

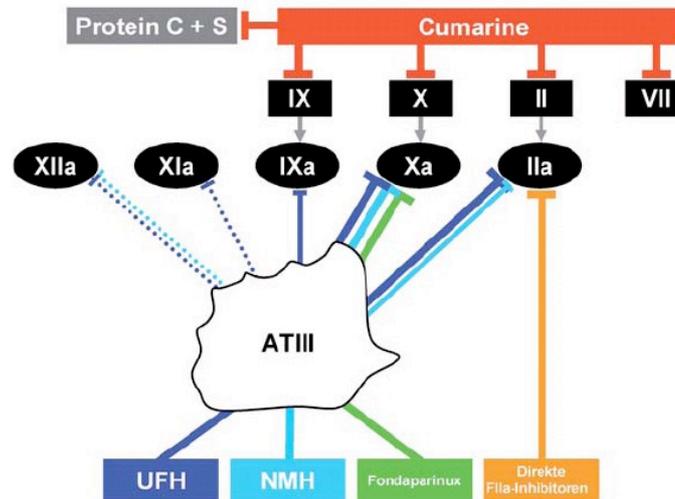
# Gerinnungshemmung für die Praxis

Assoz. Prof. Priv. Doz. Dr. Thomas Gary  
Angiologie Graz

## Überblick

- VKA
- Heparin
- Pentasaccharid
- NOAK
  
- VHFA
- VTE Prophylaxe
- VTE Therapie
- Therapiedauer nach VTE
- TFH nach Koronarinterventionen bei gleichzeitiger OAK
  
- Labor und DOAK
- OP und DOAK
- Blutung und DOAK

## Wirkungsweisen der Antikoagulantien



Stämfel SE, Herz 2008;33:4-12

## Etablierte Antikoagulantien

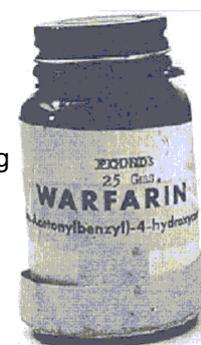
### Vitamin K Antagonisten (VKA)

#### 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



## VKA - Historie



1922: Süßkleeerkrankheit

1941: Dicumarol Auslöser der Süßkleeerkrankheit

1942: Antagonismus mit Vitamin K

1943: Nobelpreis für Vitamin K Forschung an Dam und Doisy

1944: Langzeitprophylaxe der Myokardinfarktes mit Dicumarol

1948: Verwendung als Rattengift



## Etablierte Antikoagulantien

### Heparine

#### Unfraktioniertes Heparin

Vorteil:

Gute Steuerbarkeit  
Völlige Neutralisierbarkeit

Nachteil:

Parenterale Gabe  
Laborkontrollen  
Gefahr von HIT II

#### Niedermolekulare Heparine

Vorteil:

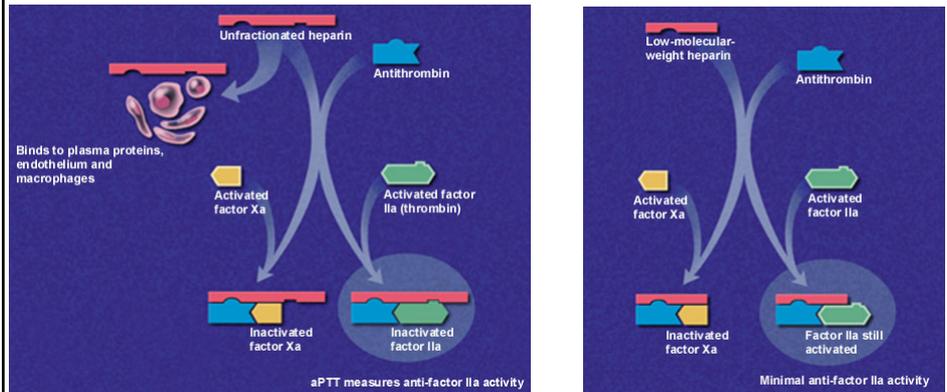
Keine Routine – Laborkontrollen  
Gute Bioverfügbarkeit

Nachteil:

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



## Die NMH-Therapie als Weiterentwicklung



AAFP 1999; 59: 375-78

## Fondaparinux

- Präparat: **Arixtra®**
- Synthetisches Pentasaccharid
- Kleine Größe → keine Komplexbildung mit Plättchenfaktor 4 → **keine HIT**
- Einmal täglich sc.
- Halbwertszeit: 17 Stunden
- Keine routinemäßigen Laborkontrollen zur Therapiesteuerung
- **Dosierung VTE Prophylaxe:**  
2.5 mg 1xtägl. sc.
- **Dosierung: VTE Therapie**  
<50 kg: 5mg 1xtägl. sc.  
50-100 kg: 7.5 mg 1xtägl. sc.  
>100 kg: 10 mg 1xtägl. sc.



## Wie gut sind wir mit der VKA Therapie?

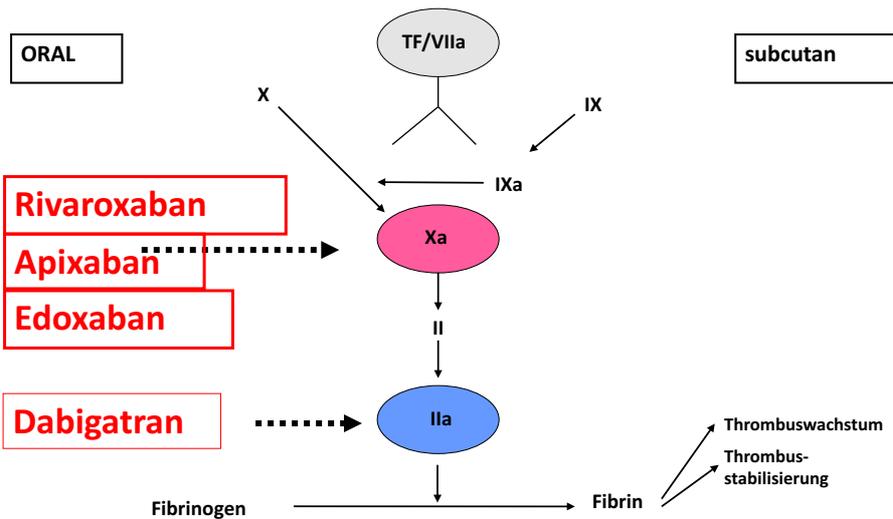
„Effect of Study Setting on Anticoagulation Control“  
 Van Walrasen C. Chest 2006;129:1155-66.

50208 Patienten

**2/3 im therapeutischen Bereich**

**= 1/3 nicht im therapeutischen Bereich**

## Wirkungsweise neuer Antikoagulantien

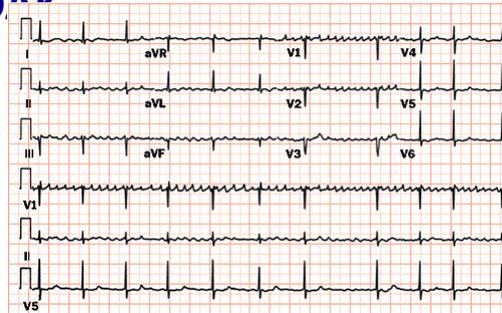


## Pharmakokinetik

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Zielgerinnungsfaktor	IIa	Xa	Xa	Xa
Anflutung in h	1.25-3	2-4	3-4	1-2
Renale Elimination	80%	33%	25%	50%

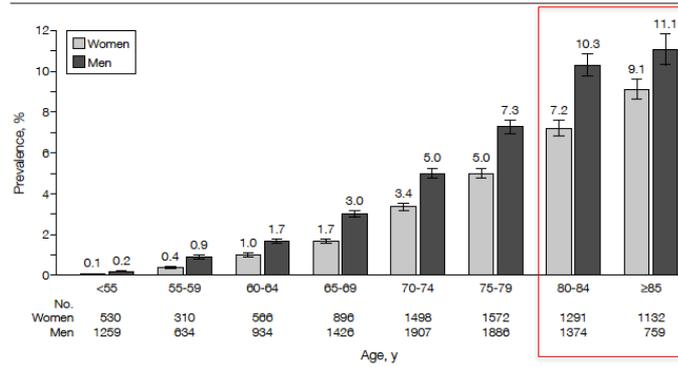
**Wo verwenden wir Antikoagulation?**

## 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

## CHADS<sub>2</sub> Score und Insultrisiko

CHADS <sub>2</sub> Acronym	Score	CHADS <sub>2</sub> Score	Adjusted Stroke Rate (%/Year)*
Congestive heart failure	1	0	1.9%
Hypertension	1	1	2.8%
Aged $\geq 75$ 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%

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

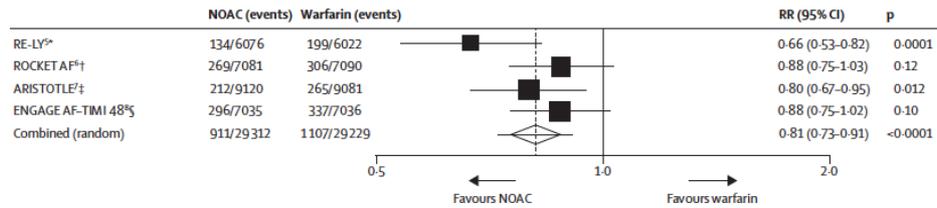
## CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc Score

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc Score <sup>3</sup> Risk Factor	Points
C—Congestive heart failure or left ventricular dysfunction	1
H—Hypertension	1
A <sub>2</sub> —Age $\geq 75$	2
D—Diabetes mellitus	1
S <sub>2</sub> —Stroke, transient ischemic attack, or thromboembolism	2
V—Vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral arterial disease, aortic plaque)	1
A—Age 65–74	1
Sc—Sex category: female	1

Zarraga and Kron, JAGS 2013; 61:143-50

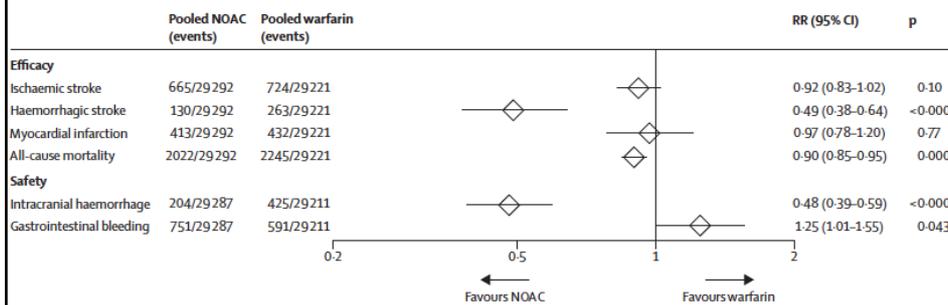
## Indikation VHFA – Metaanalysen liegen vor

### Endpunkt Stroke



Ruff et al., Lancet 2014

## Indikation VHFA – Metaanalysen liegen vor



Ruff et al., Lancet 2014

## VHFA - Insultprophylaxe mit NOAK im Überblick

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
<b>Handelsname</b>	Pradaxa	Xarelto	Eliquis	Lixiana
<b>Dosierung</b>	150 mg 1-0-1	20 mg 0-1-0	5 mg 1-0-1	60 mg 0-1-0
<b>KI bei Crea Cl</b>	<30 ml/min	<15 ml/min	<15 ml/min	<15 ml/min

## Wann Dosisreduktion bei VHFA?

### Pradaxa:

110 mg 1-0-1 bei Patienten >80a oder gleichzeitig Verapamil, sonst individuell (Nierenfunktion, Co-Medikation mit TFH etc.)

### Xarelto:

15 mg 0-1-0 bei Crea Cl unter 50 ml/min

### Apixaban:

2.5 mg 1-0-1 bei VHFA und mindestens 2 der folgenden Kriterien: Alter  $\geq 80a$ ; Körpergewicht  $\leq 60$  kg; Kreatinin  $\geq 1.5$  mg/dl

### Edoxaban:

bei Crea Cl 30-50 oder unter 60 kg KG Reduktion auf 30 mg 0-1-0

**Wo verwenden wir noch Hemmer des plasmatischen Gerinnungssystems?**

**VTE - Prophylaxe**

## VTE - Risikofaktoren

- Alter
- Tumor
- Trauma/Operation
- Schwangerschaft/Wochenbett
- stattgehabte VTE
- Reisen

## Prophylaxe Dosierungen der NMH Präparate

Handelsname	Substanzname	Dosierung
Clivarin®	Reviparin	s.c. 1 x 0,25–0,6ml / d
Fragmin®	Dalteparin	s.c.1 x 2.500–5.000 IE / d
Fraxiparin®	Nadroparin	s.c. 1 x 0,3ml / d
Ivor®	Bemiparin	s.c. 1 x 2500 IE / d
Lovenox®	Enoxaparin	s.c. 1 x 20–40mg / d
Sandoparin®	Certoparin	s.c.1 x 3.000 IE / d

- Keine relevanten klinischen Unterschiede in der Praxis unter den Heparinen
- Fragmin und Lovenox mit größter Studienerfahrung

## Innere Medizin / Neurologie I

- Stationäre Patienten mit **akuten internistischen Erkrankungen und Bettlägerigkeit sollen eine medikamentöse VTE Prophylaxe** erhalten. Die medikamentöse Prophylaxe soll vorzugsweise mit NMH in Hochrisikoprophylaxe-Dosierung erfolgen.
- Die medikamentöse Prophylaxe sollte in der Regel für **6 bis 14 Tage** durchgeführt werden.
- Wegen **Tumorerkrankungen** stationär behandelte Patienten sollen eine **medikamentöse VTE-Prophylaxe** erhalten.

**Heparine!!!!!!!**

## Innere Medizin / Neurologie II

- Patienten mit **akutem ischämischem Schlaganfall und paretischem Bein** haben ein hohes VTE Risiko und sollen eine **medikamentöse Prophylaxe** erhalten.
- Die **medikamentöse Prophylaxe sollte in Abhängigkeit von der Geschwindigkeit der Mobilisierung 6 bis 14 Tage** durchgeführt werden. Patienten mit akutem **hämorrhagischem Schlaganfall** und Parese im Bein sollten eine medikamentöse **VTE-Prophylaxe erhalten sobald kein akutes Blutungsrisiko mehr besteht**.
- Bei **Kontraindikationen gegen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe** sollte unter Beachtung der Kontraindikationen eine **physikalische VTE-Prophylaxe** eingesetzt werden.

**Heparine!!!!!!!**

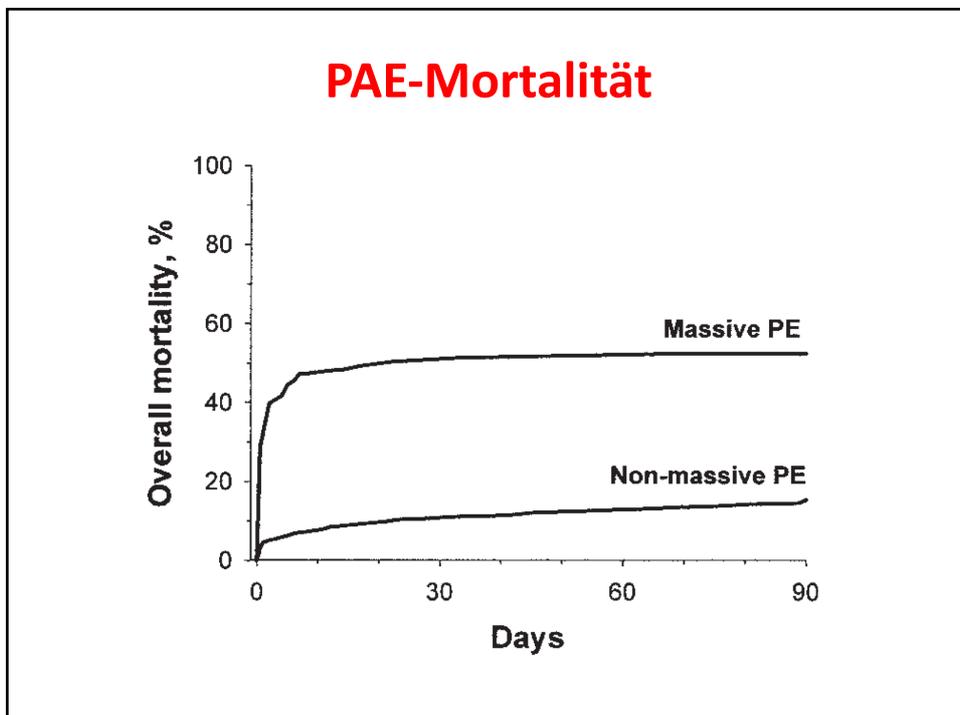
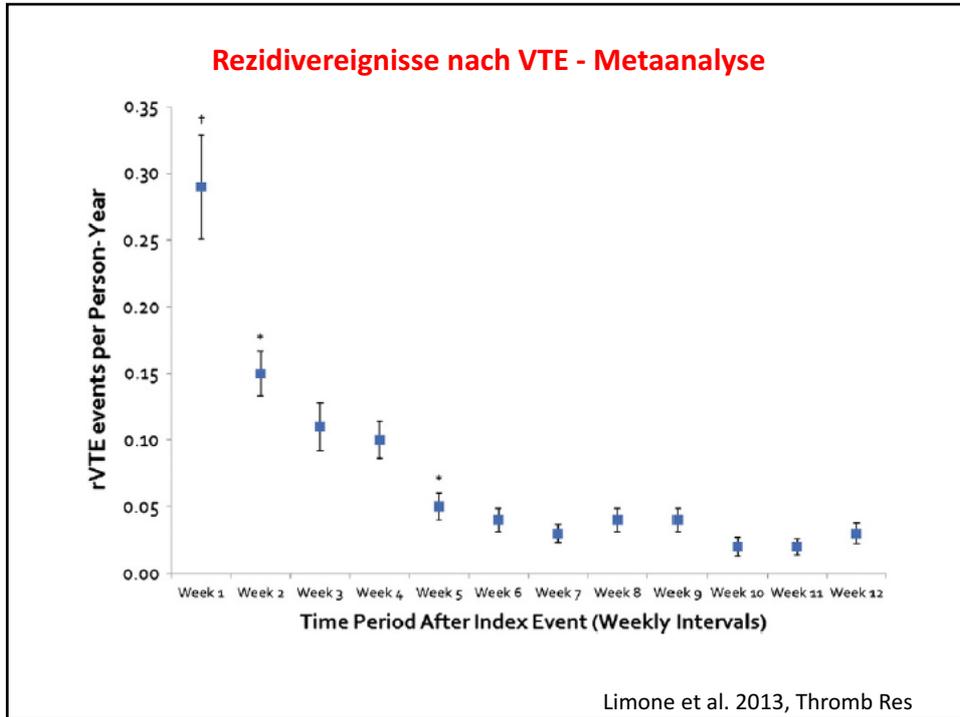
## Schwangerschaft

→ Das **VTE Risiko ist in der gesamten Schwangerschaft erhöht** und steigt **postpartal** nochmals für ca. **6 Wochen** an. Dieser Anstieg kann durch den Geburtsmodus (zB Sectio) nochmals erhöht werden.

→ Trotz dieses VTE Risikoanstiegs ist die **Schwangerschaft per se keine Indikation** für eine medikamentöse Thromboseprophylaxe. Sollten jedoch **zusätzliche VTE Risikofaktoren** vorliegen (zB stattgehabte venöse Thrombose, hereditäre Thrombophilie, Infektion, fieberhaftes Zustandsbild, eingeschränkte Mobilität) sollte zusätzlich zur **physikalischen Thromboseprophylaxe** eine **NMH Prophylaxe** für die **Dauer des erhöhten Risikos (bzw. bis 6 Wochen postpartal)** durchgeführt werden.

**Heparine!!!!!!!**

## Therapie der VTE





## Wann Dosisreduktion (VTE)?

### Pradaxa:

110 mg 1-0-1 bei Patienten >80a oder gleichzeitig Verapamil, sonst individuell (Nierenfunktion, Co-Medikation mit TFH etc.)

### Xarelto:

15 mg 1-0-1 für 3 Wochen; danach 15 mg 0-1-0 nur bei hohem Blutungsrisiko

### Apixaban:

bei VTE-Indikation keine Dosisadaption

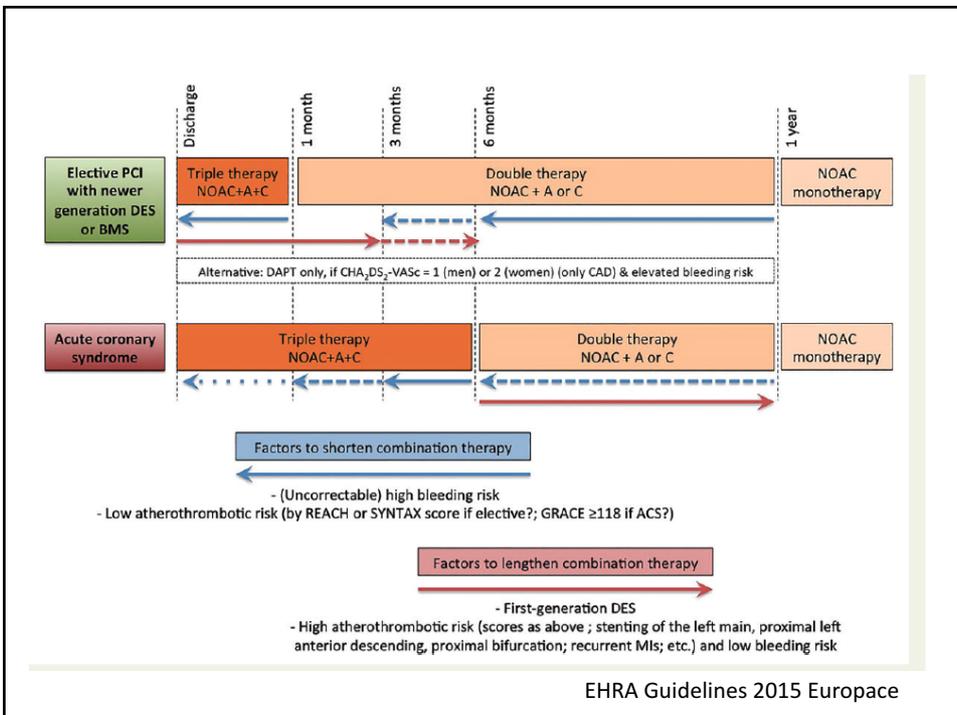
### Edoxaban:

bei Crea CI 30-50 oder unter 60 kg KG Reduktion auf 30 mg 0-1-0 bereits vorgegeben

## Dauer der Antikoagulation

Indikation	Dauer
<b>Erstereignis</b>	
Transienter RF	3 Monate
Spontan distal (US)	3 Monate
Spontan proximal	> 3 Monate; langfristig (geringes Blutungsrisiko)
<b>Aktive Tumorerkrankung</b>	
NMH	3-6 Monate, danach je nach Tu-Aktivität
<b>Rezidivereignis</b>	
Prox. TVT und spontan	langfristig

**VHFA + Koronarintervention =  
Tripletherapie  
(ASS+Clopidogrel+OAK) mit  
DOAK??**



## Labor und NOAK

*Fragen, die durch Tests beantwortet werden können:*

- Nimmt der Patient das NOAK ein?
- Gibt es eine Restwirkung vor einem Eingriff?

test		direct oral anticoagulant		
		dabigatran	rivaroxaban	apixaban
global coagulation assay	prothrombin time / INR	insensitive	dose dependent increase, variable sensitivity	dose dependent increase, dose dependent
	activated partial thromboplastin time	<b>Thrombinzeit</b>	dose dependent (low sensitivity)	<b>Anti X a Test</b>
	activated clotting time	variable sensitivity	weak 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	sensitive quantification of plasma level	NA	NA

## Perioperatives Vorgehen bei DOACs

	Dabigatran		Apixaban–edoxaban–rivaroxaban	
	Low risk	High risk	Low risk	High risk
No important bleeding risk and/or adequate local haemostasis possible: perform at trough level (i.e. $\geq 12$ or 24 h after last intake)				
CrCl $\geq 80$ mL/min	$\geq 24$ h	$\geq 48$ h	$\geq 24$ h	$\geq 48$ h
CrCl 50–80 mL/min	<b><math>\geq 36</math> h</b>	<b><math>\geq 72</math> h</b>	$\geq 24$ h	$\geq 48$ h
CrCl 30–50 mL/min <sup>a</sup>	<b><math>\geq 48</math> h</b>	<b><math>\geq 96</math> h</b>	$\geq 24$ h	$\geq 48$ h
CrCl 15–30 mL/min <sup>a</sup>	Not indicated	Not indicated	<b><math>\geq 36</math> h</b>	<b><math>\geq 48</math> h</b>
CrCl < 15 mL/min	No official indication for use			
There is no need for bridging with LMWH/UFH				

Bold values deviate from the common stopping rule of  $\geq 24$  h low risk,  $\geq 48$  h high risk.  
 Low risk with a low frequency of bleeding and/or minor impact of a bleeding; high risk with a high frequency of bleeding and/or important clinical impact. See also Table 11.  
 CrCl, creatinine clearance.

<sup>a</sup>Examples are cardiac catheterization, ablation therapy, colonoscopy without removal of large polyps, and uncomplicated laparoscopic procedures, such as cholecystectomy.

<sup>†</sup>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.

