

Orale Antikoagulation – Dosierung, Pausierung, Bridging

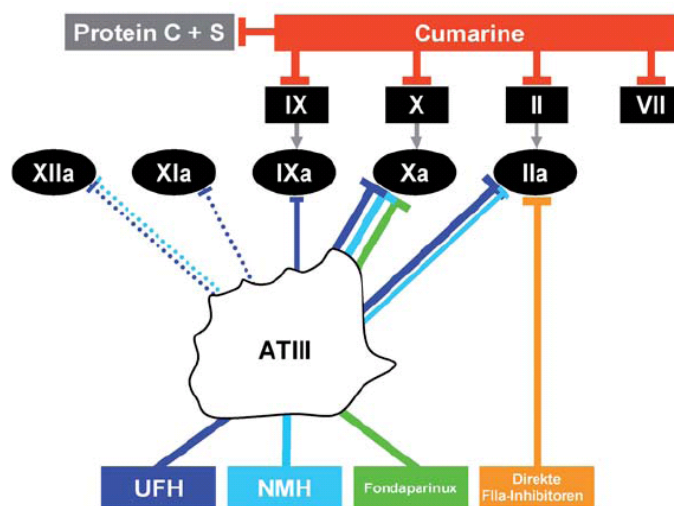
Doz. Dr. Thomas Gary
Angiologie Graz

Begriffserklärung

→ **Antikoagulation:** Hemmung des plasmatischen Gerinnungssystems (zB Marcoumar, Sintrom; Heparin; Neue orale Antikoagulantien: Eliquis, Xarelto, Pradaxa)

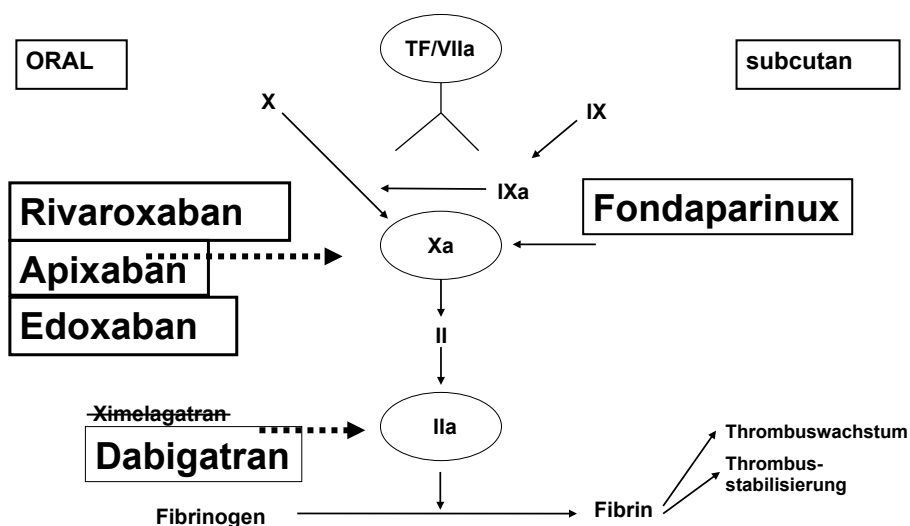
→ **Thrombozytenfunktionshemmung:** Aspirin, Clopidogrel, Efient, Brilique etc.

Wirkungsweisen der Antikoagulantien



Stämfli SF, Herz 2008;33:4-12

Wirkungsweise neuer Antikoagulantien



Etablierte Antikoagulantien

Vitamin K Antagonisten (VKA)

Vorteil

viel Erfahrung
Orale Einnahme – für den Patienten wenig belastend
Billig

Nachteil

Enges therapeutisches Fenster
Häufige Gerinnungskontrollen
Verzögerter Wirkungseintritt
Verzögertes Wirkungsende
Abhängigkeit vom Vitamin K Stoffwechsel
Lange Halbwertszeit



Etablierte Antikoagulantien

Heparine

Unfraktioniertes Heparin

Vorteil:

Gute Steuerbarkeit
Völlige Neutralisierbarkeit

Nachteil:

Parenterale Gabe
Laborkontrollen
Gefahr von HIT II

Niedermolekulare Heparine

Vorteil:

Keine Routine – Laborkontrollen
Gute Bioverfügbarkeit

Nachteil:

Sc. Applikation (tägl. 1 bis 2 mal)
Lange Halbwertszeit
Nicht 100% neutralisierbar





Wir suchen ideale Antikoagulantien...

Wann Antikoagulation??

- ➔ in VTE Risikosituationen zur Thromboseprophylaxe
- ➔ bei VHFA zur Schlaganfallprophylaxe
- ➔ bei akuter VTE zur Verhinderung einer Progression der VTE

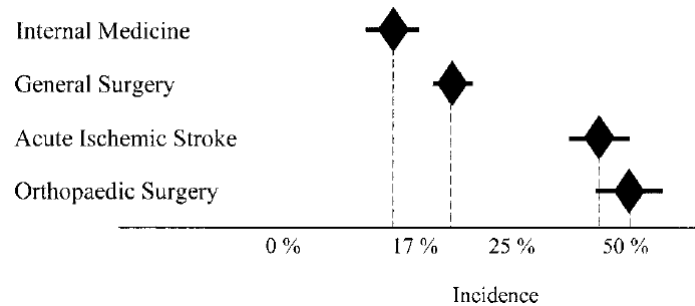
Risikofaktoren für eine VTE

Allgemeinbevölkerung

- Fortgeschrittenes Alter
- Adipositas
- Vorangegangene VTE
- Chirurgischer Eingriff
- Trauma
- Aktive Krebserkrankung
- Aktive internistische Erkrankung (z. B. akuter Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz, Infektion)
- Entzündliche Darmerkrankung
- Nephrotisches Syndrom
- Varikose
- Immobilisierung
- Schwangerschaft und Wochenbett
- Hormonelle Kontrazeption oder Hormonersatztherapie
- Hereditäre Thrombophilie (z. B.: Faktor-V-Leiden-Mutation; Faktor-II-Mutation etc.)

Nach: Kyrle PA et al., Lancet 2005; 365:1163–74

Inzidenz der VTE ohne adäquate Antikoagulation



Geerts et al.: Chest 2001; 119: 132-1

Orthopädische Chirurgie ohne Thromboseprophylaxe?

	Tiefe Venenthrombosen insgesamt	Proximale tiefe Venenthrombose	Lungenembolien insgesamt	Tödliche Lungenembolie
Hüft-TEP	42–57 %	18–36 %	0,9–28 %	0,1–2,0 %
Knie-TEP	41–85 %	5–22 %	1,5–10 %	0,1–1,7 %

Adaptiert nach Geerts et al. Chest 2004;126:338S-400S

Prophylaxe nach orthopädischen Operationen

- Thromboseprophylaxe zumindest für 10-14 Tage postoperativ
- Eine Verlängerung auf bis zu 35 Tage wird jedoch empfohlen.
- Zugelassen nach totaler Hüft- und Kniegelenkserersatz-Operation sind*:
 - NMH und Fondaparinux auch die
 - NOAKS: Rivaroxaban, Dabigatran und Apixaban.
 - VKA

*Laut Fachinformationen in der jeweiligen aktuellen Fassung

Optimale Thromboseprophylaxe Chirurgie+Trauma

Elektiv



Elektiv → Hip Fracture Surgery
wenn jedoch Delay zwischen
Aufnahme und OP, dann Beginn mit
Prophylaxe

- 1) NMH (Hochrisikoprophylaxe)
Start: 12 h vor OP oder 12-24 h nach OP
4-6h nach OP in halber Dosis,
Adaptierung zu voller Dosis am
nächsten Tag
- 2) Fondaparinux 2,5 mg
4-6 h nach OP
- 3) VKA
Beginn präoperativ/Abend der OP
- 4) Hohes Blutungsrisiko → mechanische
Prophylaxe, erst wenn kein Blutungsrisiko,
dann pharmakologische Therapie

Optimale Thromboseprophylaxe Chirurgie+Trauma

Elektiv



- 1) NMH (Hochrisikoprophylaxe), Fondaparinux 2,5 mg, VKA
- 2) Hohes Blutungsrisiko → mechanische
Prophylaxe, erst wenn kein Blutungsrisiko,
dann pharmakologische Therapie

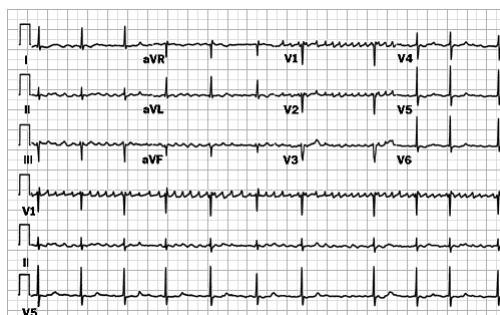
Arthroskopie → nur bei
zusätzlichen Risikofaktoren für
VTE

NOAKS in der Orthopädie

Substanz	Dosierung
Apixaban (Eliquis®) ¹	2.5 mg zweimal tägl. po.; Erstgabe 12-24h post OP
Rivaroxaban (Xarelto®) ²	10 mg einmal tägl. po.; Erstgabe 6-10h post OP
Dabigatran (Pradaxa®) ³	Erstgabe 1-4h post OP einmal 110 mg; danach 110 mg zweimal tägl. als Einmalgabe; Crea Cl 30-50: Reduktion von 110 mg auf 75 mg

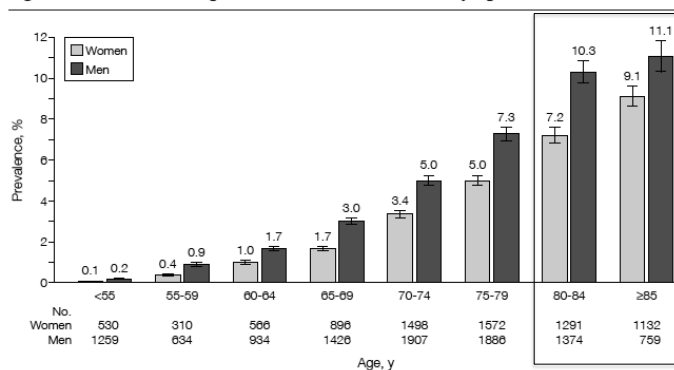
1-3: Laut Fachinformation in der jeweiligen aktuellen Fassung

VHFA – Indikationen für OAK



VHFA als Erkrankung des älteren Patienten

Figure 2. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation Stratified by Age and Sex



Errors bars represent 95% confidence intervals. Numbers represent the number of men and women with atrial fibrillation in each age category.

Go et al.; JAMA 2001; 285:2370-5

Bevölkerungsentwicklung Österreich bis 2075

Vorausberechnete Bevölkerungsstruktur für Österreich 2010-2075 laut Hauptszenario

Jahr	Bevölkerungsstruktur						
	Insgesamt	Unter 15 Jahre	15 bis unter 60 Jahre	60 und mehr Jahre	Unter 15 Jahre	15 bis unter 60 Jahre	60 und mehr Jahre
	absolut				in %		
2009	8.363.040	1.252.435	5.197.588	1.913.017	15,0	62,1	22,9
2010	8.388.478	1.240.019	5.209.559	1.938.900	14,8	62,1	23,1
2011	8.416.982	1.230.418	5.225.052	1.961.512	14,6	62,1	23,3
2012	8.449.560	1.223.341	5.241.754	1.984.465	14,5	62,0	23,5
2013	8.484.308	1.220.241	5.254.585	2.009.482	14,4	61,9	23,7
2014	8.519.801	1.220.542	5.263.462	2.035.797	14,3	61,8	23,9
2015	8.556.493	1.222.763	5.268.388	2.065.342	14,3	61,6	24,1
2020	8.725.556	1.241.013	5.214.299	2.270.244	14,2	59,8	26,0
2025	8.877.361	1.264.892	5.068.237	2.544.232	14,2	57,1	28,7
2030	9.021.228	1.280.249	4.946.955	2.794.024	14,2	54,8	31,0
2035	9.147.775	1.277.668	4.929.445	2.940.662	14,0	53,9	32,1
2040	9.262.622	1.266.878	4.961.947	3.033.797	13,7	53,6	32,8
2045	9.364.229	1.260.834	4.959.738	3.143.657	13,5	53,0	33,6
2050	9.447.226	1.266.382	4.955.268	3.225.576	13,4	52,5	34,1
2075	9.558.083	1.297.099	5.034.603	3.226.381	13,6	52,7	33,8

Quelle: STATISTIK AUSTRIA - Bevölkerungsprognose 2010. Erstellt am 29. Oktober 2010.



CHADS₂ Score und Insultrisiko

CHADS ₂ Acronym	Score	CHADS ₂ Score	Adjusted Stroke Rate (%/Year)*
Congestive heart failure	1	0	1.9%
Hypertension	1	1	2.8%
Aged ≥ 75 years	1	2	4.0%
Diabetes mellitus	1	3	5.9%
Stroke/TIA/TE	2	4	8.5%
Maximum score	6	5	12.5%
		6	18.2%

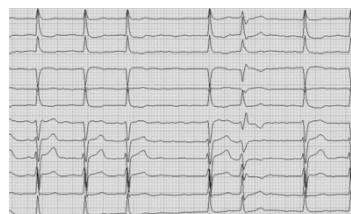
≥ 2 Punkte $\rightarrow$ OAK besser als TFH

Sood et al.; Chest 2009; 135: 1128-33

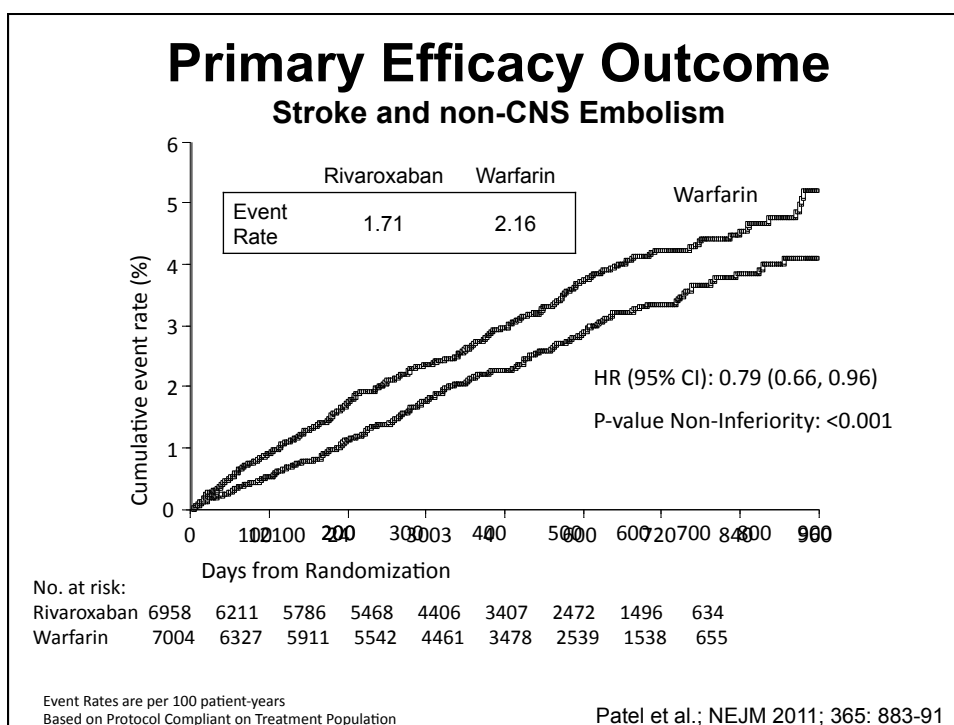
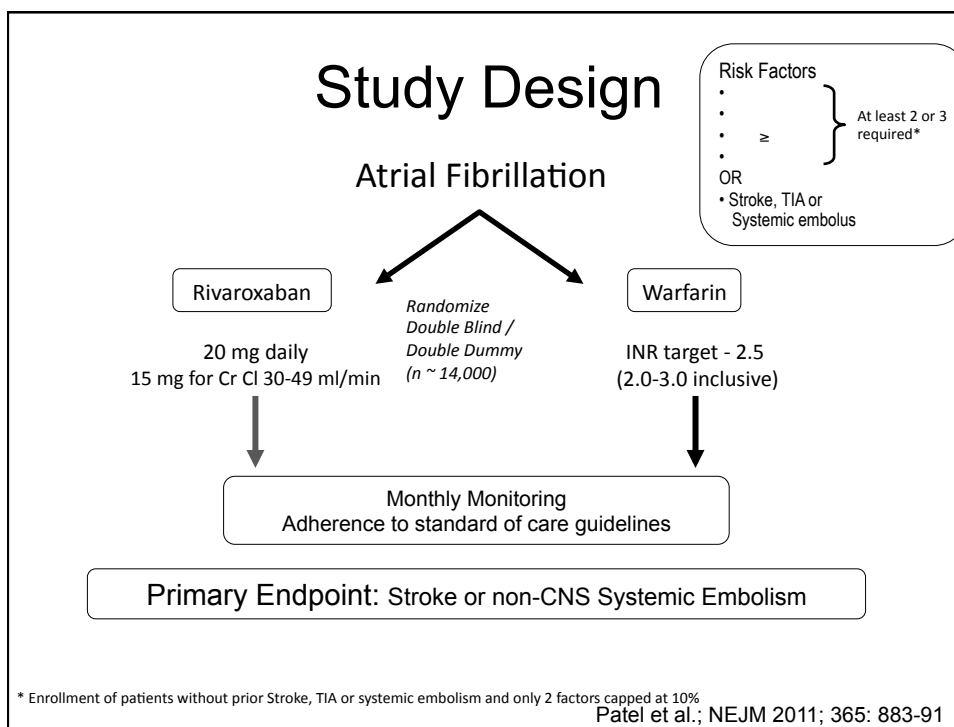
Rivaroxaban Once-daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation



ROCKET AF



Patel et al.; NEJM 2011; 365: 883-91



Zulassung nv VHFA Kardioembolieprophylaxe

- **Einmal täglich** einzunehmen
- **Xarelto 20 mg** ist Standarddosis
- Xarelto 15 mg bei CreaCl 30-49 ml/min
- Xarelto 15 mg bei CreaCl 15-29 ml/min mit Vorsicht
- kein Xarelto bei CreaCl unter 15 ml/min
- nicht bei mechanischer Herzklappe (gilt für alle NOAKs!!!)
- kein Routinelabormonitoring
- die Substanz zu einer Mahlzeit einnehmen

Fachinformation Xarelto® in der aktuellen Fassung

Rivaroxaban - Wann ist der Einsatz nicht sinnvoll und wann sinnvoll?

- bei Patienten mit ausgeprägter NINS (Crea Cl unter 15 ml/min): Kumulationsgefahr und daher **NICHT** geben
- bei Patienten mit Indikation für eine duale TFH: wenig Daten und daher **NICHT** geben
- bei Patienten, die mit dem VKA sehr gut eingestellt sind (z.B.: Gerinnungsselbstmanager) – **NICHT umstellen**
- bei Patienten mit VKA Therapie und schlechter Einstellung (TTR unter 50%); **Indikation TVT Therapie und Indikation VHFA: Umstellung sinnvoll!**
Compliance muß gewährleistet sein!

Apixaban 2 Studien zu nv-VHF

Aristotle Studie

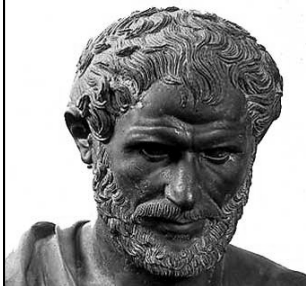
The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 15, 2011

VOL. 365 NO. 11

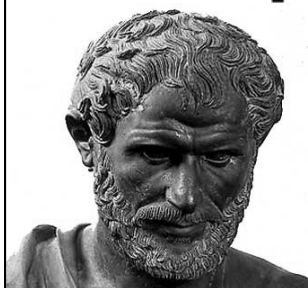
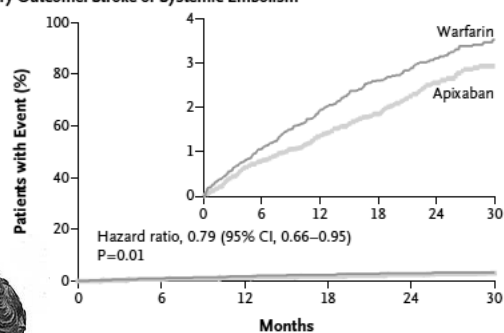
Apixaban versus Warfarin in Patients
with Atrial Fibrillation



Granger et al.; NEJM 2011;

Aristotle Studie

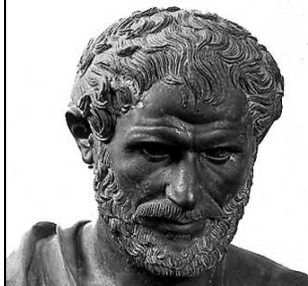
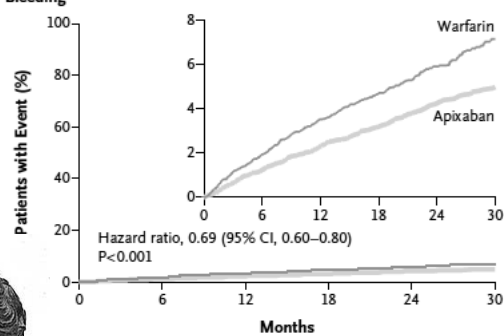
A Primary Outcome: Stroke or Systemic Embolism



Granger et al.; NEJM 2011;

Aristotle Studie

B Major Bleeding



Granger et al.; NEJM 2011;

Averroes Studie



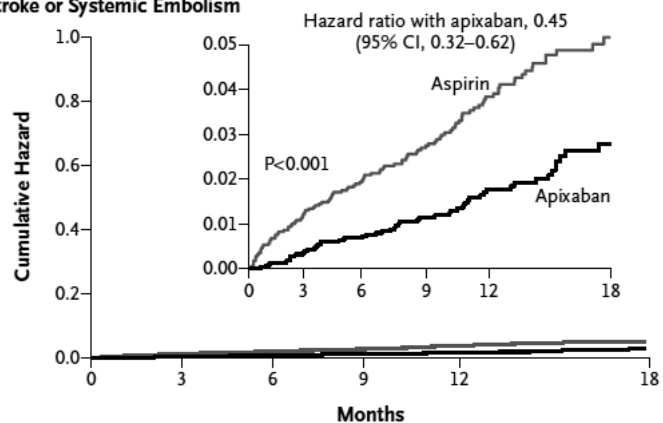
Connolly et al.; NEJM 2011; 364: 806-17

Variable	5 mg 2 x tägl.*	
	Apixaban (N=2808)	Aspirin (N=2791)
Study dose of aspirin or aspirin-placebo — no. (%)		
81 mg	1816 (65)	1786 (64)
162 mg	718 (26)	750 (27)
243 mg	73 (3)	60 (2)
324 mg	193 (7)	184 (7)
Data not available	7 (<1)	11 (<1)

*** Patienten mit mindestens 2 der folgenden Kriterien: Alter $\geq$ 80 Jahre, Körpergewicht $\leq$ 60 kg, Serumkreatinin $\geq$ 1,5 mg/dl (133 μ mol/l) erhielten 2,5mg 2x tgl.**

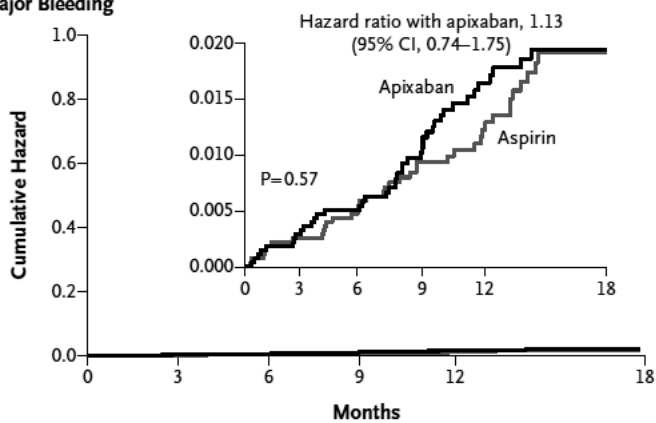
Die Auswahl der Acetylsalicylsäure-Dosis von 81, 162, 243 oder 324 mg lag im Ermessen des Prüfarztes, wobei 91 % der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung entweder 81 mg (64 %) oder 162 mg (27 %) erhielten.

Connolly et al.; NEJM 2011; 364: 806-17

A Stroke or Systemic Embolism**No. at Risk**

Aspirin	2791	2716	2530	2112	1543	628
Apixaban	2808	2758	2566	2125	1522	615

Connolly et al.; NEJM 2011; 364: 806-17

B Major Bleeding**No. at Risk**

Aspirin	2791	2738	2557	2140	1571	642
Apixaban	2808	2759	2566	2120	1521	622

Connolly et al.; NEJM 2011; 364: 806-17

Apixaban

→ bei Patienten, bei denen eine Antikoagulation mit VKA nicht möglich ist und man eine TFH stattdessen geben würde: Apixaban eine sehr gute Alternative!!

→ Dosierung

CreaCl > 30: 5 mg zweimal tägl. po; *

CreaCl < 15: kein Eliquis!

CreaCl 15-29: 2.5mg zweimal tägl.

***Wenn mindestens 2 von folgenden Kriterien vorhanden, dann 2.5mg zweimal tägl.: Alter ≥ 80a; Körpergewicht ≤ 60kg; Krea ≥ 1.5mg/dl;**

Fachinformation Eliquis® in der aktuellen Fassung

Dabigatran bei der VHFA - ReLy

- Präsentiert beim ESC 2009 in Barcelona
- 18 113 Patienten mit VHFA
- Verglichen gegen Warfarin → offen
- 2 Dosen Dabigatran (110 oder 150 mg zweimal tägl. po) → doppel blind
- 2 Jahre follow up

Connolly et al.; NEJM 2009; 361

Dabigatran bei der VHFA - ReLy

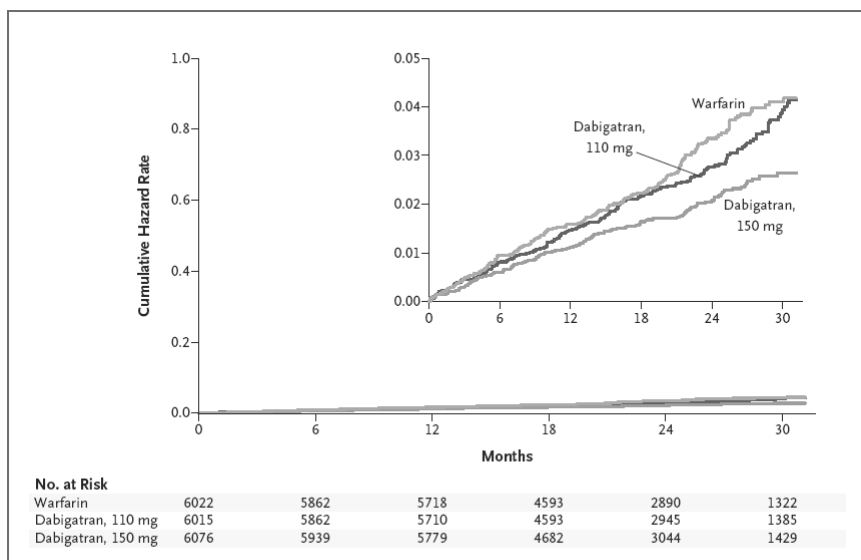


Figure 1. Cumulative Hazard Rates for the Primary Outcome of Stroke or Systemic Embolism, According to Treatment Group.

Connolly et al.; NEJM 2009; 361

Dabigatran Dosierung bei VHFA

- **prinzipiell 150 mg** zweimal täglich
- bei niedrigem Kardioembolie Risiko und **hohem Blutungsrisiko** **110 mg** zweimal täglich
- Pat. **über 80 Jahre** **110 mg** zweimal täglich
- eingeschränkte Nierenfunktion (**CreaCl 30 bis 50 ml/min**) und **erhöhtes Blutungsrisiko**: **110 mg** zweimal täglich
- bei gleichzeitiger Einnahme von **Verapamil**: **110 mg** zweimal täglich

Fachinformation Pradaxa® in der aktuellen Fassung

Vorsicht!!



The Use of Dabigatran in Elderly Patients

Matthieu Legrand, MD; Joaquim Mateo, MD; Alice Aribaud; Sixtine Ginisty, MD; Pirayeh Eftekhari, MD; Patrice Tran Ba Huy, MD, PhD; Ludovic Drouet, MD, PhD; Didier Payen, MD, PhD

Recent approval by the US Food and Drug Administration (FDA) of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor, for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation will likely extend its administration in elderly patients. The risk of major overdosage of dabigatran etexilate in this population is, however, much increased owing to frequent renal function impairment, low body weight, drug interactions that cannot be detected with a routine coagulation test, and no antagonist available. We report herein 2 clinical cases, including 1 fatal case, illustrating our concern regarding the risk of bleeding events in elderly patients.

Arch Intern Med. 2011;171(14):1285-1288

Dabigatran- Wann ist der Einsatz nicht sinnvoll und wann sinnvoll?

- ➔ vorwiegend **renale Elimination**: bei älteren Patienten mit **grenzwertiger Nierenfunktion eher NEIN**
- ➔ in Rely in höherer Therapiegruppe (2 mal 150 mg) **gehäuft GI Blutungen**: daher bei Pat. **pos. Anamnese für GI Blutungen eher NEIN**
- ➔ **kurze Halbwertszeit**; Substanz muss zweimal täglich genommen werden: daher wenn **schlechte Compliance eher NEIN**
- ➔ in Rely **gehäuft auftreten von MI** in Patienten mit Studiensubstanz verglichen mit VKA: Pat. **mit KHK Anamnese eher NEIN**

Therapie der VTE

Rascher Beginn wichtig:

- Bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit sollte mit der Behandlung unmittelbar begonnen werden, noch bevor die Ergebnisse der diagnostischen Tests vorliegen.

- Bei einer gesicherten TVT ist die sofortige therapeutische Antikoagulation erforderlich.

Ziele:

- Lungenembolie
- Vorbeugung gegen TVT-Progression und TVT-Rezidiv

Therapie der VTE

→ **UFH/NMH/VKA Therapie**

→ **Fondaparinux (Arixtra)/VKA Therapie (selten)**

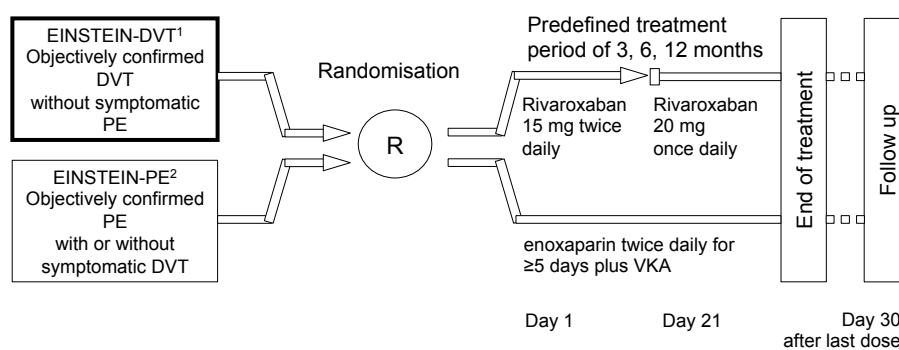
→ **DOAKs**

→ **NMH alleine (Tumorpatienten)**

Rivaroxaban – Einstein Studienprogramm

kein Heparin lead in!

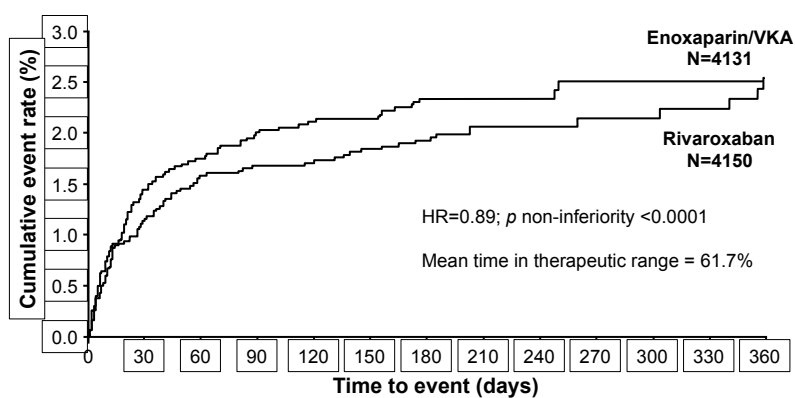
Study Design Einstein DVT_PE



1. EINSTEIN Investigators; N Engl J Med 2010;363:2499-510.

2. EINSTEIN-PE Investigators; N Engl J Med 2012; 366:1287-1297

EINSTEIN DVT und PE gepoolt: *Primary Efficacy*



Prins et al. Thrombosis Journal 2013, 11:21

EINSTEIN DVT und PE gepoolt: *Safety Outcome_ Types of major bleeding*

Outcome	Rivaroxaban (N=4130)		Enoxaparin/VKA (N=4116)		HR (95% CI) p-value
	n	%	n	%	
Major bleeding*	40	1.0	72	1.7	0.54 (0.37–0.79) p=0.002
Fatal	3	<0.1	8	0.2	
Retroperitoneal	0	0	1	<0.1	
Intracranial	2	<0.1	4	<0.1	
Gastrointestinal/thorax	1	<0.1	3	<0.1	
In a critical site	10	0.2	29	0.7	
Retroperitoneal	1	<0.1	8	0.2	
Intracranial	3	<0.1	10	0.2	
Intraocular	3	<0.1	3	<0.1	
Pericardial	0	0	2	<0.1	
Intra-articular	0	0	4	<0.1	
Adrenal/pulmonary/abdominal	3	<0.1	2	<0.1	
Fall in hemoglobin ≥ 2 g/dl and/ or transfusions ≥ 2 units	27	0.7	37	0.9	

Source: *Thrombosis Journal* 2013, 11:21

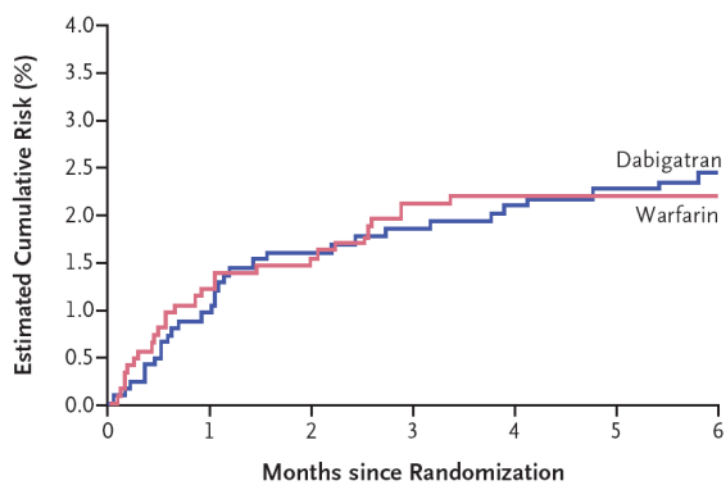
Dabigatran – Re-Cover Studienprogramm

→ insgesamt über 5000 VTE Patienten mit 150 mg Dabigatran zweimal tägl. po. nach initialer Enoxaparin Therapie (im Mittel 10 Tage) gegen Enoxaparin und VKA (Warfarin) für insgesamt 6 Monate verglichen.

→ Dabigatran zeigte sich der VKA Therapie nicht unterlegen bei weniger Blutungskomplikationen.

Dabigatran 150 mg zweimal täglich bei VTE_Recover

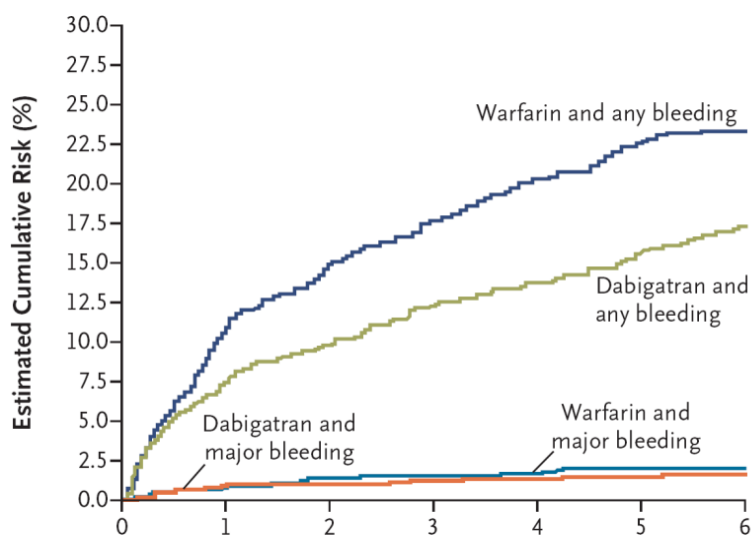
Endpunkt neuerliche VTE und dadurch bedingter Tod



Schulman et al; NEJM 2009; 361: 2342-52

Dabigatran bei VTE_Recover

Blutungen



Schulman et al; NEJM 2009; 361: 2342-52

Dabigatran bei VTE_Recover

Nebenwirkungen

Event	Dabigatran		Warfarin		P Value [†]
	Double-Dummy Phase (N=1226)	Total Period of Treatment (N=1273)	Double-Dummy Phase (N=1234)	Total Period of Treatment (N=1266)	
Any event — no. of subjects (%)	770 (62.8)	844 (66.3)	792 (65.2)	856 (67.6)	0.51
Serious event — no. of subjects (%)	147 (12.0)	165 (13.0)	133 (11.0)	150 (11.8)	0.43
Event leading to discontinuation of study drug — no. of subjects (%)	97 (7.9)	115 (9.0)	79 (6.5)	86 (6.8)	0.05
Events with an incidence of at least 3% — no. of subjects (%) [‡]					
Headache	60 (4.9)	79 (6.2)	64 (5.3)	88 (7.0)	0.50
Pain in extremity	59 (4.8)	64 (5.0)	69 (5.7)	71 (5.6)	0.57
Nausea	43 (3.5)	49 (3.8)	43 (3.5)	58 (4.6)	0.41
Diarrhea	46 (3.8)	57 (4.5)	34 (2.8)	38 (3.0)	0.06
Nasopharyngitis	47 (3.8)	50 (3.9)	53 (4.4)	54 (4.3)	0.74
Dyspnea	33 (2.7)	41 (3.2)	47 (3.9)	53 (4.2)	0.24
Back pain	42 (3.4)	46 (3.6)	44 (3.6)	50 (3.9)	0.73
Arthralgia	45 (3.7)	48 (3.8)	30 (2.5)	33 (2.6)	0.12
Peripheral edema	41 (3.3)	43 (3.4)	45 (3.7)	48 (3.8)	0.65
Dyspepsia	36 (2.9)	39 (3.1)	7 (0.6)	9 (0.7)	⇒ <0.001

Schulman et al; NEJM 2009; 361: 2342-52

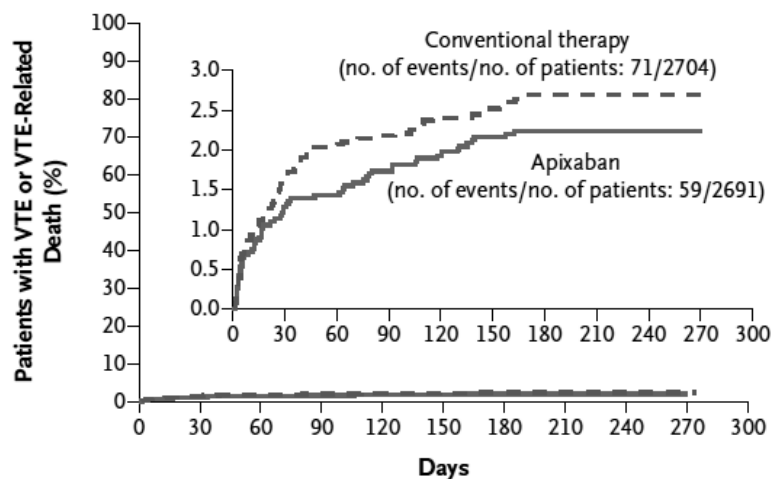
Apixaban - Amplify

→ kein Heparin lead in!!

→ Dosierung **10 mg zweimal täglich für 7 Tage, gefolgt von 5 mg zweimal täglich für die restliche Therapiedauer (6 Monate)** gegen Enoxaparin/Warfarin als Standardtherapie verglichen.

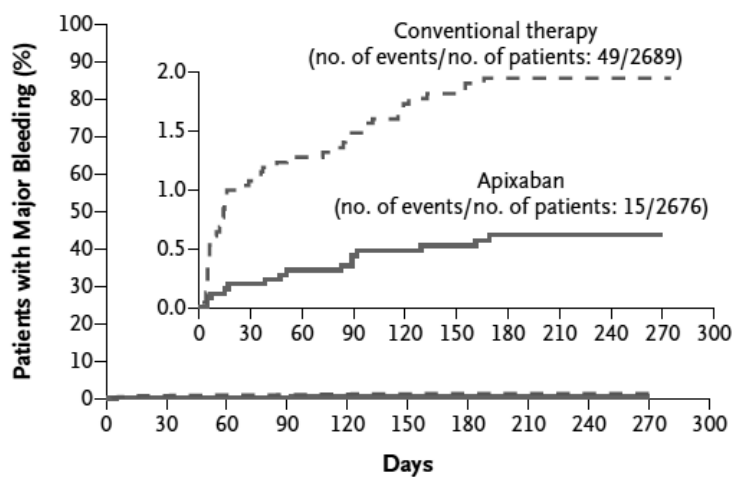
→ über 5300 VTE Patienten eingeschlossen

Apixaban - Amplify



Agnelli, NEJM 2013

Apixaban - Amplify



Agnelli, NEJM 2013

Drug	Trial	Design	Treatments and dosage	Duration	Patients	Efficacy outcome (results)	Safety outcome (results)
Dabigatran	RE-COVER ²³³	Double-blind, double-dummy	Enoxaparin/dabigatran (150 mg b.i.d.) ^a vs. enoxaparin/warfarin	6 months	2539 patients with acute VTE	Recurrent VTE or fatal PE: 2.4% under dabigatran vs. 2.1% under warfarin	Major bleeding: 1.6% under dabigatran vs. 1.9% under warfarin
	RE-COVER II ²³⁴	Double-blind, double-dummy	Enoxaparin/dabigatran (150 mg b.i.d.) ^a vs. enoxaparin/warfarin	6 months	2589 patients with acute VTE	Recurrent VTE or fatal PE: 2.3% under dabigatran vs. 2.2% under warfarin	Major bleeding: 15 patients under dabigatran vs. 22 patients under warfarin
Rivaroxaban	EINSTEIN-DVT ²³⁵	Open-label	Rivaroxaban (15 mg b.i.d. for 3 weeks, then 20 mg o.d.) vs. enoxaparin/warfarin	3, 6, or 12 months	3449 patients with acute DVT	Recurrent VTE or fatal PE: 2.1% under rivaroxaban vs. 3.0% under warfarin	Major or CRNM bleeding: 8.1% under rivaroxaban vs. 8.1% under warfarin
	EINSTEIN-PE ²³⁶	Open-label	Rivaroxaban (15 mg b.i.d. for 3 weeks, then 20 mg o.d.) vs. enoxaparin/warfarin	3, 6, or 12 months	4832 patients with acute PE	Recurrent VTE or fatal PE: 2.1% under rivaroxaban vs. 1.8% under warfarin	Major or CRNM bleeding: 10.3% under rivaroxaban vs. 11.4% under warfarin
Apixaban	AMPLIFY ²³⁷	Double-blind, double-dummy	Apixaban (10 mg b.i.d. for 7 days, then 5 mg b.i.d.) vs. enoxaparin/warfarin	6 months	5395 patients with acute DVT and/or PE	Recurrent VTE or fatal PE: 2.3% under apixaban vs. 2.7% under warfarin	Major bleeding: 0.6% under apixaban vs. 1.8% under warfarin
Edoxaban	Hokusai-VTE ²³⁸	Double-blind, double-dummy	LMWH/edoxaban (60 mg o.d.; 30 mg o.d. if creatinine clearance 30–50 ml/min or body weight <60 kg) vs. UFH or LMWH/warfarin	Variable, 3–12 months	8240 patients with acute DVT and/or PE	Recurrent VTE or fatal PE: 3.2% under edoxaban vs. 3.5% under warfarin	Major or CRNM bleeding: 8.5% under edoxaban vs. 10.3% under warfarin

kein Heparin lead in!!

kein Heparin lead in!!

b.i.d. = bis in die (twice daily); CRNM = clinically relevant non-major; DVT = deep vein thrombosis; o.d. = omni die (once daily); PE = pulmonary embolism; UFH = unfractionated heparin; VTE = venous thromboembolism.
^a Approved doses of dabigatran are 150 mg b.i.d. and 110 mg b.i.d.

ESC Guidelines 2014, European Heart

Lysetherapie???

→ Bei massiver zentraler PAE und instabilem Patienten

→ Bei stabilem Patienten mit RH Belastung?? - Eher NEIN!!

→ Wenn bei Patient ev. Lyse → kein Start mit DOAK!!!!

Bridging – Unterbrechung der oralen Antikoagulation

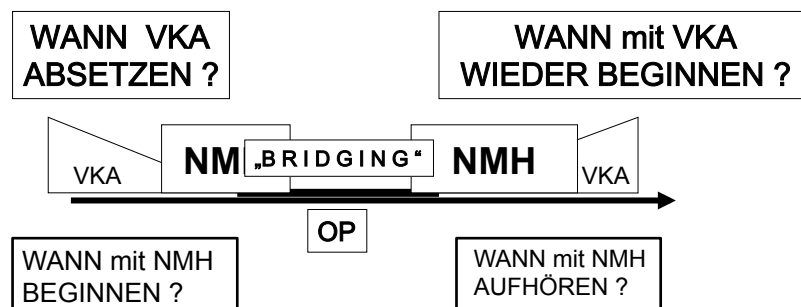


Viele Patienten mit DOACs

... nach wie vor viele Patienten mit VKA

- gut eingestellt (Umstellung nicht indiziert!)
- Indikation im Bereich, wo keine DOACs zugelassen sind (mechanische Herzklappen)

WAS ist BRIDGING ?



Gibt es Studien???

Nein → Expertenmeinungen

KEINE DB, R, C klinischen Studien für BRIDGING

→ OFF LABEL USE

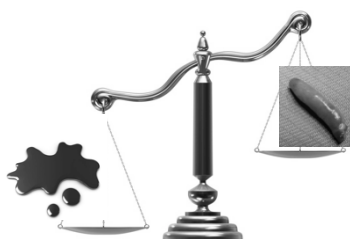
HINWEIS :

Anwendung geht über die arzneimittelrechtliche Zulassung der NMHs hinaus

BRIDGING : RISIKO – NUTZEN – ABWÄGUNG

EINGRIFFE, die bei laufender VKA - Therapie durchgeführt werden können

EINGRIFFE , bei denen die laufende VKA -Therapie abgesetzt werden muss → BRIDGING



Was kann man unter OAK durchführen??

Operationen oder andere Eingriffe, die unter laufender Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten durchgeführt werden können

Kataraktoperation

Dentalchirurgie/Zahnextraktion

Dermatologische Chirurgie

Endoskopien des Gastrointestinaltraktes inkl.Schleimhaubiopsien



Schritte zum erfolgreichen Bridging der VKA

- 1 Risiko bestimmen
- 2 Dosierung wählen
- 3 Therapie umstellen

1

WELCHE RISIKOTYPEN GIBT ES ?

MITTLERES Thromboembolierisiko – Eingriffe mit
nicht erhöhtem Blutungsrisiko

MITTLERES Thromboembolierisiko – Eingriffe mit
erhöhtem Blutungsrisiko

HOHES Thromboembolierisiko – Eingriffe mit
nicht erhöhtem Blutungsrisiko

HOHES Thromboembolierisiko – Eingriffe mit
erhöhtem Blutungsrisiko

1

Thromboembolierisiko

	Vorhofflimmern	Mechanische Herzklappe	Venöse Thromboembolie
Hohes Risiko	CHADS ₂ Score 5–6 oder CHA ₂ DS ₂ -VASc Score > 8 Schlaganfall/TIA < 3 Monate, Rheumatisches Mitralvitium	Mitralklappenersatz Aortenklappen alten Typs Schlaganfall/TIA < 6 Monate Doppelklappenersatz	Venöse TE < 3 Monate
Mittleres Risiko	CHADS ₂ Score 3–4 oder CHA ₂ DS ₂ -VASc Score 5–8	Doppelflügelklappe in Aorten Position + einem RF: VHF, Schlaganfall TIA 6 Monate, Hypertonie	Venöse TE 3 – 12 Monate
Geringes Risiko	CHADS ₂ Score 1–2 oder CHA ₂ DS ₂ -VASc Score 1–4	Doppelflügelklappe in Aorten Position ohne RF	Venöse TE ≥ 12 Monate
RF Risikofaktor, TE Thromboembolie, VHF Vorhofflimmern			

CHADS₂ Score und Insultrisiko

CHADS ₂ Acronym	Score	CHADS ₂ Score	Adjusted Stroke Rate (%/Year)*
Congestive heart failure	1	0	1.9%
Hypertension	1	1	2.8%
Aged ≥75 years	1	2	4.0%
Diabetes mellitus	1	3	5.9%
Stroke/TIA/TE	2	4	8.5%
		5	12.5%
Maximum score	6	6	18.2%

≥ 2 Punkte → OAK

Sood et al.; Chest 2009; 135: 1128-33

1

Operationen und andere Eingriffe mit erhöhtem postoperativen Blutungsrisiko

Operationen oder andere Eingriffe für die die Therapie mit VKA unterbrochen werden muss

Große allgemeinchirurgische Eingriffe

Herzchirurgische Eingriffe

Neurochirurgische Eingriffe

Peripherer, arterieller Bypass oder andere große gefäßchirurgische Eingriffe

Große orthopädische Operation (z. B. Hüftoperation, Knie-TEP)

Rekonstruktive plastische Chirurgie

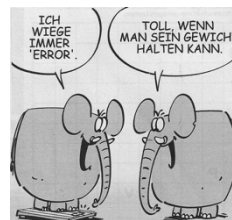
Eingriffe an Prostata, Blase, Niere
Punktion großer nicht komprimierbarer Gefäße
Organpunktionen

2

Dosierung wählen

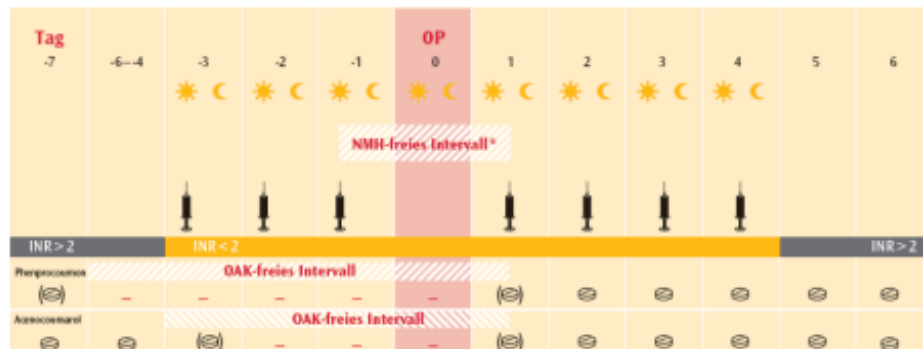
**Halbtherapeutisch = 1x täglich
1mg/kg KG**

**Volltherapeutisch = 2x täglich
1 mg/kg KG**



3

**Mittleres Embolierisiko
+ kein erhöhtes Blutungsrisiko =
NMH halbtherapeutisch**



Beispiel I

→ 80a Patient mit **VHFA**; Risikofaktoren: **art. HT**; **Herzinsuffizienz**; kein DM; kein Insult;

→ KG 80 kg; Crea 1.09 mg/dl

→ laufende OAK mit **Sintrom**; ECHE ist geplant

→ CHADS₂, Score 3 → mittleres Embolierisiko

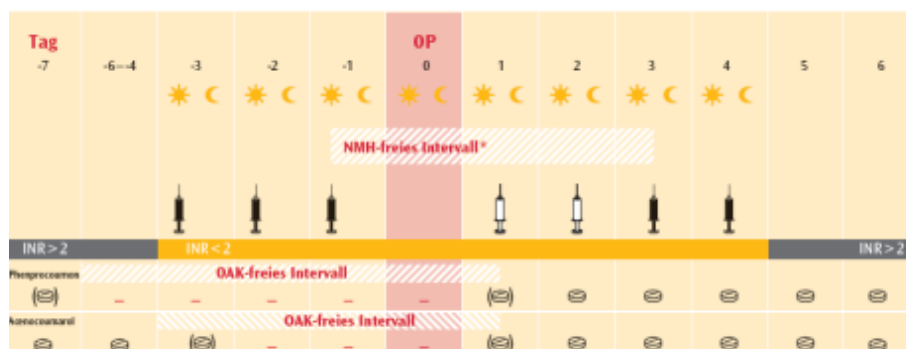
→ ECHE: OP ohne erhöhtes Blutungsrisiko

→ Bridgingvorschlag:

- **Sintrom 3 Tage präoperativ absetzen**
- **NMH halbtherapeutisch 2 Tage präoperativ starten (morgens geben)**
- **am OP kein NMH**
- **postoperativ Tag 1 Sintrom wieder starten**
- **NMH halbtherapeutisch bis INR wieder > 2**

3

Mittleres Embolierisiko + hohes Blutungsrisiko = NMH halbtherapeutisch

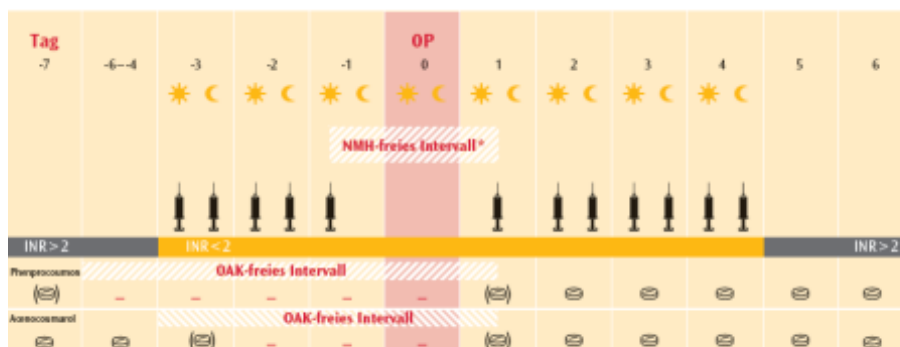


Beispiel II

- 75a Patient mit spontaner PAE vor 7 Monaten;
- KG 60 kg; Crea 1.13 mg/dl
- laufende OAK mit Marcoumar; Prostata OP geplant
- PAE 3-12 Monate → mittleres Embolierisiko
- Prostata OP: OP mit erhöhtem Blutungsrisiko
- Bridgingvorschlag:
 - Macoumar 6 Tage präoperativ absetzen
 - NMH halbtherapeutisch 3 Tage präoperativ starten (morgens geben)
 - am OP kein NMH
 - am Tag 1 und 2 post OP auch kein NMH
 - postoperativ Tag 2 Marcoumar wieder starten
 - NMH halbtherapeutisch bis INR wieder > 2

3

Hohes Embolierisiko + kein erhöhtes Blutungsrisiko = NMH therapeutisch



Beispiel III

- 65a Patientin mit MKE;
- KG 60 kg; Crea 1.2 mg/dl
- laufende OAK mit Marcoumar; Arthroskopie geplant
- MKE → hohes Embolierisiko
- Arthroskopie: OP ohne erhöhtes Blutungsrisiko
- Bridgingvorschlag:
 - Macoumar 6 Tage präoperativ absetzen
 - NMH therapeutisch 3 Tage präoperativ starten, zuletzt morgens am präoperativen Tag
 - am OP Tag kein NMH
 - am Tag 1 post OP NMH einmal mittags
 - postoperativ ab Tag 2 NMH in ther. Dosierung und Marcoumar wieder starten
 - NMH therapeutisch bis INR wieder > 2

3

Hohes Embolierisiko + hohes Blutungsrisiko = NMH therapeutisch



Beispiel IV

- 55a Patientin mit VTE vor 2 Monaten;
- KG 55 kg; Crea 0.9 mg/dl
- laufende OAK mit Marcoumar; Punktion eines Lebertumors geplant
- VTE unter 3 Monate → hohes Embolierisiko
- Punktion eines Lebertumors: OP mit erhöhtem Blutungsrisiko
- Bridgingvorschlag:
 - Macoumar 6 Tage präoperativ absetzen
 - NMH therapeutisch 3 Tage präoperativ starten, zuletzt morgens am präoperativen Tag
 - am OP Tag kein NMH
 - am Tag 1 - 3 post OP NMH optional (je nach Blutungssituation)
 - postoperativ ab Tag 2 Marcoumar wieder starten
 - NMH erstmals abends halbt therapeutisch am Tag 3 post OP
 - NMH therapeutisch bis INR wieder > 2 ab Tag 4 post OP

Abgrenzung zu DOACs – Vorgehen bei DOACs vor OP



Perioperatives Vorgehen bei DOACs

	Dabigatran		Apixaban		Edoxaban*		Rivaroxaban	
	Low risk	High risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl ≥ 80 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h	No data	No data	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 50–80 ml/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h	No data	No data	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 30–50 ml/min ^b	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h	No data	No data	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 15–30 ml/min ^b	Not indicated	Not indicated	≥ 36 h	≥ 48 h	No data	No data	≥ 36 h	≥ 48 h
CrCl < 15 ml/min	No official indication for use							

*Examples are cardiac catheterization, ablation therapy, colonoscopy without removal of large polyps, and uncomplicated laparoscopic procedures, such as cholecystectomy.

†Examples are major cardiac surgery, insertion of pacemakers or defibrillators (resulting from the risk for pocket hematoma), neurosurgery, large hernia surgery, and major cancer/urologic/vascular surgery.

Europace 2013

Beispiel 1 Version 2

→ **80a** Patient mit **VHFA**; Risikofaktoren: **art. HT**; **Herzinsuffizienz**; kein DM; kein Insult;

→ KG 80 kg; Crea 1.09 mg/dl → Crea CI Gruppe 50-80 ml/min

→ laufende OAK mit **Xarelto 20 mg**; ECHE ist geplant

→ ECHE: OP ohne erhöhtes Blutungsrisiko → > 24 h Delay

→ **Bridgingvorschlag:**

→ *Xarelto zumindest 24 h präoperativ absetzen*

→ *kein NMH indiziert*

→ *am OP Tag keine Antikoagulation*

→ *postoperativ Start Xarelto Tag 1 post OP*

→ *kein NMH zum Wiedereinleiten*

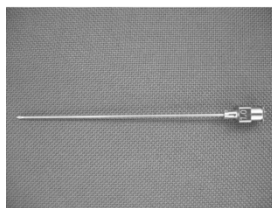
vor Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko will man oft wissen, ob eine Restwirkung vorliegt!!!

Welche Tests sinnvoll ??

test		direct oral anticoagulant		
		dabigatran	rivaroxaban	apixaban
global coagulation assay	prothrombin time / INR	insensitive	dose dependent increase, variable sensitivity	dose dependent increase, low sensitivity
	activated partial thromboplastin time	variable, non-linear sensitivity	dose dependent increase (low sensitivity)	dose dependent increase (weak sensitivity)
	activated clotting time	variable sensitivity	weak sensitivity	
drug monitoring	anti-Xa assay (synthetic substrate)	NA	sensitive quantification of plasma level	
	diluted TT	sensitive quantification of plasma level	NA	NA
	ecarin clotting time		NA	NA

Sibbing et al.; Hämostaseologie 2014; 34: 78-84

Vorgehen vor invasiven Maßnahmen



Perioperatives Vorgehen bei DOACs

	Dabigatran		Apixaban		Edoxaban*		Rivaroxaban	
	Low risk	High risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl ≥ 80 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h	No data	No data	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 50–80 ml/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h	No data	No data	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 30–50 ml/min ^b	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h	No data	No data	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 15–30 ml/min ^b	Not indicated	Not indicated	≥ 36 h	≥ 48 h	No data	No data	≥ 36 h	≥ 48 h
CrCl < 15 ml/min	No official indication for use							

*Examples are cardiac catheterization, ablation therapy, colonoscopy without removal of large polyps, and uncomplicated laparoscopic procedures, such as cholecystectomy.

[†]Examples are major cardiac surgery, insertion of pacemakers or defibrillators (resulting from the risk for pocket hematoma), neurosurgery, large hernia surgery, and major cancer/urologic/vascular surgery.

Europace 2013

Chronologisches Vorgehen

- Letzte Einnahme erheben
- Nierenfunktion überprüfen
- Zeitfenster erheben und sich an den Empfehlungen orientieren

→ Spezifische Tests:

→ Dabigatran:

- Restwirkung vorhanden? Thrombinzeit
- Wieviel Restwirkung? Hemoclot Test (verdünnte Thrombinzeit für Dabigatran)

→ Xa-Hemmer:

- Restwirkung vorhanden? Anti X a Test für NMH
- Wieviel Restwirkung? Anti Xa auf Xa-Hemmer kalibriert

Zusammenfassung

- bei VKA:
 - Risiko bestimmen
 - NMH Dosierung wählen
 - Therapie umstellen
- bei DOAC
 - letzte Einnahme?
 - Nierenfunktion?
 - bei hohem Blutungsrisiko
 - Restwirkung? Thrombinzeit oder Anti X a
 - Wieviel Restwirkung? Spezialtest oder zuwarten



Danke für Eure Aufmerksamkeit

Priv. Doz. Dr. Thomas Gary
Klinische Abteilung für Angiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin Graz
thomas.gary@medunigraz.at