

Ergebnisse des 16. Expertentreffens

Antikoagulation in der täglichen Praxis

Das 16. Expertentreffen „Antikoagulation von und für Experten“ am 17./18. November in Berlin beleuchtete aktuelle klinische Fragestellungen in zentralen Anwendungsgebieten, in denen NMHs weiterhin unverzichtbar sind. Diskutiert wurden z. B. Schwangere, Tumorpatienten sowie pharmakologische Besonderheiten der NMH als noch immer breit verwendete Antikoagulanzen. Intensiv wurde auch diskutiert, was Biosimilars als Nachahmerpräparate von NMH für den Einsatz in der täglichen Praxis bedeuten könnten, vor allem unter dem Aspekt in der entsprechenden Fachinformation geforderten Nachvollziehbarkeit. Insbesondere wurde thematisiert, ob eine durch den Arzt nicht mehr nachvollziehbare Substitution dieser Biologika in der Apotheke unter Berücksichtigung der Patientensicherheit möglich sein sollte.

Ein weiterer Schwerpunkt waren potenzielle Arzneimittelwechselwirkungen, die bei der Antikoagulation bedacht werden sollten und wie hier Medikationsplan und Versorgungsstärkungsgesetz am Beispiel der transsektoralen Thromboseprophylaxe funktionieren können. Die Veranstaltung wurde von PD Dr. Jürgen Koscielny, Leiter der Gerinnungsambulanz der Charité, Berlin, geleitet.

Antikoagulation in der Schwangerschaft? Wenn ja, dann NMH!

Prof. Helmut Schinzel, Internist am CardioCentrum in Mainz, ging in seinem Vortrag auf die hämostaseologischen Veränderungen in der Schwangerschaft ein. Hier darf,

so der Referent, beispielsweise die erhöhte Gerinnungsfähigkeit in der Schwangerschaft nicht außer Acht gelassen werden. Thromboembolien treten statistisch in 0,49–2,0 auf 1 000 Schwangerschaften auf und sind antepartum die häufigste Ursache mütterlicher Mortalität und Morbidität (1–3). Ähnliches gilt für Lungenembolien. Diese treten in 43–60% in den ersten 6 Wochen postpartal auf (4–6).

Auch die S3-Leitlinien zur Prophylaxe der venösen Thromboembolie geben Empfehlungen rund um die Schwangerschaft. Danach benötigen Frauen vor und nach einer Entbindung (unabhängig ob es sich um eine vaginale Entbindung oder eine Entbindung per Sectio handelte) keine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe, sofern keine zusätzlichen Risikofaktoren vorliegen (7). Liegen Risikofaktoren für ein venös-thrombotisches Ereignis (VTE) vor (z. B. Hyperemesis, Dehydratation, Immobi-

lität, Gewichtszunahme > 21 kg, Nikotinkonsum von > 10 Zigaretten pro Tag), sollte neben einer nichtmedikamentösen VTE-Prophylaxe für die Dauer des erhöhten Risikos (meist bis 6 Wochen postpartal) ein niedermolekulares Heparin (NMH) appliziert werden (7). Von Vitamin-K-Antagonisten unter der Schwangerschaft und vor allem im 1. Trimenon ist im Hinblick auf die mögliche Teratogenität ebenso abzuraten, wie von unfraktioniertem Heparin, denn unter letzterem erhöht sich im Vergleich zu NMH die Rate an Heparin induzierter Thrombozytopenie Typ II (HIT II) und Osteoporose. Als Antikoagulanzen sei, so Schinzel, in der Schwangerschaft ein NMH, z. B. Enoxaparin, zu favorisieren. Unter NMH ist das Risiko für HIT II geringer als unter unfraktioniertem Heparin, so Schinzel. Zudem sei diese Substanzgruppe aufgrund der Halbwertszeit gut steuerbar und über den anti-Faktor-Xa-Wert gut zu monitorieren. Dauer und Dosierung, so Schinzel, hängen von der jeweiligen Risikoeinstufung der Patientin ab (► Abb. 1).

Bei niedrigem Thromboembolierisiko sollte nur bei zusätzlichen Risikofaktoren (z. B. Immobilisation, Infektion, Trauma) eine Thromboembolieprophylaxe durchgeführt werden. Geeignet wäre dann ein NMH, wie z. B. Enoxaparin, in prophylaktischer Dosierung von 50–100 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag, (also z. B. 40–80 mg Enoxaparin bei einer Patientin mit 70kg) (8). Diese VTE-Prophylaxe sollte fortgeführt werden, solange die zusätzlichen Risikofaktoren bestehen. Bei mittlerem Thromboembolierisiko sollte die prophylaktische Dosierung ab dem Beginn der Schwangerschaft erfolgen und bis 6 Wochen post partum fortgeführt werden. Letzteres gilt auch für Schwangere mit hohem VTE-Risiko, wobei laut ETHIG-Studie in diesen Fällen NMH in einer Dosierung von 100–200 I.E. pro kg Körpergewicht und Tag appliziert werden sollte (8). Generell seien die entsprechenden Hinweise der Fachinformationen betreff Schwangerschaft und Stillzeit maßgeblich und strikt einzuhalten.

Tumorassoziierte Thromboembolie – eine eigene Entität?

Auf die besondere Bedeutung der niedermolekularen Heparine im klinischen Alltag ging auch Prof. Cihan Ay, Internist und Onkologe

niedrig	<ul style="list-style-type: none"> • Schwangere mit familiärer Thromboseanamnese • Schwangere mit thrombophilen Faktoren ohne eigene oder familiäre Thromboseanamnese
mittel	<ul style="list-style-type: none"> • Schwangere mit Thrombose in der Eigenanamnese ohne hereditäres thrombophiles Risiko • Schwangere mit wiederholten Spontanaborten oder schwerer Präeklampsie/HELLP-Syndrom und Thrombophilie (angeboren, erworben) ohne Thrombose • Schwangere mit homozygoter Faktor V-Leiden-Mutation • Schwangere mit niedrigem Risiko und zusätzlichen Risikofaktoren (Adipositas, Präeklampsie, Infektion, Bettlägerigkeit)
hoch	<ul style="list-style-type: none"> • Schwangere mit wiederholter Thrombose • Schwangere mit homozygoter Faktor V-Leiden-Mutation oder kombinierten thrombophilen Faktoren und einer Thrombose

Abb. 1
Risikokonstellation in der Schwangerschaft; Abb. modifiziert nach (7)

der Universitätsklinik in Wien, ein. Die venöse Thromboembolie, so Ay, ist eine häufige und schwere Komplikation bei Patienten mit malignen Tumoren. Bei etwa 20% der Patienten, die sich mit einer VTE unklarer Ursache beim Arzt vorstellen, zeigt sich bei klinischer Untersuchung eine bis dato okkulte maligne Grunderkrankung. Zudem haben Patienten mit einem Malignom ein 4–7-fach erhöhtes Risiko für eine VTE im Vergleich zu tumorfreien Patienten. Letztlich erhöhen thromboembolische Ereignisse bei den Patienten das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko. Das Mortalitätsrisiko ist bei Tumorpatienten mit VTE (bei gleichem Tumorstadium und Alter des Patienten) 3,7-fach höher als ohne entsprechendes Ereignis. Die Prävalenz der VTE ist abhängig vom Tumortyp (► Tab. 1).

Auch zeigen die klinischen Erfahrungen, so Ay, dass das Auftreten einer Thrombose bei Krebspatienten häufig ein Surrogatparameter für eine aggressiv verlaufende Tumorerkrankung ist. Im Hinblick auf diese epidemiologischen Auffälligkeiten von VTE bei Tumorpatienten ist es daher durchaus gerechtfertigt bei der tumorassoziierten-VTE von einer Subentität der VTE zu sprechen.

Niedermolekulare Heparine seien bei diesen Patienten derzeit die Therapie der Wahl für die Prävention, aber auch für die Therapie von tumorassoziierten Thromboembolien, so der erfahrene Hämatologe. Nach einer Tumoroperation sollte eine VTE-Prophylaxe für mindestens 4–5 Wochen erfolgen. Doch auch unabhängig von operativen Eingriffen sollten Patienten mit aktiver Tumorerkrankung, egal ob sie stationär oder ambulant behandelt werden, regelmäßig eine prophylaktische Antikoagulation mit einem NMH, wie z. B. Enoxaparin, erhalten. Im therapeutischen Setting sollten NMH für mindestens 3–6 Monate appliziert werden (7, 10–12), so Ay.

Zusammenfassend war das Credo der Experten, dass NMH nicht nur in der Schwangerschaft, sondern auch für Patienten mit maligner Grunderkrankung heute trotz aller Weiterentwicklungen in der Antikoagulation eine weiterhin unverzichtbare Substanzgruppe darstellen. Aber was macht nun gerade niedermolekulare Heparine zu solch einer besonderen pharmakologischen Substanzgruppe – was macht sie klinisch noch immer nahezu unverzichtbar?

Heparine – Antikoagulantien mit besonderem Profil

Prof. Susanne Alban aus dem Pharmazeutischen Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel ging auf die pharmakologischen Besonderheiten der niedermolekularen Heparine ein und machte deutlich, warum diese Substanzgruppe auch für klinisch komplexe Patienten so hervorragend geeignet ist. Zunächst einmal hätten NMH eine gut vorher-sagbare Dosis-Wirkungsbeziehung mit schnellem Wirkungsbeginn. Ein Routinemonitoring sei meist nicht notwendig, so die Referentin. Weiterhin gäbe es kaum pharmakokinetische Interaktionen mit anderen Medikamenten. NMH werden in der Leber kaum metabolisiert. Und dies ist gerade für Tumorpatienten ein wesentlicher Vorteil, denn viele der im Rahmen einer Tumorthherapie verabreichten Medikamente werden hepatisch metabolisiert und / oder verursachen gastrointestinale Probleme.

NMH sind chemisch variable und sehr komplexe Gemische hochsulfatierter Glykosaminoglykane, die in einem aufwendigen Produktionsprozess aus einem biologischen Naturprodukt, der Mukosa, extrahiert werden. Hierbei wird als erstes unfraktioniertes Heparin gewonnen, welches im Anschluss durch unterschiedliche biologisch-technische Verfahren, wie z. B. durch Depolymerisation, zu niedermolekularem Heparin wird.

Allerdings unterscheiden sich die einzelnen Heparine z. B. in der Anordnung ihrer Glykosaminoglykane und dies ist abhängig vom Herstellungsprozess. Die Komplexität des Herstellungsprozesses nimmt Einfluss auf die strukturellen Unterschiede der unfraktionierten und



Prof. Dr. rer. nat. Susanne Alban, Direktorin des pharmazeutischen Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel: „... jedes einzelne NMH ist ein individueller Arzneistoff mit eigenem pharmakokinetischem und pharmakodynamischem Profil und entsprechend können die einzelnen NMH auch in ihrer klinischen Wirkung voneinander abweichen ...“ Wörtliches Zitat: Prof. Alban, Expertenmeeting Hämostaseologica 2017

damit letztlich auch der NMH, z.B. deren Gehalt an relevanten Tetrasacchariden. Die Zahl an Zuckereinheiten variiert, da es sich um biologische Moleküle handelt sowohl innerhalb der gleichen Substanz und umso mehr, wenn es sich um unterschiedliche Hersteller handelt (► Abb. 2).

Jeder Hersteller eines NMH erreicht durch den Herstellungs- und Rohstoffprozess, der in einer einzigen definierten Produktionsstätte pro NMH und Anbieter abläuft, eine hohe Chargen-

Tab. 1
Auftreten einer Thromboembolie bei unterschiedlichen Tumorentitäten; Abb. modifiziert nach Cohen AT (9)

Tumortyp, n (%)	TVT	LE	Gesamt
Prostata	278 (19,1)	287 (16,9)	565 (17,5)
Mamma	225 (14,0)	281 (18,0)	506 (15,7)
Lunge	315 (10,3)	603 (17,9)	918 (13,9)
Kolon	384 (12,6)	443 (13,5)	827 (12,5)
Ovarien	136 (8,5)	182 (10,3)	318 (9,5)
Hämatologisch	360 (11,8)	309 (8,7)	669 (10,1)
Harnblase	186 (6,1)	133 (3,8)	319 (4,8)
Uterus	83 (5,2)	58 (3,3)	141 (4,2)
Pankreas	129 (4,2)	131 (3,7)	260 (3,9)
Magen	104 (3,4)	133 (3,8)	237 (3,6)
Gehirn	79 (2,6)	87 (2,5)	166 (2,5)

konsistenz. Dieser Prozess ist nicht öffentlich verfügbar. Entsprechend dieser Heterogenität beschränken sich die Testungen, so Alban, meist nur auf wenige Parameter. So muss z. B. das mittlere Molekulargewicht eines NMH < 8000 Dalton liegen, die Anti-Faktor-Xa-Aktivität muss bei ≥ 70 I.E. / mg liegen und die Ratio zwischen der Anti-Faktor-Xa-Aktivität und der Anti-Faktor-IIa-Aktivität sollte $\geq 1,5$ betragen.

Bedacht werden sollte hier, so die Gerinnungsspezialistin, dass trotz moderner hochtechnisierter Forschung viele biologische Wirkungen der NMH auch heute noch nicht vollständig geklärt sind. Dies impliziert umso mehr, dass jedes einzelne NMH jedes Anbieters ein individueller Arzneistoff ist, mit speziell in Studien geprüfem pharmakokinetischen und pharma-

kodynamischen Profil. Entsprechend können die einzelnen NMH auch in der der klinischen Wirkung voneinander abweichen. Um das heute bekannte Profil von Enoxaparin beschreiben zu können, wurde das biologische Original-Enoxaparin, das wir unter dem Handelsnamen Clexane® kennen, in den letzten über 25 Jahren in mehr als 20000 wissenschaftlichen Publikationen und in verschiedenen Patientenpopulationen kritisch geprüft und bewertet.

Für diese Bewertung eines NMHs ist als Grundlage die vom Hersteller überwachte Herstellungskonsistenz von Chargen über einen langen Zeitraum zu gewährleisten. Dies vor allem vor dem Hintergrund, dass sich auch innerhalb einer Charge des gleichen NMH-Molekülgemisches variierende Kettenlängen und -an-

ordnungen finden, die jeweils mit einem Mix aus evidenzbasierten und daher bekannten Wirkungen und noch nicht final aufgeklärten pleiotropen Effekten einhergehen. So ist selbst beim Enoxaparin, einem der am meisten untersuchten NMH, die Struktur von 30% des Moleküls trotz NMR-Analytik noch immer unbekannt.

Die entscheidende Frage, die sich an dieser Stelle stellt, so Alban, ist nun, ob sich NMH imitieren, d. h. nachbauen lassen. NMH sind komplexe biologische Molekülgemische und daher werden regulatorisch die Prinzipien für die Zulassung von rekombinanten Proteinen angewandt. Es kann daher für NMH keine „Generika“ geben, wie wir chemisch 1:1 nachgebaute Präparate heute bezeichnen, sondern wir müssen hier von Biosimilars, also wirkstoffähnli-

Batches	Manufacturer A			Manufacturer B			
	17772	17937	17804	17933	17935	18045	18219
	Molar %	Molar %	Molar %	Molar %	Molar %	Molar %	Molar %
Δ Glu-Gal-Gal-Xyl-O-Ser (l.r.)	2.1	1.9	1.5	0.5	0.5	0.5	0.8
Δ UA-GlcNac	4.6	4.0	3.6	5.3	4.9	4.8	5.0
Δ Glu-Gal-Gal-Xyl-O-CH ₂ COOH (l.r.)	0.02	0.2	0.2	1.3	1.3	1.3	0.7
Δ GalA-GlcNS	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
D UA-GlcNS	2.1	2.5	2.3	3.4	3.4	3.2	3.2
Δ UA, GlcNac, 6S	3.0	2.8	2.8	3.7	3.6	3.8	3.8
Δ UA, 25-GlcNac	1.4	1.2	1.2	1.3	1.4	1.3	1.6
Δ UA, 25-GlcN, 6S	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0
Δ GalA-GlcNS, 6S	0.5	0.4	0.5	0.7	0.7	0.8	0.8
Δ UA-GlcNS, 6S	10.1	10.6	10.4	11.7	11.7	11.9	11.4
Δ UA, 25-GlcNS	6.6	6.7	6.1	7.6	7.4	7.4	7.4
Δ UA, 25-GlcNS 1,6 anhydro	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Δ UA, 25-GlcNac, 6S	1.3	1.3	1.5	1.5	1.5	1.5	1.7
Δ UA, 25-GlcNS, 6S	65.4	65.9	66.8	60.5	60.8	60.7	60.6
Δ UA-GlcNac, 6S-GlcA-GlcNS, 3S, 6S	2.5	2.4	2.5	2.4	2.3	2.3	2.7
Δ UA, 25-GlcNS, 6S-IdoA, 2S	0.1	0.1	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
Δ UA, 25-GlcNS, 6S-IdoA, 2S-ManNS 1,6 anhydro	0.4	0.0	0.3	0.3	0.2	0.2	0.2
SO₃⁻/COO⁻	2.45	2.46	2.49	2.37	2.38	2.38	2.38
Σ-2S (%)	73.5	73.5	74.5	69.6	69.9	69.7	69.8
Σ-6S (%)	83.3	84.0	85.2	80.8	81.3	81.6	81.7
Σ-NS (%)	85.4	86.5	86.9	84.6	84.7	84.7	84.2
IU/mg	204	207	205	190	195	194	199

Abb. 2 Vergleich der molaren Zusammensetzung (Molar %) von verschiedenen Fraktionen (linke Spalte, Zuckerketten) verschiedener Chargen (Batch 17772, 17937, 17804) eines NMHs eines Herstellers (A) im Vergleich zu verschiedenen Chargen (Batches 17933, 17935, 18045, 18219) eines NMHs eines anderen Herstellers (Manufacturer B). Beide Heparine wurden nach gleichem

Herstellungsprozess produziert, zeigen innerhalb des gleichen Herstellers geringe Abweichungen. Zwischen den beiden Herstellern zeigt sich, trotz gleichen Herstellungsprozesses jedoch eine merkbare Differenz in den Fraktionen (modifiziert nach Liverani [13]).

chen Präparaten, sprechen. Biosimilars sind also ähnlich zum Original, weisen aber im Umkehrschluss genauso eigene Spezifika auf, für die in entsprechenden Studien Evidenz nachgewiesen werden sollte, so das Credo von Alban.

Wenn also jemand versucht ein NMH „nachzubauen“, so müsse das im Hinblick auf die komplexen Herstellungsverfahren mit erheblichem Know-How verbunden sein. Therapeutisch ist das insofern von großer Bedeutung, als NMH, wie oben beschrieben, vielfach für klinisch herausfordernde Patienten (z. B. Schwangere und Tumorpatienten) eingesetzt werden, wo gerade die Balance zwischen Wirkung und Verträglichkeit wichtig sei.

Viele Arzneimittel – viele Wechselwirkungen

Prof. **Thomas Hohlfeld**, stellvertretender Direktor des Institutes für Pharmakologie und klinische Pharmakologie des Universitätsklinikums Düsseldorf, beleuchtete das Thema der Antikoagulation unter dem Blickwinkel möglicher Arzneimittelwechselwirkungen, die gerade bei älteren Patienten ein wichtiges und aktuelles Thema sind. So erhalten Patienten im Alter von über 70 Jahren durchschnittlich 5 Arzneimittel pro Tag. Studien gehen davon aus, so der Referent, dass im Alter von über 65 Jahren jeder vierte Patient ein für seine Altersgruppe ungeeignetes Medikament erhält. Weiterhin beruhen ca. 7% aller Hospitalisierungen auf schweren Arzneimittelnebenwirkungen. Die häufigste Ursache tödlich verlaufender Arzneimittelwirkungen betrifft das Hämostasesystem, und so zeigen Studien aus Schweden, das gastrointestinale und zerebrale Blutungen eine häufige Nebenwirkung einer Poly-medikation sind (► Abb. 3).

Die Ursachen solcher Fehler in der Medikation beruhen aber nicht nur auf zu vielen Medikamenten, sondern häufig auch auf der Nichtbeachtung der Nierenfunktion, auf Dosierungsfehlern, dem falschen Applikationsweg, auf Einnahmefehlern der Patienten oder auch auf Übertragungs- bzw. Kommunikationsproblemen beim Wechsel des behandelnden Arztes. Hohlfeld demonstrierte hierzu eine Kasuistik, bei der seine Abteilung zu Rate gezogen wurde (► Kasten 1).

Hohlfeld analysierte einerseits die vielfachen möglichen Wechselwirkungen im Hinblick auf die verordneten Psychopharmaka

Abb. 3
Ursachen schwerer Arzneimittelreaktionen; Abb. modifiziert nach (14)

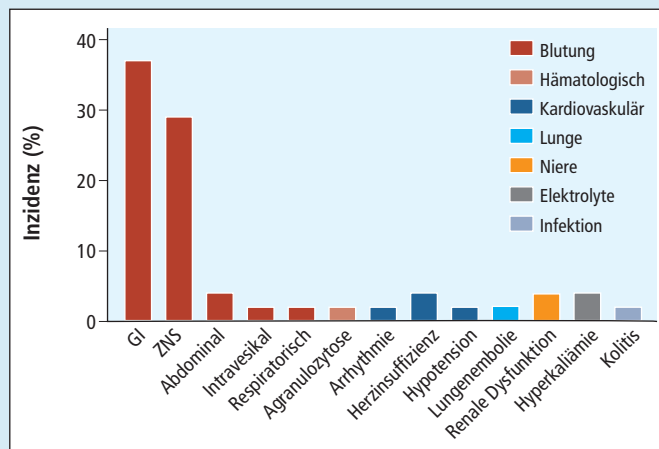


Abb. 4
Risiko für gastrointestinale Blutungen unter der Kombination von NSAR und anderen Substanzgruppen; Abb. aus dem Vortrag von Prof. Hohlfeld, mod. nach Kandulski A et al. (15)

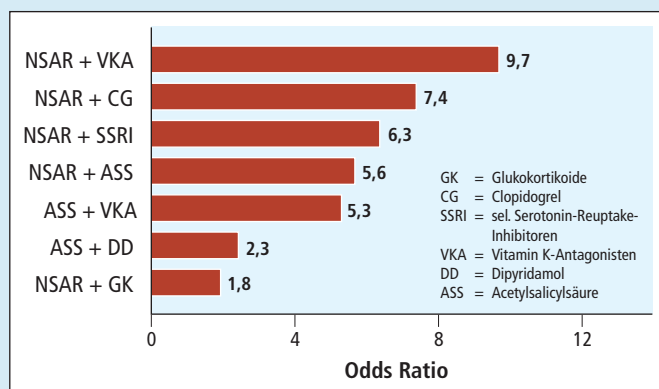


Abb. 5
Interaktionsmechanismen von Antikoagulanzen; P-gp = P-Glykoprotein; CYP = CytochromP450; s.c. = subkutan; i.v. = intravenös; Abb. aus dem Vortrag von Prof. Hohlfeld

	Zielstruktur/ Wirkung	Absorption	Metabolisierung	Elimination hep. ren.	
				hep.	ren.
UFH	+++	s.c.	∅	?	∅
NHM	+++	s.c.	∅	∅	+
Fondaparinux	+++	s.c.	∅	∅	++
Argatroban	+++	i.v.	+?	+?	∅
VKA	+++	++ (P-gp)	++ (CYP)	++	∅
Dabigatran	+++	++ (P-gp)	∅	∅	++
Rivaroxaban	+++	++ (P-gp) Nahrung!	++ (CYP)	+	+
Apixaban	+++	++ (P-gp)	++ (CYP)	+	+
Edoxaban	+++	++ (P-gp)	+	+	+

und Antihypertensiva bei diesem Patienten. Zudem richtete er das Augenmerk auf die offensichtlich erhöhte Blutungsneigung des Patienten. Zurückzuführen sei dies auf die nicht unproblematische Kombination der Gabe eines Vitamin-K-Antagonisten mit mehreren NSAR (Ibuprofen, Acetylsalicylsäure, Diclofenac), die die behandelnden Ärzte hier sicher zur Schmerzbehandlung bei rheumatoider Arthritis verordneten. Einerseits wurde also im

vorliegenden Fallbericht neben dem plasmatisches Hämostasesystem auch die Thrombozytenaggregation beeinflusst, und zudem hemmen bekanntermaßen nicht-steroidale Antirheumatika die Verstoffwechslung von Vitamin-K-Antagonisten. Letztlich sind NSAR auch gastrotoxisch und fördern damit zusätzlich das Risiko gastrointestinaler Blutungen insbesondere in Kombination mit anderen Wirkstoffen (► Abb. 4).

Medikationsplan		für: Martin Maier		geb. am: 19.10.1949		QR-Code	
Seite 1 von 1		ausgedruckt von: Praxis Dr. Michael Müller Schloßstr. 22, 10555 Berlin		ausgedruckt am: _____			
Wirkstoff	Handelsname	Stärke	Form	<small>morgens</small> <small>mittags</small> <small>abends</small> <small>zur Nacht</small>	Einheit	Hinweise	Grund
Enoxaparin	Clexane 40 mg	40 mg	Spritze	1 0 0 0	Spritze	Bis zur vollen Mobilisierung fortführen, mind. 4 Wo.	Thrombose-Prophylaxe
Ramipril	Delix	2,5 mg	Tabl	1 0 0 0	Stück		Blutdruck
Levothyroxin-Natrium	L-Thyroxin Henning	100 µg	Tabl	1 0 0 0	Stück		Hypothyreose
zu besonderen Zeiten anzuwendende Medikamente							
Fentanyl	Fentanyl AbZ 75 µg/h Matrixpflaster	2,375 mg	Pflast	alle drei Tage 1	Stück	auf wechselnde Stellen kleben	Schmerzen

Abb. 6 Beispiel eines Medikationsplanes

NMH zeigen vergleichsweise günstiges pharmakologisches Profil

Der Referent ging dann – unabhängig vom geschilderten Fall – auf die im klinischen Alltag

Kasuistik

81 Jahre alter Mann, 62 kg, Bewohner eines Pflegeheimes, Myokardinsuffizienz, Hypertonie, VTE-Anamnese, rheumatoide Arthritis, mildes Parkinsonsyndrom, Depression, Unruhezustände, Schlafstörungen, Reflux, seit Monaten zunehmend verwirrt, mehrfach Stürze in der Vergangenheit.

Der Patient stand unter folgender Medikation:

- Hydrochlorothiazid 2 x 25 mg
- Digoxin 0,125 mg
- Phenprocoumon nach INR;
- Diclofenac-retard 1 x 100 mg
- Methyl dopa 3 x 250 mg
- Acetylsalicylsäure 2 x 500 mg
- Thioridazin 3 x 25 mg
- Levodopa/DDI 2 x 100 mg
- Amitriptylin 25 mg
- Loperamid 3 x 2 mg
- Magaldrat 3 x 1 Btl.
- Flurazepam 15 mg
- Ibuprofen 2 x 200 mg

Der Patient wurde nach erneutem Sturzeignis komatös mit intrakranieller Blutung in die Klinik eingeliefert.

häufig eingesetzten Antikoagulanzen ein. Hinsichtlich ihrer Wirkung, Absorption, Metabolisierung und Elimination sind diese vielfach sehr problematisch, dagegen zeigen die in Deutschland seit Jahren vermarkteten NMHs ein durchaus günstiges hepatisch-pharmakologisches Ausgangsprofil mit relativ wenig Arzneimittelinteraktionen oder hepatischen Metabolisierungen, so Hohlfeld (►Abb. 5). Zu beachten ist bei dieser Substanzgruppe allerdings die Nierenfunktion. Ist diese stark eingeschränkt, so könnte es zur Wirkstoffkumulation kommen. Allerdings gäbe es von manchen Herstellern bereits in der Fachinformation genaue Dosierhinweise, die sich an der Kreatinin-Clearance des Patienten orientieren. Die oralen Antikoagulanzen, seien es Vitamin-K-Antagonisten oder auch NOAK / DOAK durchlaufen hingegen einen komplexen Mechanismus der Metabolisierung, sowohl durch das P-Glykoprotein als auch durch den Cytochrom P450-Stoffwechselweg in der Darmschleimhaut und der Leber.

Polymedikation in Zeiten des Medikationsplans und des Versorgungstärkungsgesetzes

Um entsprechende klinische Komplikationen bei Polymedikation und Arzneimittelwechselwirkungen zu minimieren und möglichst ganz zu vermeiden, sollte immer eine ausreichende Dokumentation der Medikation erfolgen. Hierzu gehören insbesondere auch ein gutes Ent-

lassmanagement und die Ausstellung eines Medikationsplans, denn vielfach träten gerade bei der Weiterbehandlung durch den niedergelassenen Kollegen Abstimmungsprobleme, Missverständnisse oder Übertragungsfehler auf, so Hohlfeld.

Zu den Aspekten des Entlassmanagements, resp. des am 01.10.2017 neu in Kraft getretenen Versorgungstärkungsgesetzes, sprach **Heiko Schott**, Mediziner aus Gelsenkirchen. Der neue Rahmenvertrag gilt für Entlassungen von Patienten aus voll- und teilstationären sowie stationsäquivalenten Behandlungseinrichtungen. Ziel des neuen Rahmenvertrages ist es, die bedarfsgerechte, kontinuierliche Versorgung der Patienten im Anschluss an die Krankenhausbehandlung zu gewährleisten. Hierzu gehört laut Gesetzgeber eine strukturierte und sichere Weitergabe versorgungsrelevanter Informationen. Eine wesentliche Änderung zum ursprünglichen Rahmenvertrag des §39 Abs. 1a SGB V ist z. B., dass das Verordnungsrecht der Krankenhäuser nun nur noch durch Krankenhausärzte mit abgeschlossener Facharztweiterbildung ausgeübt werden darf. Weiterhin kann in den Fällen, in denen Patienten keiner Anschlussversorgung bedürfen von Seiten der Krankenhäuser auf die zusätzliche Einholung der schriftlichen Einwilligung der Patienten verzichtet werden. Diese Patienten erhalten dann lediglich einen Entlassbrief. Stimmt der Patient der Durchführung des Entlassmanagements zu, wird ausdrücklich empfohlen, dies in der Patientenakte zu dokumentieren, um bei Erfordernis den Nachweis führen zu können.

§3 des Entlassmanagements sieht vor, dass der Patient am Tag der Entlassung einen (vorläufigen) Entlassbrief gemäß § 9 dieses Rahmenvertrages erhält, inklusive eines Medikationsplanes. Sofern die Anschlussversorgung nicht durch den einweisenden Arzt durchgeführt wird, erhält dieser mit Einwilligung des Patienten ebenfalls den Entlassbrief. Die weiterversorgenden pflegerischen Leistungserbringer erhalten aufgrund der Einwilligung des Patienten die erforderlichen Informationen zur weiteren pflegerischen Versorgung. Im beigefügten Medikationsplan sind im Gegensatz zu Arztbriefen die Handelsnamen und nicht nur die Wirkstoffe aufzunehmen.

Eines der klassischen Beispiele für eine transsektorale Behandlung ist die Thromboseprophylaxe mit NMH. Ein Beispiel: in der Klinik wird der Patient mit einem NMH versorgt –

aufgrund des Risikoprofils ist eine Weiterbehandlung im niedergelassenen Bereich indiziert. Daher sollte am Medikationsplan (►Abb. 6) und in den Entlassdokumenten sowohl das verwendete NMH (mit dem Handelsnamen zur ärztlichen Verordnungsentscheidung und späteren Kontinuität der Medikation) als auch die empfohlene Dauer der Prophylaxe angegeben werden.

Der niedergelassene Arzt sichert mit der Weiterverordnung des angegebenen NMH die Rückverfolgbarkeit dieses biologischen Stoffes, wie sie gesetzlich gefordert ist, bis zur Abgabe in die öffentliche Apotheke. Durch entsprechende Vermerke des Arztes (ärztliche Bedenken, aut idem) erhält der Apotheker die Information, von einem Austausch des biologischen Präparates abzusehen und wahrt damit die Dokumentationskette, die der Arzt begonnen hat.

Alles in allem, schloss der Medizinerjurist seinen Vortrag, kommen neue Prozesse im Sinn der Patienten- und Arzneimittelsicherheit, aber auch Änderungen bei den gewohnten Abläufen auf die Ärzte zu.

Priv.-Doz. Dr. Michael Guschmann, Berlin

Literatur

1. Macklon NS and Greer IA; Scot Med J 1996; 41: 83.
2. Armstrong EM et al. J Pharmacy Practice 2014; 27: 243.
3. Berg CJ et al. Obstet Gynecol 2010; 116: 1302.
4. Ray JG, Chan WS. Obstet Gynecol Surv 1999; 54: 254.
5. Simpson EL et al. Br J Obstet Gynaecol 2001; 108: 56.
6. Gherman RB et al. Obstet Gynecol 1999; 94(5pt 1): 730.
7. S3-Leitlinie zur Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE), abrufbar unter www.awmf-leitlinien.de (AWMF-Leitlinien-Register Nr. 003/001), Stand Oktober 2015

8. Bauersachs RM et al. ETHIG Investigators; Thromb Haemost 2007; 98(6): 1237–45.
9. Cohen AT. Thromb Haemost 2017; 117(1): 57–65.
10. Mandala M et al. Management of VTE in Cancer Patients: ESMO Clin Pract. Guidelines; Ann Oncol 2011; 22 (Suppl 6): vi85-vi92.
11. Lyman GH et al. J Clin Oncol 2013; 31(17): 2189–2204.
12. NCCN Clin Pract. Guidelines; Chest 2016.
13. Liverani L et al. Thromb Haemost 2009; 102: 846–853.
14. Wester et al. Br J Clin Pharmacol 2007; 65: 573–9.
15. Kandulski et al. DMW 2009; 134: 1635–40.

Quelle: 16. Expertentreffen „Antikoagulation von und für Experten“ am 17./18. November 2017, Berlin; Veranstalter: Sanofi Deutschland GmbH, Frankfurt am Main

Dieser Beitrag entstand mit freundlicher Unterstützung der Sanofi Deutschland GmbH, Frankfurt am Main.