

## Medikationsmanagement

# Dosierung oraler Gerinnungshemmer

**Die maßgeschneiderte Therapie ist ausschlaggebend für den Erfolg und das Vermeiden von Risiken. Nur in der richtigen Dosierung können Gerinnungshemmer ihre schützende Wirkung entfalten. Ein Zuviel kann dem Patienten ebenso schaden wie ein Zuwenig.**

**D**ie klassischen oralen Gerinnungshemmer, Phenprocoumon und Warfarin – pharmakologische Vitamin-K-Antagonisten (VKA) – sind indiziert bei Patienten mit künstlicher Herzklappe, Vorhofflimmern, großem Herzinfarkt, Herzwandaneurysma, Blutgerinnsel in der linken Herzkammer, tiefen Bein- und Armvenenthrombosen, Lungenembolie sowie angeborene Gerinnungsstörungen. Für Patienten mit künstlicher Herzklappe oder Vorhofflimmern ist die gerinnungshemmende Behandlung eine lebenslange Notwendigkeit. Die neuen Gerinnungshemmer sind bislang vor allem zur Vorbeugung von Schlaganfällen und bei Embolien zugelassen.

### Neue orale Antikoagulanzen (NOAK)

Die neuen Gerinnungshemmer, die als Alternative bei immer mehr Indikationen zur Verfügung stehen, haben neue Wirkmechanismen: So sind Rivaroxaban und Apixaban Faktor Xa Inhibitoren, während Dabigatran als direkter Thrombin-Hemmer betrachtet

werden kann. Sie werden als feste Tagesdosen nach Indikation und Anpassungen mit Hilfe von Patientenparametern (Alter, Kreatinin-Wert) dosiert, da kein geeigneter Laborparameter, zur Verfügung steht. Bei niereninsuffizienten Patienten ist die Berechnung der Dosierung über die geeignete Formel von entscheidender Bedeutung.

### Therapiebeginn

Die Therapie mit 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 wird. Als Ergebnis erhält man eine Aussage über die Blutungszeit des Patienten nach Verletzung: Patienten ohne Antikoagulantien haben einen INR-Wert von 1. Ein Patient mit dem INR-Wert 2 blutet etwa zweimal so lange, ein Patient mit INR-Wert 3

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

### Vorgehensweise

Um diesen Zielbereich zu erreichen, braucht es eine Aufsättigungsphase beziehungsweise Initialdosis. Marcumar® und die in Deutschland verfügbaren Generika enthalten drei milligramm Phenprocoumon. Coumadin® enthält fünf milligramm Warfarin.

Dosierungsangaben werden üblicherweise in Anzahl der Tabletten angegeben. Das Schema für die Aufsättigung mit Phenprocoumon bei einem normalgewichtigen Erwachsenen ohne Leber-



funktionsstörungen ist nachfolgend dargestellt:

1. Tag 3 Tabletten Phenprocoumon
2. Tag 2 Tabletten Phenprocoumon
3. Tag 2 Tabletten Phenprocoumon
4. Tag 1 Tablette Phenprocoumon
5. Tag Messen des INR-Wertes:  
Dosierung nach Ergebnis

In den ersten drei Tagen ist eine zusätzliche parenterale Antikoagulation erforderlich, um die Ausbildung der „marcumarinduzierten Nekrose“ zu verhindern. Liegt an Tag fünf der INR-Wert oberhalb des therapeutischen Bereiches, so 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 an Tag fünf der INR-Wert unterhalb des therapeutischen Bereiches, wird die Aufsättigungsphase durch die Gabe von zwei Tabletten um einen Tag verlängert. Danach erfolgt die Gabe von einhalb 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 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.

### Warfarin Therapie

Es wird empfohlen, mit einer Anfangsdosis von 2,5 bis 5 milligramm pro Tag zu begin-

nen. Die Dosis-Einstellung sollte basierend auf INR-Bestimmungen vorgenommen werden. Dieser Wert ist spätestens an Tag 3 zu messen. Durch die etwas geringere Plasma-eiweißbindung (90 versus 99% bei Phenprocoumon) wird der Zielbereich erfahrungsgemäß schneller erreicht.

### Therapiekontrolle und Dosisanpassungen

Der individuelle Zielbereich des Patienten sollte eingehalten werden. Neben der Angabe der Tagesdosis (zum Beispiel im Tagebuch des Patienten) muss auch die Wochendosis errechnet und angegeben werden. Dies ist deshalb wichtig, da Phenprocoumon mit einer Halbwertszeit von etwa 150 Stunden und Warfarin mit einer Halbwertszeit von rund 40 Stunden sehr lange wirken. Die übliche Erhaltungsdosis liegt bei Phenprocoumon zwischen 1,5 milligramm und sechs milligramm und bei Warfarin zwischen 2,5 milligramm und 15 milligramm. Wie oben erwähnt wird die Tagesdosis in Anzahl der Tabletten angegeben. Tabletten können geteilt werden. Auf eine Viertelung sollte aus Gründen der Handhabbarkeit verzichtet werden. Die Tagesdosis muss nicht immer gleich, sollte jedoch auf eine Woche gleichmäßig verteilt sein. Nach der Dosisfindung wird sicherheitshalber einmal wöchentlich d.h. am gleichen Wochentag und zur etwa selben Uhrzeit der INR-Wert gemessen.

Der INR-Wert liegt,

- innerhalb des therapeutischen Bereiches: Die Tages- und Wochendosis wird beibehalten, das heißt es wird nach gleichem Verfahren wie in der vergangenen Woche dosiert. Die erneute Messung erfolgt in sieben Tagen.
- unterhalb des therapeutischen Bereiches (Thrombosegefahr!): Die Dosis muss an diesem Tag, je nach individueller Erfahrung, um 50 bis 100



**Dr. Peter Schweikert-Wehner**

**Dr. Peter Schweikert-Wehner ist Fachapotheker für Pharmazeutische Analytik und Diabetesberater. Er leitet die Apotheke am Kreiskrankenhaus in Mechernich/Eifel mit klinischer Abteilung, Zytostatika- und Sterilherstellung. Seit 2013 ist er als Referent für die PHOENIX AKADEMIE tätig.**

Prozent erhöht werden. Am nächsten Tag wird wieder die normale Tagesdosis genommen. An Tag 3 erfolgt eine erneute Messung, von deren Ergebnis das weitere Vorgehen abhängig ist.

- oberhalb des therapeutischen Bereiches (erhöhtes Blutungsrisiko!): Die Dosis wird halbiert und ab Werten INR > 4 einen Tag ausgesetzt. Ab INR > 5 sollte zusätzlich zwei milligramm Vitamin K genommen werden. (Bei Werten > 6 ist ein stationärer Aufenthalt ratsam.) Am nächsten Tag wird wieder die normale Tagesdosis genommen. An Tag 3 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.

**Dieser Artikel wird in der nächsten Ausgabe fortgesetzt. ■**