
Edoxaban – Lixiana ®

Faktor IIa – Inhibitor
Dabigatran – Pradaxa ®
Bivalirudin – Angiox®
Argatroban – Argatra®

https://www.nature.com/articles/nrd2851

Nature Reviews | Drug Discovery

© Universität Basel 2018
Helene Studer und Tamara Imfeld-Isenegger

GSASA

DOAKs - Überblick

DOAK	Dabigatran Pradaxa®	Rivaroxaban Xarelto®	Apixaban Eliquis®	Edoxaban Lixiana®
Arzneiform	Kapsel	Filmtablette	Filmtablette	Filmtablette
Target	Faktor IIa (Thrombin)	Faktor Xa	Faktor Xa	Faktor Xa
Einnahme	2 x tgl	1 x tgl/2 x tgl	2 x tgl	1 x tgl
Stärke	150 mg 110 mg	20 mg 15 mg 10 mg	5 mg 2,5 mg	60 mg 30 mg 15 mg
Halbwertszeit	12-14 h	7-11 h	12 h	9-11 h
Volle Wirkung	1 h	2,5-4 h	3 h	1-2 h
Nicht empfohlen bei CrCl (ml/min)	< 30	< 15	< 15	< 15
Metabolismus	20% fäkal 80% renal	66% fäkal 33% renal	73% fäkal 27% renal	50% fäkal 50% renal
Interaktionen	P-gp	CYP3A4, P-gp	CYP3A4, P-gp	P-gp
Wichtige UAW von DOAKs bei Vorhofflimmern [1]	Blutungen, Dyspepsie, Übelkeit, abnorme Leberfunktionstests, Myokardinfarktrate erhöht	Blutungen, Tachykardie, Leberfunktionsstörungen, Einschränkungen der Nierenfunktion	Blutungen	Blutungen, auch schwer und tödlich, besonders Schleimhautblutungen, Erhöhung der Leberwerter gastrointestinale Nebenwirkungen

DOAK = Direkte orale Antikogulantien, HWZ = Halbwertszeit, CrCl = Kreatinin Clearence, UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkung, tgl = täglich

[1] https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/OAKVHF.pdf

© Universität Basel 2018
Helene Studer und Tamara Imfeld-Isenegger

GSASA

Vitamin-K-Antagonisten - Überblick

VKA	Phenprocoumon Marcoumar®	Acenocoumarol Sintrom® /-mitis	Warfarin Coumadin® (in CH nicht im Handel)
Arzneiform	Tablette	Tablette	Tablette
Target	Vitamin K	Vitamin K	Vitamin K
Einnahme	individuell	individuell	individuell
Stärke	3 mg	4 mg 1 mg	5 mg (DE)
Halbwertszeit	160 h	8-12 h	36-42 h
Volle Wirkung	5-8 d	5-8 d	5-8 d
Normale Gerinnung nach Absetzen	7-14 d	3-5 d	4-6 d
Metabolismus	35% renal	29% fäkal 60% renal	<10% renal unverändert
Interaktionen	CYP-Enzyme (v.a. CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19), Vitamin K, Plasmaproteinbindung		
Wichtige UAW von Vitamin K-Antagonisten bei Vorhofflimmern[1]:	Blutungen, «Purple Toes»-Syndrom, Hautnekrosen, allergische Hautreaktionen, GIT-Beschwerden, Haarausfall, Leberparenchymschäden, Osteopenie	-	-

VKA = Vitamin-K-Antagonisten, UAW = Unerwünschte Arzneimittelwirkung, DE = Deutschland

[1] https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/OAKVHF.pdf

© Universität Basel 2018
Helene Studer und Tamara Imfeld-Isenegger

GSASA

Fallbeispiele «MISTER X»

- ♂; 1928; Gewicht 56 kg; leichte kognitive Einschränkung;

kein Nikotin

- Vitalparameter bei Spitaleintritt: Blutdruck 114/56 mmHg, Puls 82 min^{-1}, Temperatur 36.8 °C
- Sozialanamnese: Patient wohnt mit seiner Ehefrau zu Hause und ist bis anhin selbstständig (ohne Spitex). Die Tochter wohnt im selben Haus.

- **Eintrittsgrund: Symptomatischer Harnwegsinfekt**
- **Bis anhin bekannte Diagnosen**:
- Hypertensive und vavuläre Kardiopathie mit Verdacht auf KHK (normale systolische Funktion mit LVEF 60%
- Chronisch-obstruktive Uropathie bei ausgeprägter Prostatahyperplasie
- Im Verlauf: Kontroll-EKG im Rahmen der bekannten Kardiopathie →

Neu: Sick-Sinussyndrom mit paroxysmalem, tachykardem Vorhofflimmern

© Universität Basel 2018

Helene Studer und Tamara Imfeld-Isenegger

GSASA

Gruppeneinteilung

2x

2x

2x

MISTER X Niere

MISTER X Polypharmazie

MISTER X Blutung

© Universität Basel 2018

Helene Studer und Tamara Imfeld-Isenegger

GSASA

Fallbeispiele «MISTER X»

- ♂; 1928; Gewicht 56 kg; leichte kognitive Einschränkung;

kein Nikotin

- Vitalparameter bei Spitaleintritt: Blutdruck 114/56 mmHg, Puls 82 min^{-1}, Temperatur 36.8 °C
- Sozialanamnese: Patient wohnt mit seiner Ehefrau zu Hause und ist bis anhin selbstständig (ohne Spitex). Die Tochter wohnt im selben Haus.

- **Eintrittsgrund: Symptomatischer Harnwegsinfekt**
- **Bis anhin bekannte Diagnosen**:
- Hypertensive und vavuläre Kardiopathie mit Verdacht auf KHK (normale systolische Funktion mit LVEF 60%
- Chronisch-obstruktive Uropathie bei ausgeprägter Prostatahyperplasie
- Im Verlauf: Kontroll-EKG im Rahmen der bekannten Kardiopathie →

Neu: Sick-Sinussyndrom mit paroxysmalem, tachykardem Vorhofflimmern

© Universität Basel 2018

Helene Studer und Tamara Imfeld-Isenegger

GSASA

MISTER XNiere

Zusätzliche Diagnosen:

- Chronische Niereninsuffizienz KDIGO-CKD Stadium 3

Medikamente bei Eintritt

Medikament	Stärke	Dosierung
Metoprolol (retardiert)	25mg	1-0-0
Irbesartan / HCT	300/12.5mg	1-0-0
Torasemid	10mg	1-0-0

Laborwerte

Laborwerte	Referenzbereich	Wert des Patienten
Kreatinin	64-104µmol/l	237
eGFR (CKD-EPI)	>90ml/min	21

© Universität Basel 2018

Helene Studer und Tamara Imfeld-Isenegger

GSASA

Risikoabschätzung eines Schlaganfalls bei Vorhofflimmern

- **CHA2DS2-VASc – Score**

Thromboembolische Risikofaktoren bei Vorhofflimmern		Score
C	Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Dysfunktion (congestive heart failure)	1
H	Bluthochdruck (hypertension history)	1
A2	Alter ≥ 75 Jahre (age)	2
D	Diabetes (diabetes history)	1
S2	Schlaganfall, transiente ischämische Attacke oder periphere Embolie (stroke/TIA/thromboembolism history)	2
V	Gefässerkrankungen → Myokardinfarkt, PAVK, Aortenplaques (vascular disease history)	1
A	Alter 65-74 Jahre (age)	1
Sc	Geschlecht weiblich* (sex)	1
Maximaler Score		9

Das Kriterium «Geschlecht weiblich» ist nur zur berücksichtigen bei mind. 1 zusätzlichen Risikofaktor.

TIA = transiente ischämische Attacke, PAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit

© Universität Basel 2018
Helene Studer und Tamara Imfeld-Isenegger

GSASA

Abschätzung des Blutungsrisikos

- **HAS-BLED – Score**

Blutungsrisiko nach HAS-BLED bleeding Score		Score
H	unkontrollierte art. Hypertonie (systol. Blutdruck > 160 mmHg)	1
A	Niereninsuffizienz (Abnormal renal function) → Serumkreatinin ≥ 200 µmol/L	1
	Leberinsuffizienz (Abnormal hepatic funktion)	1
S	Hirnschlag (Stroke)	1
B	Blutungsneigung (Bleeding)	1
L	Labiler INR d.h. < 60% im Zielbereich (Labile INRs)	1
E	Alter (Elderly)	1
D	Alkoholabusus ≥8 Drinks/Woche (alcohol use)	1
	Medikamente (z.B. NSAR,Thrombozytenaggregationshemmer) (Drugs)	1
Maximaler Score		9

INR=Internationale normalisierte Ratio, NSAR = Nicht-steroidale Antirheumatika

© Universität Basel 2018
Helene Studer und Tamara Imfeld-Isenegger

GSASA

Diskussion – Niereninsuffizienz

DOAK	Dabigatran Pradaxa®	Rivaroxaban Xarelto®	Apixaban Eliquis®	Edoxaban Lixiana®
Q0	0.2	0.5	0.6	0.5
Metabolismus	20% fäkal 80% renal	66% fäkal 33% renal	73% fäkal 27% renal	50% fäkal 50% renal
Nicht empfohlen bei CrCl (ml/min)	< 30	< 15	< 15	< 15
Dosisanpassung	CL_{krea} 30 - 50 ml/min: 110 mg alle 12 h erwägen (zB geleichzeitige Therapie mit Amiodaron oder Verapamil)	CL_{krea} 30-49 ml/min: 15 mg alle 24 h CL_{krea} 15-29 ml/min: Vorsicht geboten	2,5 mg alle 12h, bei mindestens 2 der folgenden Kriterien: - Alter ≥80 Jahre - KG ≤60 kg - Serum-kreatinin 133 µmol/l	30 mg alle 24h bei 1 der folgenden Kriterien: - CL_{krea} 15-50 ml/min - KG ≤60 kg - Gleichzeitige Therapie mit P-gp-Inhibitoren

© Universität Basel 2018
Helene Studer und Tamara Imfeld-Isenegger

Diskussion – Niereninsuffizienz

VKA	Phenprocoumon Marcoumar®	Acenocoumarol Sintrom® /-mitis	Warfarin Coumadin® (in CH nicht im Handel)
Q0	1	1	> 0.9
Metabolismus	35% renal	29% fäkal 60% renal	<10% renal unverändert
Nicht empfohlen bei CrCl (ml/min)	-	schwerer Niereninsuffizienz	-
Dosisanpassung	keine Dosisanpassung in Abhängigkeit der CL_{krea}	Vorsicht bei leichter bis mässig eingeschränkter Nierenfunktion	keine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion notwendig

© Universität Basel 2018
Helene Studer und Tamara Imfeld-Isenegger

MISTER XPolypharmazie

Zusätzliche Diagnosen:

- Pulmonale Tuberkulose ED 06/18
- Therapie mit Rimstar (Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamid, Ethambutol) bis 14.08.2018
- Therapie mit Rifampicin und Isoniazid 15.08.18 – dato (mind. 4 Monate)

Medikamente bei Eintritt

Medikament	Stärke	Dosierung
Metoprolol (retardiert)	25mg	1-0-0
Irbesartan / HCT	300/12.5mg	1-0-0
Torasemid	10mg	1-0-0
Rifinah	150mg	0-0-4
Vitamin B6	40mg	1-0-0

© Universität Basel 2018

Helene Studer und Tamara Imfeld-Isenegger

GSASA

Risikoabschätzung eines Schlaganfalls bei Vorhofflimmern

- **CHA2DS2-VASc – Score**

Thromboembolische Risikofaktoren bei Vorhofflimmern		Score
C	Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Dysfunktion (congestive heart failure)	1
H	Bluthochdruck (hypertension history)	1
A2	Alter ≥ 75 Jahre (age)	2
D	Diabetes (diabetes history)	1
S2	Schlaganfall, transiente ischämische Attacke oder periphere Embolie (stroke/TIA/thromboembolism history)	2
V	Gefässerkrankungen → Myokardinfarkt, PAVK, Aortenplaques (vascular disease history)	1
A	Alter 65-74 Jahre (age)	1
Sc	Geschlecht weiblich* (sex)	1
Maximaler Score		9

Das Kriterium «Geschlecht weiblich» ist nur zur berücksichtigen bei mind. 1 zusätzlichen Risikofaktor.

TIA = transiente ischämische Attacke, PAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit

© Universität Basel 2018
Helene Studer und Tamara Imfeld-Isenegger

GSASA

Abschätzung des Blutungsrisikos

- **HAS-BLED – Score**

Blutungsrisiko nach HAS-BLED bleeding Score		Score
H	unkontrollierte art. Hypertonie (systol. Blutdruck > 160 mmHg)	1
A	Niereninsuffizienz (Abnormal renal function) → Serumkreatinin ≥ 200 µmol/L	1
	Leberinsuffizienz (Abnormal hepatic funktion)	1
S	Hirnschlag (Stroke)	1
B	Blutungsneigung (Bleeding)	1
L	Labiler INR d.h. < 60% im Zielbereich (Labile INRs)	1
E	Alter (Elderly)	1
D	Alkoholabusus ≥8 Drinks/Woche (alcohol use)	1
	Medikamente (z.B. NSAR,Thrombozytenaggregationshemmer) (Drugs)	1
Maximaler Score		9

INR=Internationale normalisierte Ratio, NSAR = Nicht-steroidale Antirheumatika

© Universität Basel 2018
Helene Studer und Tamara Imfeld-Isenegger

GSASA

Interaktionen mediQ

	L acenocoum...	N apixaban ...	N L dabigatrar...	N L edoxaban...	N L Q hydrochl...	irbesartan ...	L K isoniazid ...
N apixaban ...	?						
N L dabigatra...	?	■					
N L edoxabar...	?	✱	■				
N L Q hydrocl...	?	■	■	?			
irbesartan ...	■	?	?	?	■		
L K isoniazid ...	?	?	?	?	?	?	
L metoprolol ...	■	■	?	■	■	■	?
phenprocoum...	■	■	■	■	■	■	?
pyridoxin ...	?	■	■	?	■	?	■
L rifampicin ...	?	■	■	■	■	?	■
N L rivaroxab...	?	✱	■	✱	■	■	?
N Q torasemic...	■	■	■	■	■	■	?

■ = Keine Interaktion
■ = Niedrige Interaktion
■ = Durchschnittliche Interaktion
■ = Hohe Interaktion
✱ = Unübliche Kombination

© Universität Basel 2018

Helene Studer und Tamara Imfeld-Isenegger

GSASA

Interaktionen mediQ

	L metoprolol ...	phenprocoum...	pyridoxin ...	L rifampicin ...	N L rivaroxaba...
N apixaban ...					
N L dabigatra...					
N L edoxabar...					
N L Q hydrocl...					
irbesartan ...					
L K isoniazid ...					
L metoprolol ...					
phenprocoum...	■				
pyridoxin ...	■	?			
L rifampicin ...	■	■	■		
N L rivaroxab...	■	■	?	■	
N Q torasemic...	■	■	■	■	■

Total ■ : 21 ■ : 12 ■ : 11 ■ : 4 ✱ : 3 ? : 27

■ = Keine Interaktion
■ = Niedrige Interaktion
■ = Durchschnittliche Interaktion
■ = Hohe Interaktion
✱ = Unübliche Kombination

© Universität Basel 2018

Helene Studer und Tamara Imfeld-Isenegger

GSASA

Interaktionen pharmavista

Dabigatran - P-Glycoprotein-Induktoren

Verminderte Wirksamkeit von Dabigatran: Vorsichtshalber kontraindiziert

Dabigatran	P-Glycoprotein-Induktoren
PRADAXA Kaps 150 mg (iH 02/18)	RIFINAH 150 Drag 150/100

Effekt

Bei gleichzeitiger Behandlung mit P-Glycoprotein-Induktoren (Carbamazepin, Letermovir, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut) wird eine verminderte Wirksamkeit von Dabigatran erwartet.

Mechanismus

Die gleichzeitige Behandlung mit Arzneistoffen, die den Effluxtransporter P-Glycoprotein induzieren, kann die Elimination von P-Glycoprotein-Substraten wie Dabigatran beschleunigen und deren Plasmakonzentrationen vermindern. Die Behandlung mit Rifampicin, 600 mg einmal täglich für 7 Tage, verringerte die Bioverfügbarkeit von Dabigatran um ca. 67 %. Nach dem Absetzen von Rifampicin nahm die induzierende Wirkung bis zum siebten Tag ab, so dass die Bioverfügbarkeit von Dabigatran wieder annähernd dem Referenzwert entsprach.

Massnahmen

Die gleichzeitige Behandlung von Dabigatran mit P-Glycoprotein-Induktoren wird nicht empfohlen.

© Universität Basel 2018

Helene Studer und Tamara Imfeld-Isenegger

Substrate (CYP3A4) - Enzyminduktoren (CYP3A4)

Verminderte Wirksamkeit der betroffenen Stoffe möglich: Überwachung/Anpassung

Substrate (CYP3A4)	Enzyminduktoren (CYP3A4)
ELIQUIS Filmtabl 5 mg XARELTO Filmtabl 15 mg	RIFINAH 150 Drag 150/100

Effekt

Die gleichzeitige Behandlung mit CYP3A4-Induktoren kann die Wirksamkeit der betroffenen CYP3A4-Substrate (Apixaban, Apremilast, Aprepitant, Bortezomib, Cabazitaxel, Cinacalcet, Dabrafenib, Desfesoterodin, Dronedaron, Eliglustat, Eplerenon, Etravirin, Exemestan, Fesoterodin, Fosaprepitant, Ibrutinib, Idelalisib, Ivabradin, Ivacaftor, Ixabepilon, Macitentan, Mifepriston, Olaparib, Palbociclib, Piperaquin, Rivaroxaban, Rolapitant, Silodosin, Ticagrelor, Tivozanib, Tofacitinib, Tolvaptan, Trabectedin, Vismodegib) innerhalb weniger Tage beeinträchtigen.

Mechanismus

CYP3A4-Induktoren beschleunigen den oxidativen Metabolismus von CYP3A4-Substraten und senken deren Bioverfügbarkeit. Überdies induzieren einige dieser Stoffe Efflux-Transporter wie P-Glycoprotein, wodurch die enterale Absorption vermindert werden kann.

Rifampicin (600 mg/Tag) senkte die AUC von Exemestan (25 mg/Tag) um ca. 54 % und die des aktiven Metaboliten von Fesoterodin um etwa 70 %. Die Bioverfügbarkeit einer Einzeldosis von 375 mg Aprepitant am 9. Tag einer 14-tägigen Behandlung mit Rifampicin (600 mg/Tag) war um etwa 91 % vermindert. Rifampicin reduzierte die AUC von Rivaroxaban um etwa 50 %, die von Ticagrelor um ca. 86 %, die von Linagliptin um 40 %, die von Tofacitinib um 84 %, die von Idelalisib (150 mg) um 75 %. Mehrere 600-mg-Dosen Rifampin verringerten die AUC einer 125-mg-Einzeldosis Palbociclib im Schnitt um 85 %.

Bei Gabe von Rifampicin täglich 600 mg 7 Tage vor und 7 Tage nach einer Einzeldosis 180 mg Rolapitant war die AUC von Rolapitant um ca. 87 % und die seines aktiven Metaboliten um ca. 89 % vermindert.

Rifampin, 600 mg täglich, verringerte bei gesunden Probanden die durchschnittliche AUC0-unendlich einer Einzeldosis von 1340 mg Tivozanib auf ca. 48 %; Cmax und AUC0-24h waren nicht signifikant verändert.

Massnahmen

Die gleichzeitige Behandlung mit den genannten CYP3A4-Substraten und CYP3A4-Induktoren soll vermieden werden; geeignete therapeutische Alternativen sind vorzuziehen. Wird dennoch gleichzeitig behandelt, sollen die Patienten sorgfältig auf eine verminderte Wirksamkeit hin beobachtet und die Dosierung des betroffenen CYP3A4-Substrats ggf. erhöht werden.

Interaktionen pharmavista

Edoxaban - P-Glycoprotein-Induktoren

Verminderte blutgerinnungshemmende Wirksamkeit von Edoxaban möglich: Vorsichtshalber überwachen

Edoxaban	P-Glycoprotein-Induktoren
LIXIANA Filmtabl 15 mg	RIFINAH 150 Drag 150/100

Effekt

Bei gleichzeitiger Behandlung mit P-Glycoprotein-Induktoren (Johanniskraut, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin) ist eine verminderte blutgerinnungshemmende Wirksamkeit von Edoxaban nicht auszuschliessen.

Mechanismus

P-Glycoprotein-Induktoren können die Elimination von Edoxaban möglicherweise in klinisch relevantem Ausmass beschleunigen. Die gleichzeitige Behandlung mit Edoxaban und dem P-Glycoprotein-Induktor Rifampicin verringerte die mittlere AUC von Edoxaban.

Massnahmen

Edoxaban und P-Glycoprotein-Induktoren sollen mit Vorsicht gleichzeitig eingesetzt werden.

© Universität Basel 2018

Helene Studer und Tamara Imfeld-Isenegger

GSASA

Interaktionen pharmavista

Vitamin-K-Antagonisten - Rifamycine

Verminderte Wirkung der Vitamin-K-Antagonisten - Thrombosegefahr: Überwachung/Anpassung

Vitamin-K-Antagonisten	Rifamycine
MARCOUMAR Tabl 3 mg SINTROM 4 Tabl 4 mg	RIFINAH 150 Drag 150/100

Effekt

Die gerinnungshemmende Wirkung der Vitamin-K-Antagonisten wird innerhalb einiger Wochen nach Beginn der Rifampicin-Behandlung allmählich stark abgeschwächt. In geringerem Ausmass wird dies auch für Rifabutin erwartet.

Mechanismus

Rifampicin ist ein mässiger Induktor von CYP2C9, das den oxidativen Metabolismus der Vitamin-K-Antagonisten katalysiert: Kürzere Halbwertszeiten und verminderte Plasmakonzentrationen von Warfarin wurden gemessen; teilweise war Warfarin nicht mehr nachweisbar. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Rifampicin musste die Warfarin-Dosis auf das 2-6-Fache und mehr erhöht werden. Rifabutin induziert CYP2C9 in geringerem Mass als Rifampicin; Daten über eine Wechselwirkung mit Vitamin-K-Antagonisten liegen nicht vor.

Massnahmen

Während 1-2 Wochen nach Beginn der gleichzeitigen Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten und Rifamycinen, besonders mit Rifampicin, müssen die Blutgerinnungsparameter sehr sorgfältig überwacht werden; die Dosis der Vitamin-K-Antagonisten muss entsprechend erhöht werden. Nach dem Absetzen des Rifamycins müssen die Blutgerinnungsparameter erneut sorgsam überwacht und die Dosen des Vitamin-K-Antagonisten allmählich wieder gesenkt werden.

© Universität Basel 2018
Helene Studer und Tamara Imfeld-Isenegger

Interaktionen DOAK

Table 3 Effect of drug–drug interactions and clinical factors on NOAC plasma levels ('area under the curve')

	Via	Dabigatran etexilate	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
P-gp substrate		Yes	Yes	Yes	Yes
CYP3A4 substrate		No	Yes (≈25%)	No (<4%)	Yes (≈18%)[131]
Antibiotics					
Clarithromycin; Erythromycin	Moderate P-gp competition and strong CYP3A4 inhibition	+15 to 20%	+60% AUC +30% C_{max}	+90%[SmPC]	+34% (Erythromycin)/ +54% (Clarithromycin) SmPC129
Rifampicin	P-gp/BCRP and CYP3A4/ CYP2J2 inducers	Minus 66%[SmPC]	Minus 54%[138]	Minus 35%, but with compensatory increase of active metabolites	Up to minus 50%[SmPc]

Quelle: EHRA. Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with non-valvular atrial fibrillation. 2018.

Interaktionen DOAK (1)

Table 3 **Effect of drug–drug interactions and clinical factors on NOAC plasma levels ('area under the curve')**

	Via	Dabigatran etexilate	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
P-gp substrate		Yes	Yes	Yes	Yes
CYP3A4 substrate		No	Yes (≈25%)	No (<4%)	Yes (≈18%)[131]
Other factors					
Age ≥80 years	Potential for Increased plasma levels		b	c	
Age ≥75 years	Potential for Increased plasma levels			c	
Weight ≤60 kg	Potential for Increased plasma levels		b	b	
Renal function	Increased plasma level	See *Figure 4*			
Other increased bleeding risk		• Concomitant antiplatelet drugs; NSAID; systemic steroid therapy; other anticoagulants • History of GI bleeding • Recent surgery on critical organ (brain; eye) • Frailty/falls risk • St.p bleeding or predisposition (anaemia, thrombocytopenia)			

EHRA Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation, 2018

GSASA

MISTER XBlutung

Zusätzliche Diagnosen:

- St.n. TIA (2016)
- Alkoholkonsum (2-3 Glas Rotwein/d)

Medikamente bei Eintritt

Medikament	Stärke	Dosierung
Metoprolol (retardiert)	25mg	1-0-0
Irbesartan / HCT	300/12.5mg	1-0-0
Torasemid	10mg	1-0-0
Aspirin cardio	100mg	1-0-0
Atorvasatatin	40mg	0-0-1

© Universität Basel 2018
Helene Studer und Tamara Imfeld-Isenegger

Risikoabschätzung eines Schlaganfalls bei Vorhofflimmern

- **CHA2DS2-VASc – Score**

Thromboembolische Risikofaktoren bei Vorhofflimmern		Score
C	Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Dysfunktion (congestive heart failure)	1
H	Bluthochdruck (hypertension history)	1
A2	Alter ≥ 75 Jahre (age)	2
D	Diabetes (diabetes history)	1
S2	Schlaganfall, transiente ischämische Attacke oder periphere Embolie (stroke/TIA/thromboembolism history)	2
V	Gefässerkrankungen → Myokardinfarkt, PAVK, Aortenplaques (vascular disease history)	1
A	Alter 65-74 Jahre (age)	1
Sc	Geschlecht weiblich* (sex)	1
Maximaler Score		9

Das Kriterium «Geschlecht weiblich» ist nur zur berücksichtigen bei mind. 1 zusätzlichen Risikofaktor.

TIA = transiente ischämische Attacke, PAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit

© Universität Basel 2018
Helene Studer und Tamara Imfeld-Isenegger

GSASA

Abschätzung des Blutungsrisikos

- **HAS-BLED – Score**

Blutungsrisiko nach HAS-BLED bleeding Score		Score
H	unkontrollierte art. Hypertonie (systol. Blutdruck > 160 mmHg)	1
A	Niereninsuffizienz (Abnormal renal function) → Serumkreatinin ≥ 200 µmol/L	1
	Leberinsuffizienz (Abnormal hepatic funktion)	1
S	Hirnschlag (Stroke)	1
B	Blutungsneigung (Bleeding)	1
L	Labiler INR d.h. < 60% im Zielbereich (Labile INRs)	1
E	Alter (Elderly)	1
D	Alkoholabusus ≥8 Drinks/Woche (alcohol use)	1
	Medikamente (z.B. NSAR,Thrombozytenaggregationshemmer) (Drugs)	1
Maximaler Score		9

INR=Internationale normalisierte Ratio, NSAR = Nicht-steroidale Antirheumatika

© Universität Basel 2018
Helene Studer und Tamara Imfeld-Isenegger

GSASA

Comparing Dabigatran, Apixaban, and Rivaroxaban in the Absence of Head-to-Head Trials

Allan S. Brett, MD reviewing Noseworthy PA et al. Chest 2016 Dec 31

For preventing stroke or systemic embolism, all three drugs performed similarly. However, for overall major bleeding requiring hospital admission, the following statistically significant differences were noted:

- More events with rivaroxaban than with dabigatran (about 1 more per 100 person-years)
- Fewer events with apixaban than with dabigatran (about 1 fewer per 100 person-years)
- Fewer events with apixaban than with rivaroxaban (about 2 fewer per 100 person-years)

For gastrointestinal bleeding (responsible for most major bleeding events), findings closely paralleled those for overall major bleeding listed above. For the small number of intracranial bleeding episodes, significantly more events occurred with rivaroxaban than with dabigatran (0.53 vs. 0.26 per 100 person-years; P=0.02); no significant differences were found for the other two pairwise comparisons.

CAVE: Diese Resultate sind aufgrund von fehlenden «head-to-heat» Studie mit Vorsicht zu interpretieren!

https://www.jwatch.org/na43387/2017/02/23/comparing-dabigatran-apixaban-and-rivaroxaban-absence-head

ESC Guidelines S.26

Blutungen bei antikoagulierten Patienten mit Vorhofflimmern

Die Verringerung behandelbarer Blutungs-Risikofaktoren (*Tabelle 9*) ist vorrangig, um die Blutungshäufigkeit unter OAK zu senken. Dies umfasst:

1. Die Kontrolle des Blutdrucks gemäß aktuellen Hypertonie-Leitlinien.
2. Bewertung früherer Blutungsereignisse; bei Patienten, bei denen die Blutungsquelle identifiziert und korrigiert wurde, kann die OAK wieder aufgenommen werden.
3. Das Erreichen einer hohen TTR unter VKA oder die Wahl der geeigneten, in klinischen Studien geprüften NOAK-Dosierung, unter Berücksichtigung von Nierenfunktion, Alter und Gewicht.

ESC Guidelines 2016. Management von Vorhofflimmern

ESC Guidelines S.26

4. Das Vermeiden eines übermäßigen Alkoholkonsums.
5. Das Verringern von Stürzen; OAK sollten jedoch nur Patienten mit schweren unkontrollierten Stürzen vorenthalten werden (z. B. Epilepsie oder fortgeschrittene Multisystematrophie mit Rückwärtsstürzen), oder bei ausgewählten Patienten mit Demenz, wo die Compliance und Adhärenz nicht durch einen Betreuer gewährleistet ist.
6. Das Vermeiden einer passageren Heparingabe: Wenn eine Unterbrechung der OAK erforderlich ist, scheint eine Überbrückung mit Heparin nicht vorteilhaft zu sein, außer bei Patienten mit mechanischer Herzklappe.

Selbst bei optimalem Management können Blutungen auftreten, weshalb das medizinische Personal auf ihre Behandlung vorbereitet sein sollte. Ein Schema zur Behandlung von Blutungsereignissen bei Patienten unter OAK zeigt *Abbildung 7*.

ESC Guidelines 2016. Management von Vorhofflimmern

Diskussion – Blutungn (1)

Prophylaxe gastroduodenaler Ulzera bei Risikomedikation – rationaler Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren (PPI)		
Risikomedikation	**PPI empfohlen**	**PPI erwägen**[1]
Therap. Antikoagulation mit DOAK od. Heparinen	• TAH *od.* Komedikation mit NSAR[2] • Komedikation mit Coxib **+** Alter ≥ 65 Jahre *od. H. pylori* Infektion • Ulkusanamnese	• Komedikation mit Coxib *od.* Kortikosteroid *od.* SSRI/SNRI • Alter ≥ 65 Jahre • *H. pylori* Infektion

Universitätsspital Basel: www.spitalpharmazie-basel.ch/pdf/Richtlinie_PPI.pdf

[1]Individuelle Nutzen-Risiko-Abschätzung unter Berücksichtigung folgender Punkte

- Weitere Faktoren, welche das Auftreten gastroduodenaler Ulzera begünstigen können: schwere Allgemeinerkrankung (z.B. kardiovaskuläre Erkrankung, Niereninsuffizienz), St. n. frischer Organtransplantation, hoher Alkoholkonsum, Rauchen
- Dosis der Risikomedikamente
- Patientenwunsch

Beachte: Bei kritisch kranken, i.d.R. intensivpflichtigen Patienten ist unabhängig von einer allfälligen Risikomedikation bzw. den genannten Risikofaktoren eine *Stressulkusprophylaxe* zu erwägen (vgl. separate Richtlinie).

[2]Die Kombination von NSAR mit therapeutischer Antikoagulation wird wegen Blutungsrisiko nicht empfohlen.

[3]Die Kombination von Coxiben mit Coumarinderivaten wird wegen Blutungsrisiko nicht empfohlen.

Empfohlene PPI-Dosierungen zur Ulkusprophylaxe bei Risikomedikation

Wirkstoff	Handelsnamen	Dosierung
Pantoprazol	Pantozol®, Zurcal®, Generika	1x täglich **20** mg
Esomeprazol	Nexium®, Esomep®, Generika	1x täglich **20** mg

Potenzielle Arzneimittelinteraktion zwischen PPI und Clopidogrel (Plavix®)

Wird in Kombination mit Clopidogrel ein PPI eingesetzt, soll bevorzugt Pantoprazol verordnet werden.

Clopidogrel ist ein Prodrug und wird in der Leber unter anderem über das Enzym CYP2C19 zum aktiven Metaboliten umgewandelt.
PPI hemmen CYP2C19 in unterschiedlichem Ausmass und können daher potentiell zum Wirkverlust von Clopidogrel führen, wobei die klinische Relevanz der Interaktion unklar ist. Pantoprazol hemmt CYP2C19 schwächer als andere PPI.

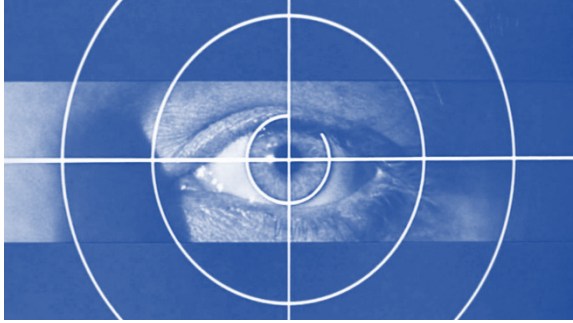
http://www.spitalpharmazie-basel.ch/pdf/Richtlinie_PPI.pdf

GSASA

Allgemeine Massnahmen bei Patienten mit Antikoagulation

- Vorgehen bei vergessener Einnahme
- Vorgehen bei doppelter Einnahme
- Vorgehen bei Erbrechen
- Kauf von OTC Präparaten (NSAR etc.)
- Vorgehen bei Zahnarztbesuch
- Vorgehen bei bevorstehender Operation
- Patientenausweis Antikoagulation
- Lagerung Dosette
- …

© Universität Basel 2018



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Helene Studer
helene.studer@unibas.ch
Tamara Imfeld-Isenegger
tamara.isenegger@unibas.ch
www.pharmacare.unibas.ch

Pharmaceutical Care Research Group
Universität Basel
Klingelbergstrasse 50
4056 Basel