

GERINNUNGSMANAGEMENT

Antikoagulanzen richtig dosieren

Von Peter Schweikert-Wehner / Gerinnungshemmer können nur in der richtigen Dosierung ihre schützende Wirkung entfalten. Ein Zuviel kann dem Patienten ebenso schaden wie ein Zuwenig. Die häufigste Folge von Fehldosierungen sind vermeidbare Klinikaufenthalte.

Die Therapie mit den klassischen Vitamin-K-Antagonisten wird über den INR-Wert gesteuert. INR steht für »International Normalized Ratio«. Er wird berechnet, indem die individuelle Thromboplastinzeit durch den Mittelwert eines gesunden Patientenkollektivs dividiert und das Ergebnis mit dem ISI-Wert (»International Sensitivity Index«) als Korrekturfaktor potenziert

din® enthält 5 mg Warfarin. Das Schema für die Aufsättigung mit Phenprocoumon bei einem normalgewichtigen Erwachsenen ohne Leberfunktionsstörungen ist in der Tabelle dargestellt. In den ersten drei Tagen ist eine zusätzliche parenterale Antikoagulation erforderlich, um die Ausbildung sogenannter marcumarinduzierter Nekrosen zu verhindern. Liegt an Tag fünf der INR-Wert



Die regelmäßige Bestimmung des Quick-Werts ist für Anwender von Vitamin-K-Antagonisten obligatorisch. Foto: Fotolia/Radu Razvan

wird. Als Ergebnis erhält man eine Aussage über die Blutungszeit des Patienten nach Verletzung: Patienten ohne Antikoagulanzen haben einen INR-Wert von 1. Ein Patient mit dem INR-Wert 2 blutet dementsprechend etwa zweimal so lange.

Der Zielbereich für die Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten liegt bei fast allen Indikationen im INR-Bereich 2 bis 3. Nur bei künstlicher Herzklappe kann der Zielbereich 3 bis 4 angestrebt werden.

Um den Zielbereich zu erreichen, braucht es eine Aufsättigungsphase. Marcumar® und die in Deutschland verfügbaren Generika enthalten 3 mg Phenprocoumon pro Tablette. Couma-

oberhalb des therapeutischen Bereichs, liegt eine Überdosierung vor, und es wird eine mindestens eintägige Medikationspause eingelegt. Danach sollte die Behandlung mit einer halben Tablette fortgeführt werden. Nach vier Tagen

wird erneut der INR gemessen und die Dosis gegebenenfalls angepasst.

Liegt am Tag fünf der INR-Wert unterhalb des therapeutischen Bereichs wird die Aufsättigungsphase durch die Gabe von zwei Tabletten um einen Tag verlängert. Danach erfolgt die Gabe von 1,5 Tabletten für drei Tage. Nach vier Tagen wird erneut der INR gemessen und die Dosis gegebenenfalls angepasst.

Die Dosierung von Warfarin muss individuell entsprechend der Reaktion des Patienten auf das Arzneimittel, wie dies durch INR angezeigt ist, vorgenommen werden. Die Anwendung einer hohen Initialdosis kann das Auftreten von Blutungen oder anderen Komplikationen erhöhen, bietet aber keinen schnelleren Schutz gegen Thrombenbildung und wird daher nicht empfohlen. Niedrige Initialdosen sind angezeigt bei älteren und/oder geschwächten Patienten sowie anderen Patienten, die potenziell stärker als erwartet auf eine Warfarin-Therapie ansprechen könnten. Es wird empfohlen, mit einer Anfangsdosis von 2,5 bis 5 mg pro Tag zu beginnen.

Die Dosis-Einstellung sollte basierend auf INR-Bestimmungen vorgenommen werden. Dieser Wert ist spätestens an Tag drei zu messen. Durch die etwas geringere Plasmaeiweißbindung (90 versus 99 Prozent bei Phenprocoumon) wird der Zielbereich erfahrungsgemäß schneller erreicht.

Dosis kontrollieren und anpassen

Der individuelle Zielbereich des Patienten sollte eingehalten werden. Neben der Angabe der Tagesdosis (zum Beispiel im Tagebuch des Patienten) muss auch die jeweilige Wochendosis errechnet und angegeben werden. Das ist deshalb wichtig, da Phenprocoumon mit einer Halbwertszeit von circa 150 Stunden und Warfarin mit einer Halbwertszeit von etwa 40 Stunden sehr lange wirken. Die übliche Erhaltungsdosis liegt bei Phenprocoumon

1. Tag	Drei Tabletten Phenprocoumon
2. Tag	Zwei Tabletten Phenprocoumon
3. Tag	Zwei Tabletten Phenprocoumon
4. Tag	Eine Tablette Phenprocoumon
5. Tag	Messen des INR-Wertes und Dosierung nach Ergebnis

Tabelle: Dosierungsschema für die Aufsättigung mit Phenprocoumon bei einem normalgewichtigen Erwachsenen ohne Leberfunktionsstörungen

zwischen 1,5 mg und 6 mg und bei Warfarin zwischen 2,5 mg und 15 mg.

Nach der Dosisfindung wird einmal wöchentlich jeweils am gleichen Wochentag und zur etwa gleichen Uhrzeit der INR-Wert gemessen. Der INR-Wert liegt

1. innerhalb des therapeutischen Bereichs: Die Tages- und Wochendosis wird beibehalten. Eine erneute Messung erfolgt in sieben Tagen.
2. unterhalb des therapeutischen Bereichs (Thrombosegefahr): Die Dosis muss an diesem Tag, je nach individueller Erfahrung, um 50 bis 100 Prozent erhöht werden. Am nächsten Tag wird wieder die normale Tagesdosis genommen. An Tag drei erfolgt eine erneute Messung, von deren Ergebnis das weitere Vorgehen abhängig ist.
3. oberhalb des therapeutischen Bereichs (erhöhtes Blutungsrisiko): Die Dosis wird halbiert und ab Werten $INR > 4$ einen Tag ausgesetzt. Ab $INR > 5$ sollten zusätzlich 2 mg Vitamin K genommen werden. (Bei Werten > 6 ist ein stationärer Aufenthalt ratsam.) Am nächsten Tag wird wieder die normale Tagesdosis genommen. An Tag drei erfolgt eine erneute Messung, von deren Ergebnis das weitere Vorgehen abhängig ist.

Wenn zwei Wochen hintereinander korrigiert werden muss, sollte die Wochendosis in der dritten Woche angepasst werden. Dabei wird in die alte Wochendosis die Korrekturdosis eingerechnet und dieses Ergebnis als neue Wochendosis auf die Wochentage verteilt.

Dosisfindung bei neuen Gerinnungshemmern

Dabigatran, Apixaban und Rivaroxaban werden in festen Tagesdosen nach Indikation und eventuellen Anpassungen mithilfe von Patientenparametern wie Alter und Kreatinin-Wert dosiert, da die meisten Gerinnungs-Laborparameter nicht geeignet sind, das Maß der Gerinnungshemmung zuverlässig anzugeben. Falls verfügbar, kann für Dabigatran der Ecarin-Test und für Apixaban und Rivaroxaban der anti-Faktor-Xa-Aktivitätstest zum Maß der Gerinnungshemmung verwendet werden. Die üblichen Erhaltungsdosen liegen bei Dabigatran bei 150 bis 220 mg, bei Apixaban bei 2,5 bis 5 mg und bei Rivaroxaban bei 10 bis 20 mg. Bei niereninsuffizienten Patienten gelten nach den jeweiligen Fachinformationen Kontraindikationen oder Dosisreduktionen. Besondere Vorsicht ist bei Dabigatran geboten, da es zu 85 Prozent unverändert renal eliminiert wird.

Zu beachten ist, dass alle neuen Antikoagulanzen mit der Angabe der Kreatinin-Clearance, also der Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel, die Zulassung erhalten haben. Die neuen Formeln MDRD und CKD-EPI geben zwar besser die Nierenfunktion wieder, führen aber bei Verwendung als Dosisfinder zu Überdosierungen oder nicht erkannten Kontraindikationen. Sollte das Labor die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) statt der Kreatinin-Clearance angeben, muss von Hand umgerechnet werden.

Wenn die Therapie unterbrochen werden muss

Bei größeren operativen Eingriffen und bei Eingriffen, bei denen Blutungen zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen können, sollte die orale Antikoagulation unterbrochen werden. Die Einnahme des Gerinnungshemmers wird ausgesetzt und der INR-Wert täglich gemessen. Liegt dieser mit kleiner 2 außerhalb des therapeutischen Bereichs, wird täglich eine Antikoagulation mit Heparin begonnen. Angestrebt wird eine 1,5-fache Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (APTT). Unfraktioniertes Heparin wird vorzugsweise in therapeutischen Dosen gegeben.

Auf die Heparinabgabe wird am OP-Tag verzichtet, jedoch mit unfraktioniertem Heparin unmittelbar postoperativ mit maximal 500 E/h begonnen. In Abhängigkeit von der Blutungssituation erfolgt eine Dosissteigerung bis zum Erreichen des voroperativen APTT-Niveaus. Fraktioniertes Heparin wird wieder in gleicher Dosierung wie vor dem Eingriff gegeben. Unter diesem Heparinschutz wird erneut mit der Aufdosierung des oralen Vitamin-K-Antagonisten begonnen. Sobald der Zielbereich wieder erreicht ist ($INR > 2$) kann auf die Heparinabgabe verzichtet und das orale Antikoagulans in der üblichen Tages- beziehungsweise Wochendosis wieder eingenommen werden.

Für Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban liegen bisher wenig Erfahrungswerte zum perioperativen Management vor. Die aktuellen Angaben der Hersteller zu den Pausenzeiten sind zu beachten. Durch die geringeren Halbwertszeiten betragen diese einen bis maximal drei Tage vor dem Eingriff. Auch bei Verwendung der neuen Substanzen kann nicht in allen Situationen auf ein Bridging mit Heparinen verzichtet werden. /



Vor größeren Operationen muss die orale Antikoagulation unterbrochen werden.

Foto: Fotolia/Alexander Podshivalov