



PTA

DIE PTA IN DER APOTHEKE

REPETITORIUM

Blutgerinnungsstörungen – Teil 3

Herz-Kreislauf-Erkrankungen gehören zu den häufigsten Todesursachen. Hauptursache: Blutgerinnsel (Thromben). Gerinnungshemmende Medikamente kommen im Apothekenalltag deshalb häufig vor.

Ist die Blutgerinnung zu schwach, dauert eine Blutung länger als normal. Es vergeht mehr Zeit, bis der Körper die Blutung gestoppt hat – oder bis extern entsprechende Maßnahmen getroffen wurden, die Blutung zu stoppen (siehe Repetitoriumsteil 2). Sehr viel bekannter als diese hämorrhagische Diathese (erhöhte Blutungsneigung), da im Apothekenalltag wesentlich häufiger vorkommend, ist hingegen die thrombophile Diathese (erhöhte Thromboseneigung). Das heißt, die Blutgerinnung ist zu stark, es besteht die Gefahr von Thromben, Embolien – mit all ihren negativen Konsequenzen. Denn je nachdem in welchem Teil des Körpers sich ein Blutgerinnsel bildet oder womöglich mit dem Blutkreislauf verschleppt wird und sich absetzt, wird dort die Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen gefährdet, sind insbesondere Lungenembolie, Herzinfarkt oder Schlaganfall zu fürchten. Ursache der Gerinnselbildung sind auch hier Modifikationen in der Blutzusammensetzung, der Blutströmung oder auch Änderungen an den Gefäßwänden. Blutgerinnungshemmer können grob in zwei Gruppen eingeteilt werden:

– **Plättchenhemmer** verhindern das Zusammenballen der Thrombozyten.

– **Blutgerinnungshemmer** hemmen die Bildung oder Wirkung der Gerinnungsfaktoren.

Gerinnungshemmende Wirkstoffe gehören zu den am häufigsten verordneten Arzneimitteln. Ihre therapeutische Breite ist stets zweifach limitiert: Wirkungsverstärkung erhöht das Blutungsrisiko, Wirkungsabschwächung steigert das Thrombose- und Infarktisiko. Welche Art von Gerinnungshemmer infrage kommt, ist von der Grunderkrankung und möglichen Begleiterkrankungen des Betroffenen (Arzneimittelinteraktionen), Alter oder Risikofaktoren, aber auch Unverträglichkeiten abhängig. Ärztlicherseits gilt es für jeden Patienten individuell die Vor- und Nachteile abzuwägen.

Thrombozyten-Aggregations-Hemmer Im Volksmund wird diese Substanzgruppe gerne als „Blutverdünner“ bezeichnet. Diese Bezeichnung ist pharmazeutisch allerdings nicht korrekt, da das Blut nicht verdünnt, sondern dafür gesorgt wird, dass sich die einzelnen Thrombozyten (Blutplättchen) nicht so leicht aneinander heften können. Ihre Wirkung ist im Vergleich zu Antikoagulanzen deutlich schwächer, weshalb sie eher zur Prophylaxe, also

zur Behandlung nach einem Herzinfarkt und/oder nach Implantation von Gefäßstützen (Stents) in die Herzkranzgefäße, zur Vorbeugung eines Schlaganfalls bei entsprechenden Risikopatienten, auch bei Vorhofflimmern oder bei Menschen mit bekannter Arteriosklerose zum Einsatz kommen. Zu den Thrombozytenaggregationshemmern zählen unter anderem (eingeteilt nach primärem Angriffspunkt in der Wirkung):

– **Cyclooxygenase-Hemmer:** Acetylsalicylsäure (ASS). Hier sind mit 75 bis 100 Milligramm täglich oral eingenommen deutlich geringere Wirkstoffmengen notwendig als zur Schmerzbehandlung. Durch die Langzeitbehandlung sind insbesondere Mikroblutungen im Magen-Darm-Bereich, sehr selten Überempfindlichkeitsreaktionen, etwa der Haut, der Atemwege, oder auch Nierenfunktionsstörungen möglich.

– **ADP-Rezeptorblocker:** Clopidogrel, Prasugrel, Ticlopidin und Ticagrelor. Die ersten drei sind Prodrugs, sie werden erst durch einen Stoffwechselprozess, an dem maßgeblich die Enzyme CYP3A4 und CYP2C19 beteiligt sind, in aktive Metaboliten, also die eigentlichen Wirkstoffe, überführt – und dies nur zu einem gewissen Prozentsatz. Clopidogrel als Monotherapie (Einzeldosis täglich: 75 mg) wird zur Sekundärprophylaxe nach Schlaganfall, Herzinfarkt, falls ASS weniger indiziert ist (Unverträglichkeit), genommen. In Kombination mit ASS wird es bei akutem Koronarsyndrom eingesetzt („doppelte Plättchenhemmung“) – dann meist höher dosiert (300 mg). Aus Prasugrel entsteht wesentlich mehr des aktiven Metaboliten, weshalb die Dosis mit zehn Milligramm täglich (bei Älteren über 75 Jahre oder weniger als 60 kg) und als Erhaltungsdosis fünf Milligramm auch deutlich niedriger ausfällt. Die Zulassung erfolgte insbesondere für Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei denen eine perkutane Katheterintervention durchgeführt wurde. Im Einzelfall (höhere Reduktion kardiovaskulärer Mortalität) kann – bei strenger Indikationsstellung – wiederum Ticagrelor Vorteile bringen.

Generell gilt für diese Klasse jedoch: Durch die irreversible Blockade eines Rezeptors in den Thrombozyten, stellt sich bei allen die Gerinnungsfähigkeit erst mit der Neubildung von Thrombozyten im Laufe von fünf bis sieben Tagen wieder ein. Als hauptsächliche Nebenwirkungen aller ADP-Rezeptorblocker gelten deshalb die Gefahr zu starker Blutungen mit Blutbildveränderungen, Magen-Darm-Störungen, Urtikaria („Nesselsucht“), im Extremfall thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP – lebensbedrohliche kleinfleckige Kapillarblutungen in die Haut) und Leberschäden, seltener Dyspnoe (Atemnot). Aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils werden heute deutlich häufiger Clopidogrel und Prasugrel, weniger Ticlopidin eingesetzt.

– **Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten:** Abciximab, Eptifibatid, Tirofiban. Diese Substanzklasse wird parenteral (intravenös) angewandt und insbesondere zusammen mit ASS und/oder Heparin zur Therapie eines akuten Koronarsyndroms (akuter Myokardinfarkt, bei instabiler Angina pectoris) eingesetzt.

– **Phosphodiesterase-Hemmer:** Dipyridamol, Cilostazol. Das ursprünglich als Koronartherapeutikum entwickelte Dipyridamol wird häufig in Kombination mit 25 Milligramm ASS eingesetzt. Nebenwirkungen des Kombinationspräparates sind – neben möglichen unerwünschten Wirkungen von ASS – primär Benommenheit, Muskelschmerzen, Hitzewallungen, Hypotonie (niedriger Blutdruck), Tachykardie („Herzrasen“) sowie Verschlechterung einer koronaren Herzerkrankung (KHK). Bei arteriellen Durchblutungsstörungen, insbesondere Claudicatio intermittens („Schaufensterkrankheit“) zur Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke wird meistens Cilostazol gegeben. Häufigste Nebenwirkung sind hier Kopfschmerzen.

WISSEN VERTIEFEN, MEHR INFORMATIONEN?

- + <http://www.allaboutbleeding.de> – Eine von CSL-Behring initiiertes Internet-Angebot, dass auch Leitlinien für Diagnose und Behandlung von Blutgerinnungsstörungen sowie Zeitschriften-Artikel zur laufenden Entwicklung enthält.
- + <https://www.lecturio.de/magazin/blutgerinnungshemmende-wirkstoffe> – Verständliche Lernplattform mit Lernfragen und -antworten

Blutgerinnungshemmende Stoffe Antikoagulanzen hemmen die Bildung oder die Wirkung der Gerinnungsfaktoren. Lange Zeit waren Heparine und Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon, Warfarin) die einzigen Substanzen zur Hemmung dieser plasmatischen Blutgerinnung. In den letzten Jahren wurden jedoch neuere Wirkstoffe entwickelt, wie etwa Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban, Edoxaban. Ist eine dauerhafte „Blutverdünnung“ notwendig, können diese neuen Wirkstoffe eine deutliche Erleichterung des Alltags bringen.

Heparin, niedermolekulare Heparine, selektive Faktor-Xa-Hemmer Vor, während und nach Operationen sowie bei Bettlägerigkeit aus anderer Ursache, manchmal aber auch zur Therapie nach Venenthrombosen oder Lungenembolie werden häufig **vorübergehend** gerinnungshemmende Medikamente als Thromboseprophylaxe eingesetzt. Hierzu eignen sich gut Heparin und niedermolekulare Heparine. Das körpereigene direkte Antikoagulanzen Heparin ist ein polyanionisches Polysaccharid und interagiert direkt an verschiedenen Stellen der Blutgerinnungskaskade mit den Gerinnungsfaktoren. Wesentlichster Angriffspunkt ist die Aktivierung von Antithrombin (insbesondere Hemmung der Gerinnungsfaktoren Xa und IXa), während niedermolekulare Heparine ihre gerinnungshemmende Wir-

kung vor allem über den Faktor Xa entfalten. Die niedermolekularen Heparine, die aus dem Nativprodukt (Heparinengewinnung aus tierischem Gewebe wie Schweinedarmmukosa und Rinderlunge) auf unterschiedlichen Herstellungswegen gewonnen werden, weisen gegenüber dem Standard-Heparin für viele Anwendungsbereiche Vorteile auf. Dazu zählen eine verbesserte und kontrolliertere Wirksamkeit, eine vereinfachte Anwendung und weniger Blutungskomplikationen. Gefürchtet ist insbesondere unter unfraktioniertem Heparin eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT), also ein deutlicher bis massiver Abfall der Blutplättchenzahl. Ansonsten gelten allergische Reaktionen, Hautnekrosen, reversibler Haarausfall und bei – selten vorkommender – Langzeittherapie Osteoporosen als weitere zu beachtende Nebenwirkungen. Als Antagonist von Heparin wirkt **Protaminsulfat**, das beispielsweise bei einer Heparin-Überdosierung dessen Wirkung aufheben kann.

(Niedermolekulare) Heparine werden im Regelfall einmal täglich, zur Gerinnselauflösung auch zweimal täglich subcutan in das Fettgewebe unter der Haut injiziert („Bauchspritzen“). Im klinischen Bereich, etwa bei bestimmten Herzinfarktformen verabreichen Ärzte Heparine jedoch auch intravenös. Die Dosierung erfolgt nach Internationalen Einheiten (I.E.).

Ausgehend von der Antithrombin-bindenden Wirkung des Heparins wurde mit dem Pentasaccharid **Fondaparinux** ein erster Vertreter einer eigenen Substanzklasse, der **selektiven Faktor-Xa-Hemmer**, entwickelt. Die Substanz soll eine bessere Steuerbarkeit der Therapie ermöglichen, auch kommen Heparin-induzierte Thrombozytopenien (HIT) so gut wie nicht vor. Andererseits treten Blutungen häufiger auf als unter niedermolekularen Heparinen.

Neben den Heparinen werden auch Heparinoide und Hirudin sowie dessen Derivate Desirudin und Bivalirudin eingesetzt. Ausgangspunkt war das Drüsensekret des Blutegels, von dem schon 1884 die stark gerinnungshemmende Wirkung festgestellt wurde.

Orale Antikoagulanzen Für eine dauerhafte „Blutverdünnung“ oder eine **Behandlung über einen längeren Zeitraum**, etwa aufgrund Vorhofflimmerns (Herzrhythmusstörung), zur Verhinderung eines Schlaganfalls, nach Einsetzen von mechanischen Herzklappen, nach einer Thrombose oder Lungenembolie sind in Tablettenform einnehmbare Antikoagulanzen besser geeignet.

Cumarine Vitamin K-Antagonisten (VKA) hemmen die Vitamin K-abhängige Synthese von Gerinnungsfaktoren (IX, X, VII und II) und auch von Antigerinnungsfaktoren wie Protein C und Protein S. 4-Hydroxycumarin ist das Grundgerüst aller VKA. Sie sind somit alle strukturverwandt. Allerdings existieren länderspezifisch Vorlieben: So ist in Deutschland Phenprocoumon führend, in der Schweiz Acenocoumarol und in den USA und Australien Warfarin. Alle drei Wirkstoffe zeichnet der gleiche Wirkmechanismus aus, die Halbwertszeiten unterscheiden sich jedoch gravierend:

– Phenprocoumon: 150 Stunden

– Acenocoumarol: 10 Stunden

– Warfarin: 36 Stunden

Auch die Wirkung der Substanzen tritt nicht sofort, sondern erst nach einer Latenz ein. Die antikoagulative Wirkung von Cumarin-Derivaten wurde 1944 entdeckt, als Kälber, die Heu mit einem hohen Anteil an verschimmeltem Honig- oder Steinklee gefressen hatten an inneren Blutungen starben. Es wurde anschließend nachgewiesen, dass im Klee enthaltenes Cumarin beim Schimmeln zu Dicoumarol abgebaut wird – was die Blutungen hervorruft. So wurde letztlich festgestellt, dass die oralen Antikoagulanzen mit Vitamin K um die Bindungsstelle an der Vitamin-K-Epoxidase konkurrieren, sodass es vom Mengenverhältnis der beiden antagonistischen Stoffe abhängt, in welchem Maße die Gamma-Carboxylierung erfolgt und die Gerinnungsfaktoren aktiviert werden. Je mehr Antikoagulanzen an die Vitamin-K-Epoxidase bindet, desto stärker ist die Gerinnungshemmung. Desto höher ist auch der INR-Wert, der zur Kontrolle unbedingt gemessen werden muss (siehe Repetitoriumsteil 2, **regelmäßiges Monitoring**), da die Cumarine eine **sehr enge therapeutische Breite** besitzen. Die Einstellung auf möglichst konstante, gewünschte Werte ist nicht leicht (schwere Steuerung). Denn auch das Ansprechen auf die Therapie und damit die notwendige Dosierung sind individuell stark unterschiedlich, unter anderem aufgrund eines genetischen Polymorphismus in der Verstoffwechslung. Zudem spielen Begleiterkrankungen, die Begleitmedikation (viele Interaktionen) sowie die Ernährung (möglichst ausgewogen, abwechslungsreich) eine große Rolle. Die gleichzeitige Anwendung folgender Medikamente verstärkt beispielsweise die Wirkung und erhöht die Blutungsgefahr: Thrombozytenaggregationshemmer, andere Antikoagulanzen wie Heparin, Nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAR), Allopurinol, Antiarrhythmika (wie Amiodaron, Chinidin, Propafenon), Methoxsalen, Antibiotika (Chloramphenicol, Tetrazykline, Cotrimoxazol, Cloxacillin, Makrolide, Cephalosporine), Disulfiram, Fibrate, Imidazolderivate Triazolderivate, Methyltestosteron und andere anabole Steroide, Schilddrüsenhormone, aber auch Zytostatika (wie Tamoxifen, Capecitabin) oder Trizyklische Antidepressiva. Umgekehrt verringert die gleichzeitige Anwendung folgender Medikamente die Wirkung: Azathioprin, Barbiturate, Carbamazepin, Colestyramin, Digitalis-Glykoside, Diuretika, Kortikosteroide, Gluthetimid, 6-Mercaptopurin, Rifampicin, Metformin, Thiouracil, Vitamin-K-haltige Produkte, Johanniskraut-haltige Präparate. ■

Dr. Eva-Maria Stoya,
Apothekerin und Fachjournalistin



Lesen Sie über die
über die neuen Substanz-
klassen online weiter!

Sicher gegen Schwindel

Um für Patienten mit Schwindel eine qualitativ hochwertige und angemessene Versorgung zu schaffen, hat die DEGAM eine **Leitlinie** erarbeitet. Das natürliche Arzneimittel Vertigoheel® wurde darin aufgenommen.

Etwa 30 Prozent der über 65-Jährigen leiden unter Schwindel. Die Beschwerden können einen enormen Einfluss auf das Leben nehmen, zumal Taumel und Standunsicherheit ein hohes Sturzrisiko bergen. Betroffene haben Angst vor dem nächsten Schwindelanfall, werden unsicher, trauen sich kaum aus dem Haus oder wagen es nicht mehr, Auto zu fahren. Sie können ihren Alltag nur noch eingeschränkt bewältigen, daher ist ihr Leidensdruck in der Regel sehr hoch. Berichten Ihre Kunden von wiederkehrenden Schwindelsymptomen, sollten Sie ihnen zu einem Arztbesuch raten, um die Ursachen der Beschwerden abzuklären.

© ONIONstudio / iStock / Thinkstock



Besonders schonend Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) hat Vertigoheel® zum 1. Oktober 2016 in die S3-Leitlinie Nr. 17 „Akuter Schwindel in der Hausarztpraxis“ aufgenommen. Damit ist es in der Leitlinie das einzige natürliche Präparat bei Schwindelbeschwerden und die einzige aufgeführte Medikation ohne unerwünschte Nebenwirkungen.

Vertigoheel® bietet eine wirksame und sichere Therapieoption bei Schwindel jeglicher Art. Es eignet sich unter anderem für die Behandlung von älteren Patienten, die häufig multimedikamentös eingestellt sind, denn das natürliche Präparat kann gut mit anderen Arzneimitteln (z. B. mit Herz-Kreislauf-Medikamenten) kombiniert werden.

Keine zentrale Dämpfung Laut der S3-Leitlinie sind Antivertiginosa aufgrund ihrer dämpfenden Eigenschaften auf die

zentrale Kompensation nur über einen Zeitraum von wenigen Tagen indiziert. Vertigoheel® hingegen vermeidet die zentrale Dämpfung und macht daher im Unterschied zu anderen Antivertiginosa nicht müde.

Es enthält vier bewährte Wirkstoffe Anamirta cocculus, Conium maculatum, Ambra grisea und Petroleum rectificatum in hochverdünnter Form. Durch die Kombination verfolgt es einen Multi-Target-Ansatz, das heißt, die einzelnen Wirkstoffe greifen an unterschiedlichen Stellen im Regulationsmechanismus ein. Vertigoheel® senkt nachweislich die Anzahl, Dauer und Intensität der Attacken und gibt Betroffenen ihre Stabilität und Lebensqualität zurück. Laut Leitlinie erwies es sich in der Äquivalenz-Testung mit Betahistin als vergleichbar wirksam.

Vielfältig einsetzbar Das natürliche Arzneimittel kann bei Schwindel verschiedener Art und Ursachen verwendet werden. Wechsel- oder Nebenwirkungen sind nicht bekannt, außerdem bestehen keine Einschränkungen bezüglich der Anwendungsdauer. Das Präparat ist somit ideal für Kunden mit chronischen Schwindelbeschwerden und gilt aufgrund des hohen Sicherheitsprofils als Mittel der Wahl. Vertigoheel® gibt es als Tabletten und Tropfen, für den ärztlichen Bedarf sind Ampullen zur Injektion erhältlich. ■

*Martina Görz,
PTA und Fachjournalistin*

Vertigoheel Tabletten, Zul.-Nr.: 13442.00.00, Zus.: 1 Tabl. enth.: Wirkst.: Anamirta cocculus D4 210 mg, Conium maculatum D3, Ambra grisea D6, Petroleum rectificatum D8 jew. 30 mg. Gemeins. Potenzierung über die letzten 2 Stufen gemäß HAB, Vors. 40 c. Sonst. Bestandt.: Magnesiumstearat 1,5 mg. **Anw.geb.:** Sie leiten sich von den homöopath. Arzneimittelbildern ab. Dazu gehören: Versch. Schwindelzustände. **Gegenanz:** Keine bekannt. **Nebenwirk.:** Keine bekannt. Warnhinweise: Enth. Lactose. 1 Tabl. = 0,025 BE. **Biologische Heilmittel Heel GmbH, Dr.-Reckeweg-Straße 2-4, 76532 Baden-Baden, www.heel.de**