

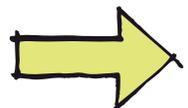
# POP



## Ein Schlaganfall-Patient

Was Akutversorgung und Medikationsmanagement leisten können

Von Olaf Rose, Thomas Liebig, David Maintz und Hartmut Derendorf | In der Klinischen Pharmazie dreht sich alles um den Patienten, um Leitlinien und um das klinische Ergebnis. Bearbeiten Sie mit uns diesen Patientenfall und erlernen Sie so zusätzliches Wissen in klinischer Pharmazie.



## Lernziel

In diesem Artikel bekommen Sie Einblick in die Abläufe in einem hochspezialisierten Schlaganfallzentrum. Sie lernen dabei:

- wie ein Patient mit einem schweren Schlaganfall aktuell behandelt wird,
- welche Medikamente zur Therapie und Nachsorge angewendet werden und
- aufbauend auf diesem Wissen: welche Interaktionen beachtet und welche ignoriert werden sollten.

## Der Patient

Patient Friedhelm Schumacher ist 61 Jahre alt. Um 7:40 Uhr erwacht er mit einer Schwäche und Gefühlsstörung der rechten Körperseite. Wenig später, so berichtet die Ehefrau, habe er auch nicht mehr sprechen können. Frau Schumacher bemerkt außerdem ein „schiefes Gesicht“ und verständigt schon kurz danach den Notarzt. Dieser ist 15 Minuten später vor Ort und begleitet den Patienten in das nächstgelegene Schlaganfallzentrum. Zuvor lässt er alle Medikamente, die Herr Schumacher derzeit einnimmt, von seiner Frau in eine Tüte packen und übergibt sie persönlich dem Klinikarzt. Die Aufnahme auf der Schlaganfallstation, der „Stroke Unit“, erfolgt um 8:20 Uhr.

Die Ärzte erstellen folgenden Untersuchungsbe- fund:

- Mittelgradige brachiofazial betonte Halbseitenlähmung rechts, Sprachverständnis- und Sprachproduktionsstörung (globale Aphasie). 82 kg, RR 160/95 mmHg, Herzfrequenz: 80, arrhythmisch. Körpergröße: 1,72 m, BMI: 28.
- Vorerkrankungen: Keine wesentlichen bekannt.
- Risikofaktoren: arterielle Hypertonie, Nikotinabusus.

Die Daten von Herrn Schumacher sind im System der Klinik bereits erfasst. Vor 10 Monaten hatte er sich dort vorgestellt, nachdem es zweimal minutenweise zu Sehstörungen auf dem linken Auge sowie vorübergehend zu einer Schwäche des rechten Armes gekommen war. Im Ultraschall hatte man damals bereits eine Einengung der linken Arteria carotis interna infolge arteriosklerotischer Wandveränderungen festgestellt, die Herr Schumacher jedoch entgegen der Empfehlung nicht weiter hat abklären bzw. behandeln lassen.

Herr Schumacher wird ohne Verzögerung direkt zur Durchführung einer Computertomographie einschließlich Darstellung der hirnversorgenden Gefäße in die radiologische Abteilung verbracht. Diese Untersuchung zeigt zum einen, dass die vorbekannte Einengung der linken Halsschlagader in der Zwischenzeit noch weiter zugenommen hat – mittlerweile handelte es sich um einen fast vollständigen Verschluss – zum anderen finden sich im Verlauf der linken mittleren Hirnarterie ein Gefäßab-

## Medikamente

In der Tüte des Patienten befinden sich folgende Medikamente, deren Dosierung wie folgt vermutet wird:

- Atenolol 25 mg: 1-0-0
- Clarithromycin 250 mg: 1-0-1
- Salbutamol Inhaler: bei Bedarf
- Terfenadin 60 mg: 1-0-0
- ASS 100 mg: 0-1-0
- Clopidogrel 75 mg: 0-1-0
- Xylometazolin Nasenspray

bruch sowie infolgedessen eine deutlich verringerte und verspätete Kontrastmittelanflutung in den nachgeschalteten Gefäßen als Ausdruck der Minderdurchblutung des betroffenen Hirnareals. Computertomographische Anzeichen einer Blutung finden sich nicht. Da es sich um relativ viel Thrombusmaterial handelt, wird der Patient unmittelbar nach Beginn der medikamentösen Fibrinolyse in die Angiografie-Einheit der radiologischen Abteilung verbracht, damit hier die Gefäße erneut mithilfe eines Katheters dargestellt werden können und für den Fall, dass sie weiterhin verschlossen sind, über das Gefäßsystem wieder eröffnet werden können.

Angiographisch bestätigt sich im Computertomographiebefund eine hochgradig eingengte linke innere Halsschlagader. Diese Einengung kommt als Quelle des weiter stromabwärts die mittlere Hirnarterie verschließenden Blutgerinnsels in Betracht und muss zunächst mechanisch beseitigt werden, um die übrigen Thromben mit dem Katheter und dem Thrombektomiesystem zu erreichen. Technisch wird hierzu das dünne verbliebene Lu- ▷

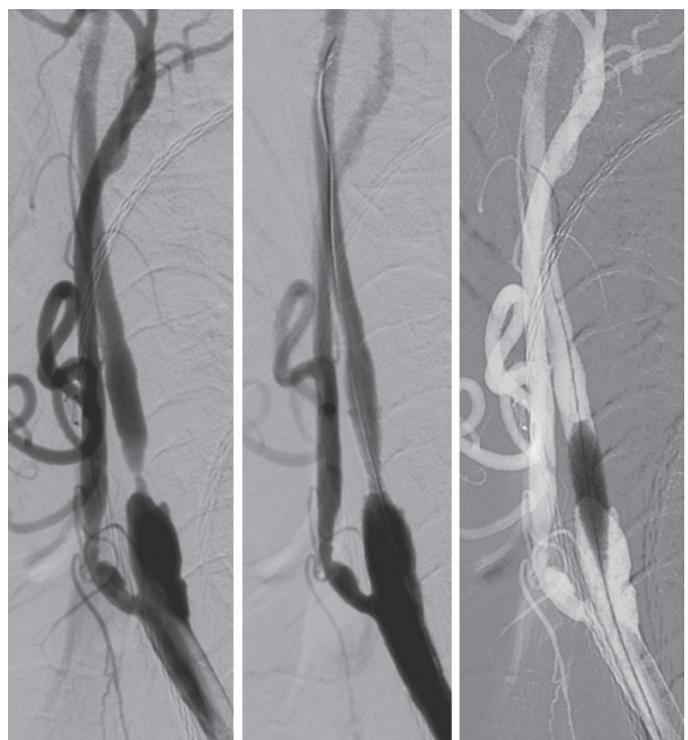


Abb. 1 (von links): a) vor Stent, b) nach Freisetzen des Stents, c) während der Ballondilatation

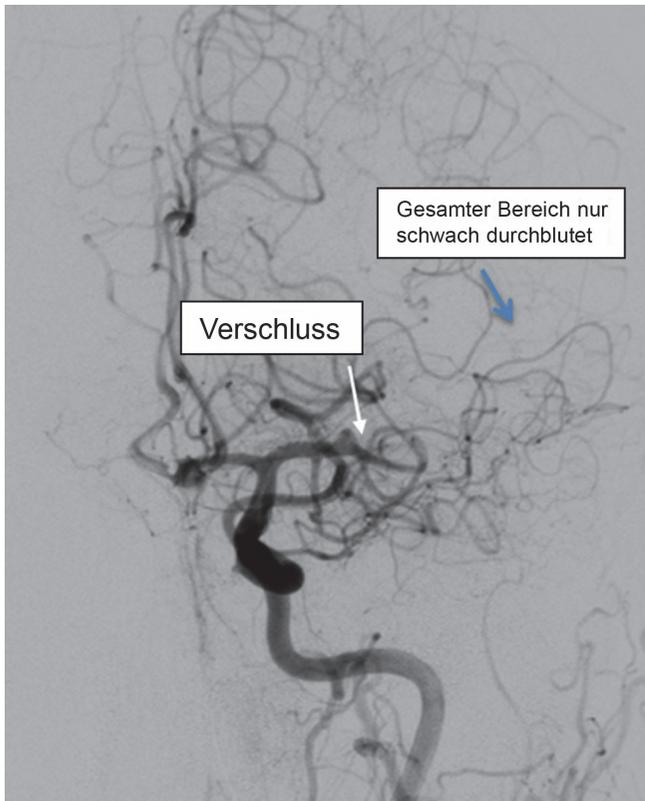


Foto: Rose/Maintz/Liebig

**Abb. 2: Angiographie.** Bei der Angiographie wird das Kontrastmittel direkt in ein Gefäß gespritzt. Auf diese Weise kann man mit bestmöglicher zeitlicher und räumlicher Auflösung das Gefäßsystem darstellen und in diesem Fall einen Gefäßverschluss im Verlauf der mittleren Hirnarterie erkennen. Das nachgeschaltete Areal erfährt über die benachbarten Gefäße eine nur unzureichende Reservedurchblutung.

men zunächst mit einem sehr feinen Draht sondiert, über diesen wird dann eine engmaschige Gefäßprothese – ein sogenannter Stent – eingebracht, der abschließend mit einem kontrastmittelgefüllten Ballon anmodelliert wird (Abb. 1 a–c). Nach Beseitigung der Engstelle kann dann ein geeignetes System zur Entfernung des Blutgerinnsels bis in die mittlere Hirnarterie vorgeführt werden.

### Wie lautet das Therapieziel?

Der Hauptstamm der mittleren Hirnschlagader ist bei ischämischen Schlaganfällen häufig betroffen. Die Schwere der Symptomatik rührt – wie auch bei Herrn Schumacher – daher, dass zum einen ein relativ großes Areal betroffen ist und zum anderen besonders wichtige Strukturen betroffen sind, u. a. die innere Kapsel, durch die die Faserbahnen von der Zentralregion sensorische und motorische Informationen und Befehle leiten, und das Sprachzentrum (bei Rechtshändern). Das Ziel jeder Therapie ist eine schnellstmögliche Reperfusion der betroffenen Hirnareale. Anschließend sollten Maßnahmen ergriffen werden, um das Risiko für ein erneutes Auftreten eines Thrombus zu verringern. Daher ist es auch wichtig, die Ursache des Gefäßverschlusses zu identifizieren. Verbleibende Symptome sollten alsbald physiotherapeutisch behandelt werden.

## Klinische Pharmazie

### Klinische Highlights

! Für eine Lyse gibt es ein enges Zeitfenster von 3 oder 4,5 Stunden.

! Nach Implantation eines nicht-medikamentenbeschichteten Stents ist eine duale Thrombozyten-Aggregationshemmung über 3 Monate, bei Verwendung eines beschichteten Stents über 12 Monate indiziert. Danach soll eine Monotherapie fortgeführt werden.

Schlaganfälle sind entweder ischämischer oder hämorrhagischer Genese. Bei einem ischämischen Schlaganfall durch Thrombusbildung gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten zur Entfernung des Thrombus:

**Lyse.** Die Lyse mit Alteplase/rt-PA (recombinant tissue-type plasminogen activator) ist die prinzipiell einfachste Möglichkeit der Thrombusentfernung. Angewendet werden: rt-PA 0,9 mg/kg (maximal 90 mg), davon 10% als initialer Bolus und der Rest der Dosis als Infusion über eine Stunde [11].

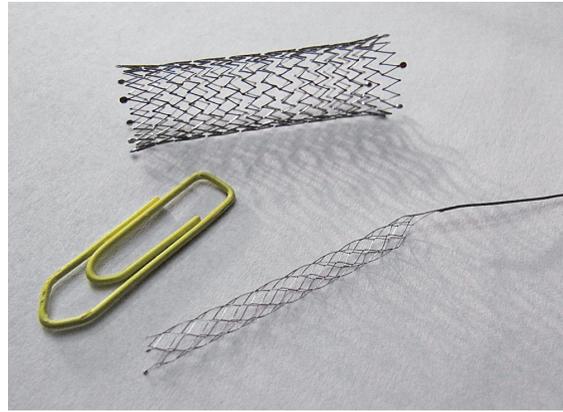
Für die Lyse bestehen allerdings Kontraindikationen, und es gibt hierfür auch nur ein begrenztes Zeitfenster:

- Innerhalb von drei Stunden nach Auftreten der ersten Symptome.
- Das Zeitfenster kann erweitert werden [8] auf innerhalb von 4,5 Stunden nach Auftreten der Symptome nur dann, wenn der Patient
  - jünger als 80 Jahre ist,
  - kein Diabetiker ist,
  - es sein erster Schlaganfall ist und
  - er keine Antikoagulation erhält.

Bei einer Lyse muss immer das Blutungsrisiko, speziell auch das Risiko einer Hirnblutung, beachtet und beobachtet werden. Bei einem hämorrhagischen Apoplex ist eine Lyse entsprechend fatal, weshalb eine Blutung stets zuvor im CT auszuschließen ist.

Außerdem ist aus Studien bekannt, dass die systematische Fibrinolyse nicht in der Lage ist, größere Thromben ausreichend schnell aufzulösen, insbesondere dann, wenn durch einen Stammgefäßverschluss der Blutstrom so weit reduziert wird, dass auch der Transport des Medikamentes an den Wirkort verhindert wird [5].

**Thrombektomie mittels Katheter.** Kommt eine Lyse primär nicht in Betracht oder hat aufgrund der Größe des Thrombus und des Verschlussmusters wenig Aussicht auf Erfolg, so kann mittels Mikrokatheter unter angiographischer Durchleuchtung ein rückholbarer Stent-artiger „Fangkorb“ (thrombectomy device) am Thrombus vorbeigeführt und entfaltet werden. Der Thrombus verbindet sich mit dem Maschengeflecht und kann zusammen mit dem System wieder entfernt werden. Manch-



Fotos: Rose/Maintz/Liebig

**Abb. 3a und 3b: Rekanalisationsinstrumente.** Prof. Liebig (li.) und Prof. Maintz (re.) demonstrieren ihre Rekanalisationsinstrumente, die in b) im Detail dargestellt sind: oben ein Stent, wie er z. B. für die Beseitigung einer Halsarterieneinengung eingesetzt wird, unten ein Thrombektomie-Device, das für die intrakranielle Anwendung einen kleineren Durchmesser hat und an einem Draht montiert ist, um einen Rückzug des gefassten Thrombus zu ermöglichen.

mal sind hierzu mehrere Passagen mit diesem Instrument erforderlich.

Unter Umständen muss auch ein Stent dauerhaft implantiert werden, wie hier im Zugangsweg an der Arteria carotis oder auch zur Beseitigung von Engstellen der Hirnarterien selbst (Abb. 3a und b). Dieser stellt dann einen Fremdkörper im strömenden Blut dar, was in der Pharmakotherapie berücksichtigt werden muss. Vor der Intervention ist eine Ladedosis von 600 mg Clopidogrel und 300 mg ASS in Betracht zu ziehen, sofern der Patient diese Medikamente nicht schon einnimmt.

### Klinische Pharmazie am Beispiel des Patienten Friedhelm Schumacher

**Lyse:** Ist unser Patient ein Kandidat für eine Lyse-therapie? Zwar kann ein hämorrhagischer Schlaganfall als Kontraindikation ausgeschlossen werden, allerdings ist der Beginn des Verschlusses unklar. Bei einem „wake-up-stroke“ kann der Thrombus irgendwann in der Nacht aufgetreten sein, ob das Zeitfenster kleiner als 3 bzw. 4,5 Stunden ist, ist dann nicht mehr zu klären. Ferner sind die Aussichten für einen Lyseerfolg bei Verschluss des Hauptstammes der mittleren Hirnarterie selbst innerhalb eines adäquaten Zeitrahmens schlecht. Es resultiert deshalb der Entschluss zur endovaskulären Thrombektomie. In Intubationsnarkose, die vor allem unwillkürliche Bewegungen des Patienten während der Hirngefäßsondierung verhindern soll, wird vom Neuroradiologen zunächst eine übersichtswise Gefäßdarstellung erzeugt und dann die linke vordere Halsschlagader mit einem Führungskatheter sondiert. Über diesen werden unter Durchleuchtungskontrolle der Mikrodraht sowie nachfolgend der Stentapplicator vorsichtig durch die Stenose geführt, der Stent freigesetzt und abschließend mit einem Ballon anmodelliert, wobei gleichzeitig die Gefäßenge selbst kontrolliert aufgeweitet wird. Erst danach kann das Gefäß weiter stromabwärts sondiert werden, was erforderlich ist, um das Thrombektomiesystem zu platzieren und den Thrombus zu entfernen. In der Abschlusskont-

rolle sind die Gefäße wieder frei kontrastiert, dementsprechend also auch durchblutet (Abb. 4).

Im weiteren Verlauf kommt es dann beim Patienten zu einer deutlichen klinischen Besserung der Symptome. In einer weiteren Computertomographie nach 16 Stunden wird noch eine verspätete Einblutung ausgeschlossen und das Ausmaß des Infarktes beurteilt, der letztlich nur sehr kleine und klinisch nicht dauerhaft relevante Areale betrifft.

Das neu diagnostizierte intermittierende Vorhofflimmern ist neben der Stenose der Halsschlagader auch als potenzieller Auslöser des Thrombus zu vermuten. „Ätiologie des Schlaganfalls kardiogen oder arterio-arteriell-embolisch“ wird daher in der Patientenakte festgehalten, so dass sich Ansätze zur Sekundärprophylaxe ergeben. Der Patient wird zur ▷

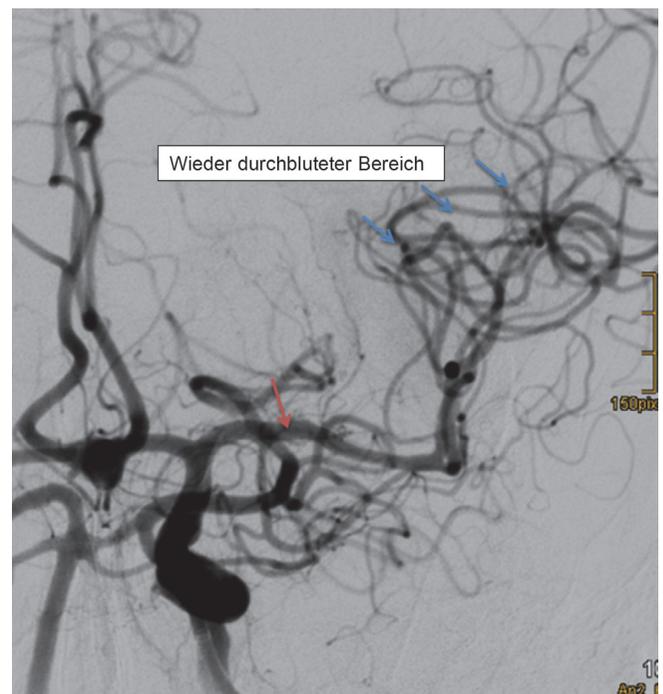


Foto: Rose/Maintz/Liebig

**Abb. 4: Angiographische Abschlusskontrolle:** Komplette Rekanalisation

**Tab. 1: CHADS<sub>2</sub>- und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Risiko-Score**

Der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score setzt die Resultate neuerer Studien um, indem er weitere Risikofaktoren einbezieht. [Quelle: ESC-AF-Guidelines]

CHADS <sub>2</sub>	Score	CHADS <sub>2</sub> VASc	Score
C (Congestive Heart failure)	1	CHF or LVEF	1
H (Hypertension)	1	Hypertension	1
A (Age) > 75	1	Age > 75	2
D (Diabetes)	1	Diabetes	1
S (Stroke or TIA)	2	Stroke/TIA/Thromboembolism	2
		Vascular Disease	1
		Age 65 – 74	1
		Female	1

Kardiologie überwiesen, um zu evaluieren, ob eine medikamentöse Behandlung, eine Kardioversion oder eine Ablation zur Behandlung des Vorhofflimmerns hier sinnvoll ist. In jedem Falle muss jedoch bereits jetzt evaluiert werden, ob weiterhin eine Anti-Plättchen-Therapie und/oder eine Aggregationshemmung indiziert ist.

**Plättchentherapie und Antikoagulation:** Diese Abwägung für die geeignete Therapie geschieht mittels CHADS<sub>2</sub>- oder besser mittels CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Risiko-Score, die als akzeptiertes Kriterium dafür gelten, ob eine Therapie mit einem Antikoagulans indiziert ist (Tab. 1). Für jeden vierten Patienten, der im CHADS<sub>2</sub>-Score bei 1 liegt, konnte inzwischen gezeigt werden, dass er im CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score bei 2 liegen würde und von einer Antikoagulation profitieren würde. In einem fokussierten Update der European Society of Cardiology (ESC) wird daher jetzt nur noch der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score empfohlen [22].

Bis zu einem Score von 1 entscheidet man sich zugunsten einer Anti-Plättchen-Therapie mit z.B. ASS, Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor. Ab einem CHADS<sub>2</sub>-Score von 2 überwiegt dann der Nutzen einer Antikoagulation die (Blutungs-) Risiken. Bei unserem Patienten schlägt nun also sowohl im CHADS<sub>2</sub>- als auch im CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Scoring der Schlaganfall (2 Punkte) und der Hypertonus (1 Punkt) zu Buche, er erhält daher 3 Punkte und ist somit ein Kandidat für eine Antikoagulation (Tab. 1).

Für die Antikoagulation stehen derzeit fünf Wirkstoffe zur Wahl: die beiden Vitamin-K-Antagonisten Warfarin und Phenprocoumon sowie die neuen oralen Antikoagulanzen (NOACs) Rivaroxaban, Apixaban und Dabigatran. Ein ausführlicher Vergleich der Substanzen ist bereits in DAZ 2012, Nr. 28, S. 46 ff vom Erstautor veröffentlicht worden.

Unser Patient erhält wegen des frisch implantierten Stents zunächst prinzipiell eine zweifache Plättchentherapie mit ASS 100 mg und Clopidogrel

75 mg, beide einmal täglich. Diese duale Anti-Plättchen-Therapie ist bis zur mutmaßlichen Endothelialisierung des Stents erforderlich, also mindestens etwa acht, besser zwölf Wochen. Hier überwiegt der Nutzen einer zweifachen Behandlung die Blutungsrisiken [10]. Da in der Apothekensoftware diese Kombination zunächst als Interaktion erscheint, ist es wichtig, sie richtig einzuschätzen und den Patienten nicht etwa zum Absetzen eines Wirkstoffes zu motivieren. Die genaue Dauer der Anti-Plättchen-Therapie ist Gegenstand zahlreicher Kontroversen und vielfacher Studien und unterscheidet sich zudem zwischen einfachen unbeschichteten, sogenannten Bare-Metal Stents (BMS) und beschichteten, Drug-Eluting Stents (DES). DES werden derzeit überwiegend als Koronarstents und vereinzelt als Stents der Beinarterien eingesetzt, hierbei wird die Endothelüberwucherung und somit die Restenoserate durch die Beschichtung mit

**Was wäre wenn ...**

 ... der Patient einen DES erhalten hätte oder keine Indikation zur Antikoagulation hätte? Anhand der Leitlinien kommt man zu diesem Ergebnis [15,16]:

Patient nach Implantation eines Bare-Metal Stents	3 Monate ASS 100 mg/ Clopidogrel 75 mg, danach Monotherapie unbegrenzt
Patient nach Implantation eines Drug-Eluting Stents	12 Monate ASS 100 mg/Clopidogrel 75 mg, danach Monotherapie unbegrenzt
Patient nach Implantation eines Bare-Metal Stents bei Indikation zur Antikoagulation	Vitamin K-Antagonist INR Zielwert 2-2,5 plus ASS 100 mg/ Clopidogrel 75 mg für 4 Wochen, danach Monotherapie Vitamin K-Antagonist INR 2-3 oder NOAC
Patient nach Implantation eines Drug-Eluting Stents bei Indikation zur Antikoagulation	Vitamin K-Antagonist INR Zielwert 2-2,5 plus ASS 100 mg/ Clopidogrel 75 mg für 6 Monate, danach Vitamin K-Antagonist oder NOAC plus Clopidogrel für 6 Monate, danach Monotherapie Vitamin K-Antagonist INR 2-3 oder NOAC

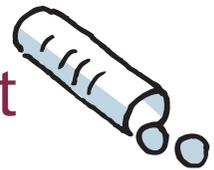
Die gerinnungshemmende Therapie nach Stent ist Gegenstand zahlreicher Studien. Sofern der Patient zusätzlich ein akutes Koronarsyndrom oder ein hohes Blutungsrisiko aufweist, müsste die Therapie allerdings individuell weiter angepasst werden.

Bei unserem Patienten handelt es sich um einen Patienten mit Indikation zur Antikoagulation und zur dualen Plättchentherapie.

Sirolimus, Paclitaxel, Zotarolimus oder neuerdings auch mit Antikörpern verringert. Neurostents sind allerdings meist Bare-Metal Stents. Es ist inzwischen in den meisten Leitlinien verankert, dass nach Implantation eines BMS die duale Plättchenhemmung über drei Monate durchgeführt werden sollte, bei Drug-Eluting Stents sogar über zwölf Monate [15, 16]. Anschließend kann dann auf eine Monotherapie mit ASS 100 oder den anderen genannten Anti-Plättchen Wirkstoffen (Thienopyridinen/ADP-Rezeptor-/P2Y12-Antagonisten) gewechselt werden. Die Monotherapie muss dann solange durchgeführt werden, wie der Stent verbleibt, in aller Regel also lebenslang.

Ist aber laut CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc eine Antikoagulation erforderlich, so stellt sich die Frage, ob die Duale Antiplättchentherapie zusätzlich zur Antikoagulation gegeben wird oder ob die ja stärkere Antikoagulation alleine ausreicht. Hier ist es so, dass für einen allerdings dann verkürzten Zeitraum die beiden Therapien kombiniert werden können, wenngleich das Blutungsrisiko erhöht ist [15]. Eine kombinierte Triple-Therapie ist allerdings mit den NOACs noch nicht erprobt, so dass für die Zeit der erforderlichen Dreifachbehandlung doch wieder auf die älteren Vitamin-K-Antagonisten zurückgegriffen werden muss (eine Zweifachbehandlung mit z.B. Rivaroxaban und ASS oder Clopidogrel gilt hingegen als sicher).

## MTM – das Medikationsmanagement



Der Arzt auf Station möchte nun, dass der Apotheker die Daten des Patienten insgesamt klinisch-pharmazeutisch aufarbeitet und ein MTM erstellt.

Die Laborwerte liegen inzwischen vor, sind aber sämtlich im Normalbereich. Das Lipidpanel ist hingegen auffällig:

Lipidpanel nüchtern: Gesamtcholesterin (TC): 242 mg/dl, Triglyceride 297 mg/dl, HDL 28 mg/dl, LDL 155 mg/dl

Das MTM wird – wie in der POP-Serie üblich – in einem angepassten SOAP-Format geschrieben [3]. Es handelt sich hier um ein erweitertes klinisches MTM.

### 1 Kurzbeschreibung des Patienten

Friedhelm Schumacher ist ein 61-jähriger übergewichtiger Herr im Zustand nach Schlaganfall mit deutlich verbesserten Symptomen einer Hemiparese. Seine Sprache ist wieder gut verständlich. Er leidet an Bluthochdruck, Vorhofflimmern und an Hyperlipidämie.

### 2 Objektive Parameter und relevante Ziele

Diagnosen: Bluthochdruck, Brady-Arrhythmia absoluta bei permanentem Vorhofflimmern, Fettleibigkeit, Hyperlipidämie, Status post Apoplexia cerebri.

Medikamente:

Atenolol 25 mg: 1-0-0  
Terfenadin 60 mg: 1-0-0  
ASS 100 mg: 0-1-0  
Clopidogrel 75 mg: 0-1-0

Clarithromycin 250 mg: 1-0-1 (abgesetzt)  
Salbutamol Inhaler: bei Bedarf (abgesetzt)  
Xylometazolin Nasenspray (abgesetzt)

Allergien: Pollinosis

Vitalparameter: 82 kg, RR 160/95 mmHg, Puls 80, arrhythmisch. Körpergröße 1,72 m, BMI 28

Lipidpanel nüchtern: Gesamtcholesterin (TC): 242 mg/dl, Triglyceride 297 mg/dl, HDL 28 mg/dl, LDL 155 mg/dl

### 3 Befund

Indikationsprüfung: Für den Patienten errechnet sich ein CHADS<sub>2</sub>-Score von 3, daher wird eine Antikoagulation empfohlen. NOACs weisen u.a. ein geringeres Risiko für schwere Blutungen auf, haben keine Nahrungsmittelinteraktionen und erfordern kein Monitoring, sind daher den Vitamin K-Antagonisten vorzuziehen [2, 17, 18, 19, 22]. Nach Implantation eines Bare-Metal Stents wird eine Kombination mit einer dualen Anti-Plättchentherapie empfohlen. Da für die Dreifach-Kombination keine Erfahrungen mit einem NOAC vorliegen, wird daher hier für vier Wochen Phenprocoumon mit Zielbereich 2 bis 2,5 in Kombination mit ASS 100 mg und Clopidogrel 75 mg angeraten. Danach sollten alle drei Medikamente abgesetzt werden und es kann auf z.B. Rivaroxaban 1x täglich 20 mg als Schlaganfallprophylaxe gewechselt werden, die duale Anti-Plättchen-Therapie sollte dann ganz abgesetzt werden.

Der LDL-Wert von 155 mg/dl sollte auf 70-100 mg/dl gesenkt werden [20]. Die anzustrebende Senkung beträgt ca. 45-50%. Eine Senkung in diesem Maße kann z.B. mit Rosuvastatin 10-20 mg, Atorvastatin 40 mg oder Simvastatin 80 mg (in dieser Dosierung nicht mehr empfohlen) erreicht werden [3] (Tab. 2).

### Medikationsprüfung

#### Kontraindikationen

Arrhythmie: ▷

**Tab. 2: Statine – äquivalente Dosierungen**

% LDL -Reduktion (approx.)	Atorvastatin	Fluvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin
ca. 10 – 20%	–	20 mg	10 mg	10 mg	–	5 mg
ca. 20 – 30%	–	40 mg	20 mg	20 mg	–	10 mg
ca. 30 – 40%	10 mg	80 mg	40 mg	40 mg	5 mg	20 mg
ca. 40 – 45%	20 mg	–	80 mg	80 mg	5 – 10 mg	40 mg
ca. 46 – 50%	40 mg	–	–	–	10 – 20 mg	80 mg*
ca. 50 – 55%	80 mg	–	–	–	20 mg	–
ca. 56 – 60%	–	–	–	–	40 mg	–

\* 80 mg-Dosierung wegen erhöhtem Rhabdomyolyse-Risiko nicht länger empfohlen

- Clarithromycin wurde inzwischen abgesetzt, sollte wegen der Interaktion über CYP-3A4 mit Terfenadin und wegen des proarrhythmischen Potenzials aber auch zukünftig vermieden werden.
- Terfenadin sollte aus gleichem Grunde abgesetzt und durch Cetirizin 10 mg ersetzt werden.

**Interaktionsprüfung**

- Die Wechselwirkung zwischen ASS, Clopidogrel und Phenprocoumon wurde wie beschrieben hinterfragt und wegen des zuvor eingesetzten Stents als gewünscht bewertet, alle drei Medikamente werden nach vier Wochen abgesetzt und durch Rivaroxaban ersetzt.
- Eine Wechselwirkung zwischen Atenolol und Salbutamol tritt auf. Betablocker reduzieren naturgemäß die Wirkung von Sympathomimetika, wobei Atenolol  $\beta_1$ -selektiv blockt und Salbutamol  $\beta_2$ -selektiv stimuliert. Das Ausmaß der Interaktion ist hier also gering. Es sollte aber beim Patienten hinterfragt werden, ob die Wirkung des Salbutamols immer ausreichend ist. Auch kann überlegt werden, ob ein Betablocker hier die erste Wahl ist oder ob ein anderer Wirkstoff günstiger wäre. Es besteht keine zwingende Indikation für einen Betablocker [23].

**Leitlinienkonformität**

- Die Gabe von ASS 100 mg /Clopidogrel 75 mg nach Stent ist leitliniengerecht [16], ebenso die nun erfolgende Antikoagulation, wobei die

NOACs bisher erst über Ergänzungen in den Leitlinien berücksichtigt worden sind. Eine Dreifach-Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten ist leitlinienkonform.

- Für die Blutdrucktherapie nach Schlaganfall ist laut Leitlinie JNC-7 ein ACE-Hemmer die beste Wahl [21].
- Salbutamol und das Xylometazolin Nasenspray wurden auf Nachfrage beim Patienten nur kurzfristig bei einer akuten Infektion eingesetzt.

**4 Plan**

Absetzen von:  
Atenolol und Terfenadin.

Clarithromycin, Xylometazolin und Salbutamol sind bereits abgesetzt.

Gabe von:

- ASS 100 mg 1 x täglich p. o. und Clopidogrel 1 x täglich p. o. und von Phenprocoumon 3 mg 1 x täglich p. o. unter INR-Kontrolle auf Ziel INR 2-2,5, alle drei Medikamente über vier Wochen, danach Absetzen aller drei Medikamente, stattdessen Rivaroxaban 20 mg 1 x täglich p. o., sobald INR < 2 ist.
- Cetirizin 10 mg, 1 x täglich, p. o.
- Lisinopril 2,5 mg, 1 x täglich morgens, p. o. (Dosierung unter Monitoring binnen 1 Woche auf 5, später ggf. auf 10 mg steigern)
- Rosuvastatin 20 mg, 1 x täglich abends, p. o.

**Tab. 3: Therapieüberwachung Rivaroxaban**

Parameter	Zeitpunkt	Zielwerte	Durch wen	Maßnahme
<b>Überwachung der Wirksamkeit:</b>				
entfällt				
<b>Überwachung auf Toxizität:</b>				
kleinere Blutungen (Schleimhäute)	fortlaufend	übermäßig?	Primärarzt/Patient	Abwarten, dann ggf. Therapiewechsel
Leberenzyme	nach 4 Wochen	Normalwerte	Primärarzt	Therapiewechsel
Anämie	nach 3 Monaten	Normalbereich	Primärarzt	Therapiewechsel
Synkopen	fortlaufend	ja/nein	Patient	Therapiewechsel

**Tab. 4: Therapieüberwachung Lisinopril:**

Parameter	Zeitpunkt	Zielwerte	Durch wen	Maßnahme
<b>Überwachung der Wirksamkeit:</b>				
Blutdruck	wöchentlich	130 – 139 mmHG/ 80 – 85 mmHG	Primärarzt	Ggf. Dosis auf 20 mg/ Tag erhöhen
<b>Überwachung auf Toxizität:</b>				
Kalium	nach 2 Wochen, danach jährlich	3,8 – 5,2 mmol/l	Primärarzt	Ggf. Blutdrucksenker wechseln (BetaBlocker)
Scr	nach 2 Wochen, danach jährlich	0,66 – 1,09 mg/dl	Primärarzt	Ggf. Blutdrucksenker wechseln (BetaBlocker)
Leukozyten	nach 2 Wochen, danach jährlich	4 – 9 x 10 <sup>9</sup> /l	Primärarzt	Ggf. Blutdrucksenker wechseln (BetaBlocker)
Reizhusten	fortlaufend	ja/nein	Patient	Ggf. Blutdrucksenker wechseln (AT-1Blocker)

## 5 Monitoring/Therapieüberwachung

Therapieüberwachung Rivaroxaban (Tab. 3)  
Therapieüberwachung Lisinopril (Tab. 4).

## 6 Patientenvorstellung aus pharmazeutischer Sicht

- Fortlaufende INR-Kontrolle und Dosierung laut Protokoll [2].
- Dosissteigerung von Lisinopril auf 5 mg ggf. nach ca. einer Woche (Lisinopril).
- Kontrolle der Toxizität von Lisinopril, Rivaroxaban und Rosuvastatin nach vier Wochen.

**Schulung:** Sofern die Vorschläge vom Arzt umgesetzt werden, sollte der Apotheker den Patienten entsprechend schulen. Wichtig ist, dass man mit

griffigen Sätzen die Botschaft kurz und prägnant vermittelt. Im Beispiel würde der Apotheker Herrn Schumacher die Notwendigkeit eines Medikamentes zur Cholesterinsenkung vermitteln müssen und auf die damit verbundene Chance zur Plaque-Reduktion hinweisen. Anzeichen für eine Rhabdomyolyse werden erläutert, so dass Herr Schumacher bei ersten Muskelschmerzen bereits alarmiert ist.

Eine Antikoagulations-Notfallkarte sollte dem Patienten mitgegeben werden. Über die Möglichkeit verstärkter Blutungen ist aufzuklären. Über die möglichen Nebenwirkungen von Rivaroxaban in der Dauerbehandlung wird informiert. In der Anfangsphase kann es zu vermehrten Schleimhautblutungen kommen, Synkopen sind selten, aber für den Patienten potenziell belastend und gefährlich.

## AMTS-Spezial

Im AMTS-Spezial werden ausgesuchte Arzneimitteltherapiesicherheits-Aspekte des jeweiligen Themengebietes vorgestellt. In der DAZ.online-Version finden Sie zu diesem Fall ein ausführlicheres AMTS-Spezial zum Blutungsrisiko.

- Schlaganfallpatienten sind durch die Therapie mit oralen Antikoagulanzen (OAK) gefährdet, eine schwerwiegende Blutung zu entwickeln.
- 4 – 20% aller intrazerebralen Blutungen werden durch Therapie mit OAK verursacht.
- Das Blutungsrisiko ließ sich in der Vergangenheit nur schwer und nicht zuverlässig unter Verwendung komplexer Formeln abschätzen.
- Empfohlenes Instrument zur Abschätzung des Blutungsrisikos bei Patienten mit Vorhofflimmern ist der HAS-BLED Score.
- Akronym HAS-BLED steht für die blutungsassoziierten Risikofaktoren Hypertension [H], abnormal renal/liver function [A], Stroke [S], Bleeding history or predisposition [B], labile INR [L], Elderly [E] und drugs/alcohol concomitantly [D].

- HAS-BLED ist erprobt bei Patienten mit Vorhofflimmern, befasst sich mit Risikofaktoren, die zum Teil aktiv reduziert werden können, ist im klinischen Alltag einfach zu berechnen und korreliert gut mit dem Blutungsrisiko.
- Errechnet sich ein HAS-BLED Wert von  $\geq 3$ , besteht ein hohes Blutungsrisiko (besondere Vorsicht bei der Anwendung von oralen Antikoagulanzen ist gefordert, engmaschige Kontrollmaßnahmen müssen durchgeführt werden).
- Hohe HAS-BLED-Werte disqualifizieren einen Patienten nicht per se von einer Therapie mit OAK, da diese Patienten oft auch ein hohes Schlaganfallrisiko aufweisen und dann besonders von der Antikoagulanzen-Therapie profitieren.
- Es ist noch ungewiss, ob der HAS-BLED-Score eine Unterstützung bei der Entscheidung sein kann, ob ein bewährtes OAK oder ein NOAK gewählt werden soll.

Apothekerin Dr. Verena Stahl,  
Saarbrücken

Ein möglicher trockener Husten als potenzielle Nebenwirkung des ACE-Hemmers wird erläutert.

Zur Verbesserung der Compliance kann mit drastischen Worten darauf hingewiesen werden, dass die Medikamente zur Vorbeugung eines weiteren, dann vielleicht folgenschwereren Schlaganfalles entscheidend sind.

In diesem Zusammenhang kann auch auf die allgemeine Lebensführung Bezug genommen werden. Das Rauchen sollte thematisiert werden, ebenso der Wert einer gesunden Ernährung und einer Gewichtsreduktion. Konsequente physiotherapeutische Übungen bzw. Reha werden allerdings sicherlich ärztlich verordnet und eigentlich von allen Patienten gut angenommen. In Folge eines Schlaganfalls kommt es häufig auch zu Depressionen, der Patient kann vorbeugend darauf hingewiesen werden, dass er sich bei ersten Anzeichen an seinen Arzt wenden möge.

### Zusammenfassung

Patient Friedhelm Schumacher erlaubt uns einen Blick auf die derzeitige Therapie eines Schlaganfalles in einem hierauf spezialisierten Zentrum. Es ergeben sich hier vielfältige Möglichkeiten, wie sich ein Apotheker sowohl auf Station als auch nach der Entlassung im niedergelassenen Bereich zum unmittelbaren Wohle des Patienten einbringen kann.

Im Beispiel musste man vertraut sein mit der dualen Anti-Plättchen-Therapie, mit dem CHADS<sub>2</sub>-Score, mit der therapeutischen Vergleichbarkeit der Statin-Dosierungen und mit einer leitliniengerechten Blutdrucktherapie. Auch auf die moderne Antikoagulationstherapie wurde kurz eingegangen.

Die Erstellung eines MTMs bietet für den Arzt eine elegante Möglichkeit, bei der Auswahl der Therapie zeitsparend auf andere Ressourcen zurückzugreifen. Zudem erhält er so mehr Therapie-sicherheit. ◀

### Literatur

[1] Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 31 (2010) 2369–2429.

[2] Rose O. Neue orale Antikoagulantien, *DAZ* 2012; 3446–3452

[3] Rose O, Derendorf H. Cholesterin-Hyperlipidämie-Patienten aus Sicht der klinischen Pharmazie, *DAZ* 2012; 2004–2012

[4] Bunck AC, Jüttner A, Kröger JR, Burg MC, Kugel H, Niederstadt T, Tiemann K, Schnackenburg B, Crelier GR, Heindel W, Maintz D. 4D phase contrast flow imaging for in-stent flow visualization and assessment of stent patency in peripheral vascular stents - A phantom study. *Eur J Radiol.* 2012 Sep; 81(9): e929–37.

[5] Hesselmann V, Niederstadt T, Dzewas R, Ritter M, Kemmling A, Maintz D, Koehler M, Seifarth H, Jacobs AH, Ringelstein EB, Heindel W. Reperfusion by combined thrombolysis and mechanical thrombectomy in acute stroke: effect of collateralization, mismatch, and time to and grade of recanalization on clinical and tissue outcome. *Am J Neuroradiol.* 2012 Feb; 33(2): 336–42.

[6] Dorn F, Stehle S, Lockau H, Zimmer C, Liebig T. Endovascular treatment of acute intracerebral artery occlusions with the solitaire stent: single-centre experience with 108 recanalization procedures. *Cerebrovasc Dis.* 2012; 34(1): 70–7. Epub 2012 Jun 30.

[7] Dorn F, Liebig T, Muenzel D, Meier R, Poppert H, Rummeny EJ, Huber A. Order of CT stroke protocol (CTA before or after CTP): impact on image quality. *Neuroradiology.* 2012 Feb; 54(2): 105–12. Epub 2011 Feb 23.

[8] Del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, et al. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2010 Sep; 41(9)

[9] Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 31 (2010) 2369–2429.

[10] Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation.* 2007 Feb 13; 115(6): 813–8.

[11] Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2006 Aug 15; 114(7): e257–354.

[12] The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002; 347(23): 1825–1833.

[13] European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace.* 2010 Oct; 12(10): 1360–420

[14] Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G; American College of Chest Physicians. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb; 141(2 Suppl): e44S–88S

[15] Pipilis A, Lazaros G, Tsakonas G, Stefanadis C. Triple antithrombotic therapy with aspirin, a thienopyridine derivative plus oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. *Hellenic J Cardiol.* 2010 Jul-Aug; 51(4): 330–7.

[16] Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation.* 2011 Dec 6; 124(23): e574–651

[17] ROCKET-AF Study investigators. Study Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am. Heart J.* 159 (2010) 340–347.

[18] Wallentin, L. et al., Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 376 (2010) 975–983.

[19] Lip GY, Larsen TB, Skjøth F, Rasmussen LH. Indirect Comparisons of New Oral Anticoagulant Drugs for Efficacy and Safety When Used for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2012 May 8

- [20] National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002 Dec 17; 106(25): 3143–421
- [21] Reference Card From the Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7), available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/phy-card.pdf>, accessed on 12-08-21
- [22] Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation \* Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012 Oct; 14(10): 1385–413.

**Autoren**

**Olaf Rose**, Studium der Pharmazie von 1989–1993 an der WWU in Münster, 1993–1994 Forschungsaufenthalt bei Bayer Yakuin, Japan, Studium/Promotion zum Doctor of Pharmacy an der University of Florida, USA 2006–2009. Inhaber dreier Apotheken in Münster und im Münsterland. Doktorand an der Uni Bonn bei Prof. Ulrich Jaehde. Wissenschaftliches Mitglied und Mitinitiator der WestGem-Studie (MTM und sektorübergreifende Versorgungsforschung bei multimorbiden Patienten) in Zusammenarbeit mit der Bergischen Universität Wuppertal und der KatHO-NRW. Schwerpunkt: klinisches MTM.



Apotheker Olaf Rose, PharmD, Coerde-Apotheke, Hamannplatz 6, 48157 Münster, [rose@elefantenapo.de](mailto:rose@elefantenapo.de)



**Thomas Liebig**, Studium der Medizin an der MH Hannover, Integriertes Auslandsstudium an der University of Florida in den USA, Facharztausbildung in Berlin (Charité), Hannover und Essen bis zum Erwerb der Schwerpunktbezeichnung Neuroradiologie, 2006–2010 leitender Oberarzt im Klinikum rechts der Isar der TU München (Neuroradiologie), 2010–2011 kommissarischer Leiter des Instituts für Radiologische Diagnostik an der Uniklinik Köln sowie seit 2010 Berufung zum Professor und Leiter des Schwerpunkts Neuroradiologie der Uniklinik Köln. Schwerpunkt: Interventionelle Neuroradiologie.

Prof. Dr. Thomas Liebig, Leiter Neuroradiologie Uniklinik Köln, [thomas.liebig@uk-koeln.de](mailto:thomas.liebig@uk-koeln.de)

**David Maintz**, Studium der Medizin an den Universitäten in Bonn, Berlin und Pittsburgh. Promotionsarbeit am Institut für Neuropathologie der Uni Bonn. Stipendi-

um an der Harvard Medical School (Cardiac MR Center) in Boston/USA. Ab 2003 Facharzt und Funktionsoberarzt für Diagnostische Radiologie an der Uni Münster, dort 2004 Habilitation. Ab 2007 Leitender Oberarzt sowie seit 2009 außerplanmäßiger Professor. Seit Januar 2012 Professur und Institutsleitung der Radiologischen Diagnostik an der Uniklinik Köln. Forschungsschwerpunkte: Bildgebung des Herzens und der Gefäße sowie bildgesteuerte Behandlungsverfahren.



Prof. Dr. David Maintz, Leiter des Instituts und der Poliklinik für Radiologische Diagnostik, Uniklinik Köln, [david.maintz@uk-koeln.de](mailto:david.maintz@uk-koeln.de)



**Hartmut Derendorf** ist Distinguished Professor und Chairman des Departments of Pharmaceutics an der University of Florida in Gainesville, wo er seit 1983 Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Klinische Pharmakokinetik lehrt. Seine Forschungsschwerpunkte sind Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Corticosteroiden und Antibiotika. Er war Präsident des American College of Clinical Pharmacology und der International Society for Anti-infective Pharmacology. Professor Derendorf wurde für herausragende Forschungsleistungen auf dem Gebiet der Klinischen Pharmakologie mit dem Distinguished Investigator Award des American College of Clinical Pharmacology (ACCP) 2010 ausgezeichnet. Im gleichen Jahr wurde ihm auch der Volwiler Award verliehen, die höchste Forschungsauszeichnung der amerikanischen Hochschulpharmazie.

Prof. Dr. Hartmut Derendorf, Distinguished Professor and Chairman, Department of Pharmaceutics, University of Florida, 100494, College of Pharmacy, 1600 SW Archer Road, P3-27, Gainesville, FL 32610