

Gerinnungshemmung für die Praxis

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

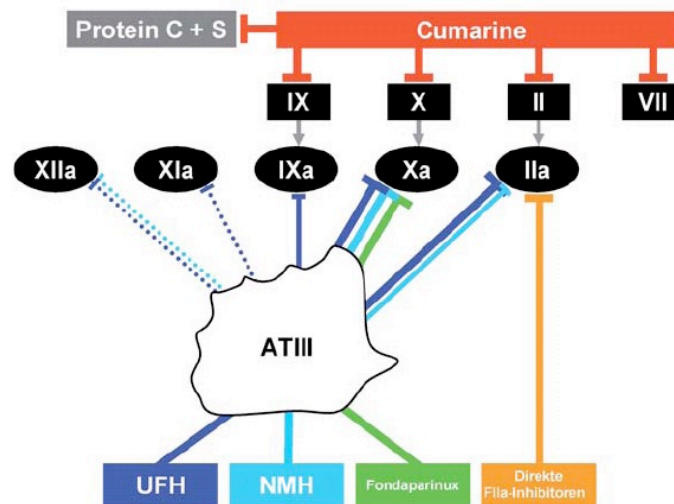
Überblick

- 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



Stämmfii SE Herz 2008:33:4-12

Etablierte Antikoagulantien

Vitamin K Antagonisten (VKA)

Vorteil

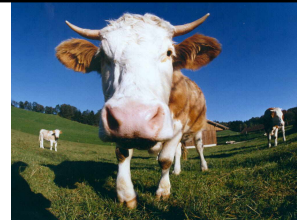
- viel Erfahrung
- Orale Einnahme – für den Patienten wenig belastend
- Billig

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:

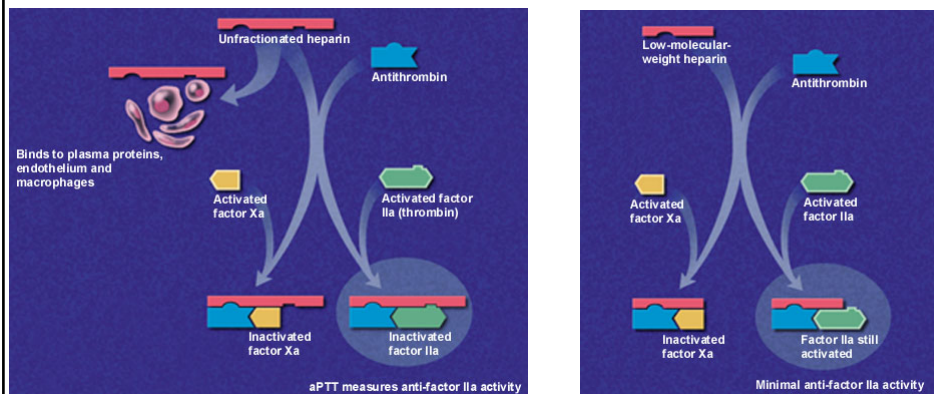
- Keine Routine – Laborkontrollen
- Gute Bioverfügbarkeit

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?

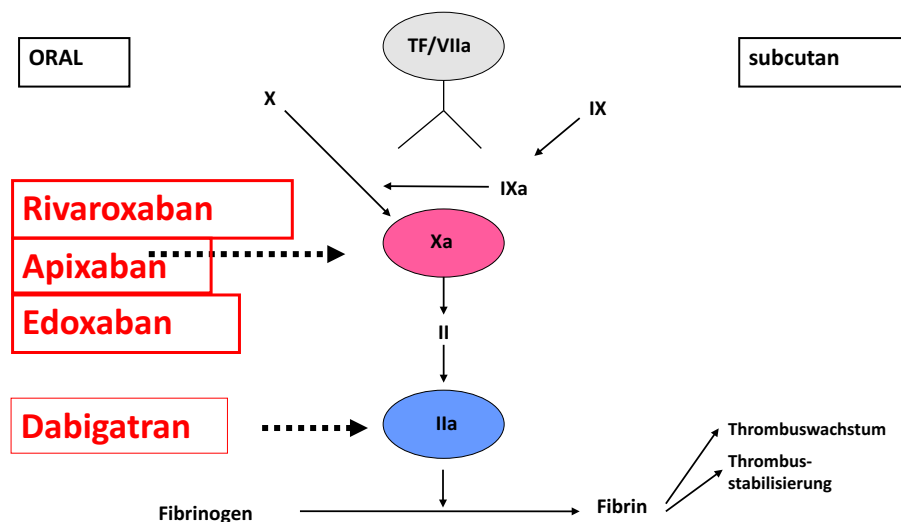
„Effect of Study Setting on Anticoagulation Control“
Van Walrasen C. Chest 2006;129:1155-66.

50208 Patienten

2/3 im therapeutischen Bereich

= 1/3 nicht im therapeutischen Bereich

Wirkungsweise neuer Antikoagulantien

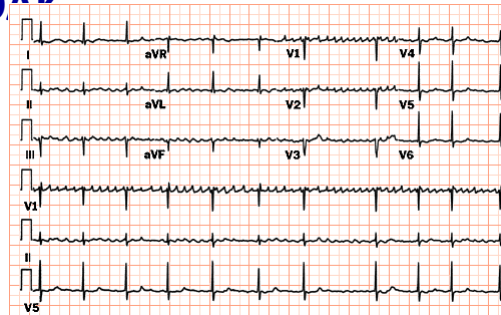


Pharmakokinetik

	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%

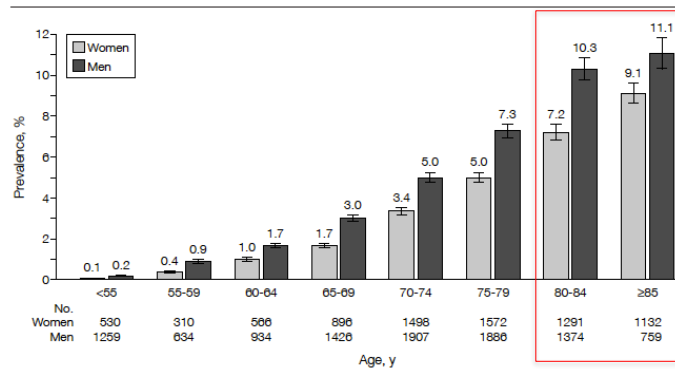
Wo verwenden wir Antikoagulation?

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

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%

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

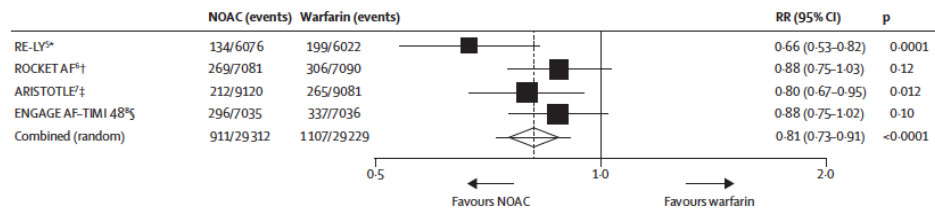
CHA₂DS₂VASc Score

CHA ₂ DS ₂ -VASc Score ³ Risk Factor	Points
C—Congestive heart failure or left ventricular dysfunction	1
H—Hypertension	1
A ₂ —Age ≥ 75	2
D—Diabetes mellitus	1
S ₂ —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

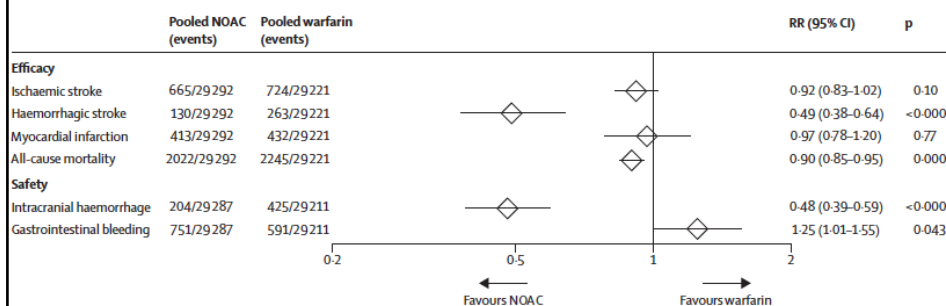
Indikation VHFA – Metaanalysen liegen vor

Endpunkt Stroke



Ruff et al., Lancet 2014

Indikation VHFA – Metaanalysen liegen vor



Ruff et al., Lancet 2014

Ergebnisse: Schlaganfall und systemische Embolie, sowie ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfall

	Event Rate per 100 person-year			Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Apixaban vs Warfarin					
	n=7695	n=7695			
S/SE	1.33	1.66		0.67 (0.46–0.98)	0.04
Ischemic	1.03	1.05		0.83 (0.53–1.29)	0.40
Hemorrhagic	0.19	0.46		0.35 (0.14–0.88)	0.03
Dabigatran vs Warfarin					
	n=14 307	n=14 307			
S/SE	1.18	1.22		0.98 (0.76–1.26)	0.88
Ischemic	0.92	0.88		1.06 (0.79–1.42)	0.70
Hemorrhagic	0.16	0.29		0.56 (0.30–1.04)	0.07
Rivaroxaban vs Warfarin					
	n=16 175	n=16 175			
S/SE	1.26	1.29		0.93 (0.72–1.19)	0.56
Ischemic	0.95	0.88		1.01 (0.75–1.36)	0.95
Hemorrhagic	0.21	0.32		0.61 (0.35–1.07)	0.08
			Favor NOAC 1.0 Favor Warfarin		

Yao et al. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003725.

Ergebnisse: Schwere Blutungen, sowie intrakranielle und gastrointestinale Blutungen

	Event Rate per 100 person-year			Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Apixaban vs Warfarin					
	n=7695	n=7695			
Major Bleeding	2.33	4.46		0.45 (0.34–0.59)	<0.001
Intracranial	0.29	1.06		0.24 (0.12–0.50)	<0.001
Gastrointestinal	1.78	3.04		0.51 (0.37–0.70)	<0.001
Dabigatran vs Warfarin					
	n=14 307	n=14 307			
Major Bleeding	2.37	3.03		0.79 (0.67–0.94)	<0.01
Intracranial	0.28	0.79		0.36 (0.23–0.56)	<0.001
Gastrointestinal	1.97	1.95		1.03 (0.84–1.26)	0.78
Rivaroxaban vs Warfarin					
	n=16 175	n=16 175			
Major Bleeding	4.04	3.64		1.04 (0.90–1.20)	0.60
Intracranial	0.44	0.79		0.51 (0.35–0.75)	<0.001
Gastrointestinal	3.26	2.53		1.21 (1.02–1.43)	0.03
			Favor NOAC 1.0 Favor Warfarin		

Yao et al. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003725.

VHFA - Insultprophylaxe mit NOAK im Überblick

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Handelsname	Pradaxa	Xarelto	Eliquis	Lixiana
Dosierung	150 mg 1-0-1	20 mg 0-1-0	5 mg 1-0-1	60 mg 0-1-0
KI bei Crea Cl	<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 ≥ 80 a; Körpergewicht ≤ 60 kg; Kreatinin ≥ 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!!!!!!!

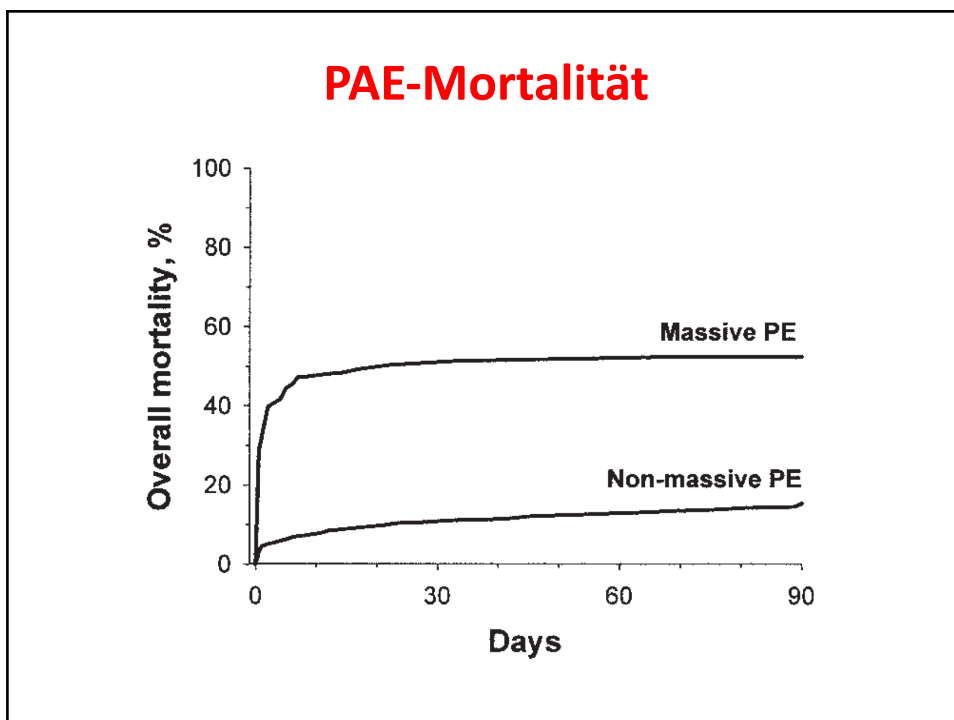
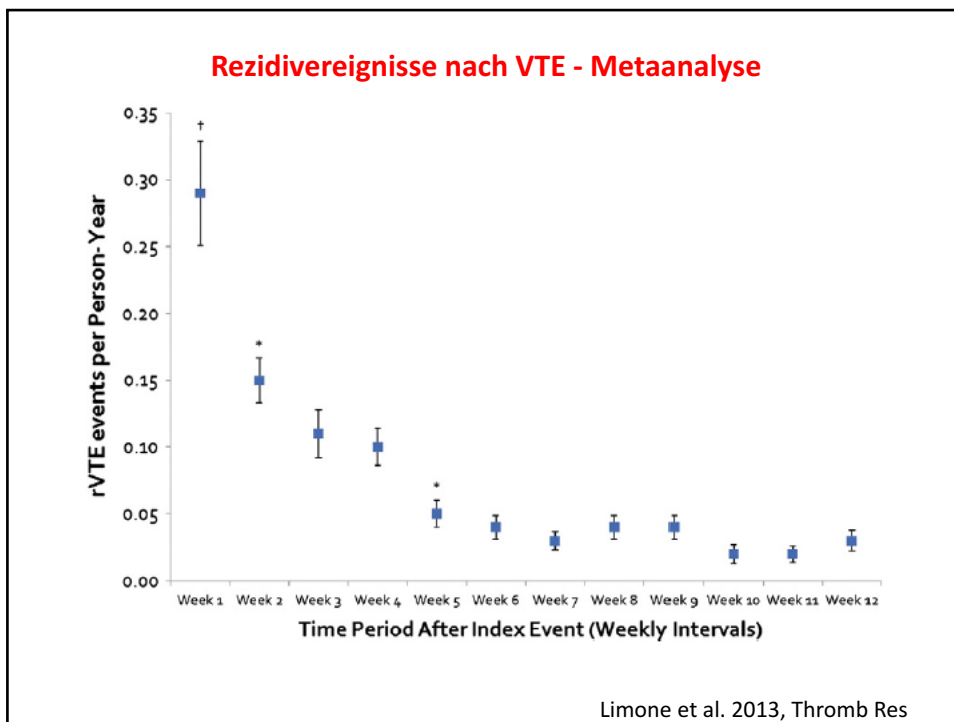
Schwangerschaft

→ 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.

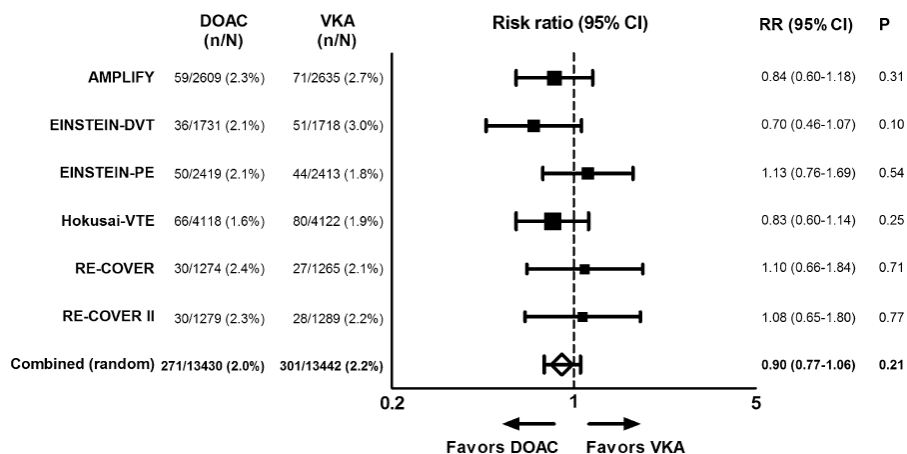
→ Trotz dieses VTE Risikoanstiegs ist die **Schwangerschaft per se keine Indikation** für eine medikamentöse Thromboseprophylaxe. Sollten jedoch **zusätzliche VTE Risikofaktoren** vorliegen (zB stattgehabte venöse Thrombose, hereditäre Thrombophilie, Infektion, fieberhaftes Zustandsbild, eingeschränkte 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



Rezidiv VTE – Alle VTE-Studien zusammengefasst



Van Es et al. 2014, Blood

VTE Therapie mit DOAK im Überblick

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Handelsname	Pradaxa	Xarelto	Eliquis	Lixiane
VTE Therapiedosis	150 mg 1-0-1	15 mg 1-0-1 für 3 Wochen, dann 20 mg 0-1-0	10 mg 1-0-1 für 7 Tage, dann 5 mg 1-0-1 für 6 Monate, dann 2.5 mg 1-0-1	60 mg 0-1-0 30 mg 0-1-0 bei Crea Cl 30- 50 oder unter 60 kg KG
Heparinstart	Ja	Nein	Nein	Ja



zuerst mind.
5 Tage
NMH!!

zuerst mind.
5 Tage
NMH!!

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

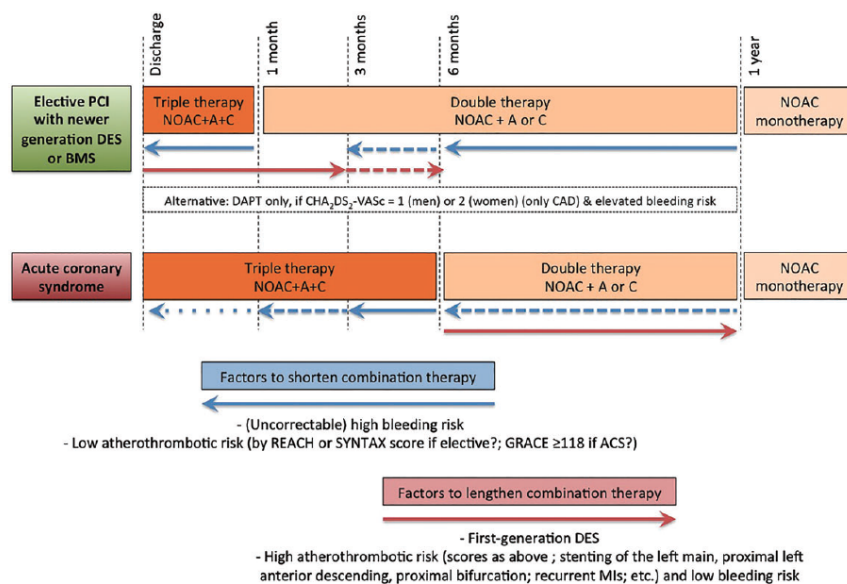
Edoxaban:

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

Dauer der Antikoagulation

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

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



EHRA Guidelines 2015 Europace

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, variable sensitivity
	activated partial thromboplastin time	sensitivity	dose dependent (low sensitivity)	dose dependent (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

Perioperatives Vorgehen bei DOACs

	Dabigatran		Apixaban–edoxaban–rivaroxaban	
	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl ≥ 80 mL/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 50–80 mL/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 30–50 mL/min ^a	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 15–30 mL/min ^a	Not indicated	Not indicated	≥ 36 h	≥ 48 h
CrCl < 15 mL/min	No official indication for use			

Bold values deviate from the common stopping rule of ≥ 24 h low risk, ≥ 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.

^aExamples 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 2015

