

# KLINIKUM KARLSBURG

## HERZ- UND DIABETESZENTRUM

### SOP „Orale Antikoagulation (OAK)“

gültig ab 01.03.2016



## Grundsätzliches

Die orale Antikoagulation (OAK) ist durch die Verfügbarkeit des Thrombininhibitors Dabigatran und der Faktor 10 Inhibitoren Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban sehr komplex geworden. Durch den raschen Wirkungseintritt und die beworbene fehlende Notwendigkeit eines Medikamenten-Monitorings sehen Patienten und Ärzte in den neuen Substanzen offensichtlich einen großer Fortschritt gegenüber Falithrom, einer Substanz, die ursprünglich als Rattengift vermarktet wurde. Mittlerweile gibt es neben dem Thromboinhibitor Dabigatran noch 3 verschiedene Faktor 10 Inhibitoren, die sich in Ihrer Pharmakokinetik und den Medikamenteninteraktionen erheblich unterscheiden. Weiterhin gibt es bei den neuen bzw. nicht-Vitamin K abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAK) noch sehr viele offene Fragen bei ihrem Einsatz in Kombination mit Thrombozytenaggregationshemmern. Bei der Neueinstellung auf eine orale Antikoagulation bei nicht-valvulären Vorhofflimmern bevorzugen wir mittlerweile die NOAK's gegenüber Falithrom, falls keine Kontraindikationen dagegen sprechen. Gut eingestellte Falithrom-Patienten belassen wir auf Falithrom.

Weiterhin sind die NOAK's nur bei nicht-valvulären Vorhofflimmern, Lungenembolie und Beinvenenthrombose zugelassen. Nach künstlichen Herzklappenersatz, mechanischen Herzunterstützungssysteme (LVAD) sowie valvulären Vorhofflimmern ist weiterhin Falithrom das Mittel der Wahl. Eine orale Antikoagulation mit Falithrom kann durch eine engmaschige INR Selbstmessung optimiert werden. Die Schwankungen des INR bei VHF sollen zwischen Werten von 2.0 – 3.0 liegen (Zielwert: 2.5). Die Messung des Quickwertes ist mittlerweile obsolet. können durch eine heute übliche Beschränkung auf einen Zielwert von 2.5 minimiert werden.

**Merke: Der Schreibstift des ein Medikament verordnenden Arztes ist genauso spitz wie das Skalpell des Chirurgen.**

## CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – Score (Thromboembolierisiko)

Die Indikation zur oralen Antikoagulation wird heute in den aktuellen Leitlinien sehr weit gestellt. **Ab einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score > 2 wird eine orale Antikoagulation (OAK) empfohlen.**

Bei einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score  $\geq 1$  sollte eine orale Antikoagulation (OAK) erwogen werden. Ausnahme sind Frauen unter 65 Jahren, die sonst keine Risikofaktoren haben! Hier ist weder ASS noch eine Antikoagulation indiziert

	Klinischer Befund	Punkte
Congestive Heart Failure	Herzinsuffizienz bzw. LV Dysfunktion (EF $\leq$ 40%)	1
Hypertension	Hochdruck	1
Age	Alter $\geq$ 75 Jahre	2
Diabetes	Diabetes mellitus	1
Stroke or TIA	Schlaganfall, TIA, Embolie	2
Vascular Disease	KHK, pAVK, Aortenplaque, Carotiserkrankung	1
Age	65-74 Jahre	1
Sex category	Weiblich	1

- **Niedriges Thromboembolierisiko: 1-2 (exkl. Stroke/TIA)**
- **Mittleres Thromboembolierisiko: 3-4 (exkl. Stroke/TIA)**
- **Hohes Thromboembolierisiko: > 5**

## HAS-BLED-Score (Blutungsrisiko)

## SOP ORALE ANTIKOAGULATION

Das Blutungsrisiko unter einer OAK beschreibt der HAS-BLED-Score. **Ab einem HAS-BLED Score  $\geq 3$  besteht ein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko.** Eine OAK muss unter einer strengen Abwägung des Nutzens und des Risikos indiziert werden! Allerdings entbindet uns ein hoher HAS-BLED-Score nicht von der Notwendigkeit einer Thromboembolieprophylaxe z.B. mit Vorhofohr-Occluder.

	Klinischer Befund	Punkte
<b>H</b>	Hochdruck (>160 mmHg systolisch trotz intensiver therapeutischer Bemühungen.	1
<b>A</b>	Schwere abnorme Nieren- (Krea >200) und Leberfunktionsstörung (Bili 2fach bzw. ASAT/ALAT/AP 3 fach erhöht: je 1 Punkt	1 oder 2
<b>S</b>	Schlaganfall/TIA in der Vorgeschichte	1
<b>B</b>	Stattgehabte Blutung oder Blutungsneigung	1
<b>L</b>	Labile INR-Werte (<60% im Zielbereich)	1
<b>E</b>	Elderly (Alter $\geq 65$ Jahre	1
<b>D</b>	Medikamentennotwendigkeit (z.B. NSAR)oder Drogenabusus, z.B. Alkoholismus (je 1 Punkt)	1 oder 2
		<b>Maximal 9 Punkte</b>

## I. Die neuen bzw. nicht-Vitamin K abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAK's)

Thrombin-Inhibitor Dabigatran (Pradaxa®) und die

Faktor 10 Antagonisten:

- Rivaroxaban (Xarelto®)
- Apixaban (Eliquis®)
- Edoxaban (Lixiana®)



Der Vorteil von NOAK's liegt darin, dass diese schnell steuerbar sind und keine Notwendigkeit einer regelmäßigen INR-Bestimmung besteht!

Das Risiko, eine Hirnblutung zu erleiden ist mit diesen Substanzen signifikant geringer als unter Vitamin-K-Antagonisten. Dies dürfte daran liegen, dass diese den Faktor 7 nicht beeinflussen. Allerdings sind gastrointestinale Blutungen unter einer NOAK Behandlung häufiger.

Nur für den Thrombininhibitor Dabigatran (Pradaxa) gibt es seit kurzem ein Antidot **Praxbind**<sup>®</sup>. Dies ist auf der Intensivstation unserer Klinik vorrätig. Für Faktor 10 Antagonisten gibt es derzeit noch kein zugelassenes Antidot.

Bei Unfällen und nicht planbaren Notoperationen kann es zu schwer beherrschbaren Blutungen kommen.

Vorgesehene elektive Eingriffe mit einem erhöhten Blutungsrisiko erfordern eine zeitlich ausreichende Distanz zur letzten Einnahme.

Weiterhin gibt es bisher nur wenige Erfahrungen mit der Kombination mit Thrombozyten-Aggregationshemmern!

### **Merke:**

Die Zulassung beschränkt sich bisher auf

- das „nicht-valvuläre Vorhofflimmern,
- Beinvenenthrombose und
- Lungenembolie.

NOAK's sind **nicht** zugelassen

- zur Antikoagulation nach künstlichen Herzklappenersatz
- bei valvulären Vorhofflimmern sowie
- bei mechanischen Herzunterstützungssystemen (z.B. LVAD).
- Auch schließen wir uns den ESC Empfehlungen an, die generell vom NOAK-Einsatz bei Kreatinin-Clearance < 30 ml/Min. abraten

## Dabigatran (Pradaxa®)

**Ziel: Hemmung Faktor IIa (Thrombin)**

**Dosierung:**

- 2 mal 150 mg/Tag
- 2 mal 110 mg/Tag ( bei Pat > 75 Jahre oder Niereninsuffizienz mit Kreatinin-Clearance von 30-50ml/Min.(siehe unten)

**Halbwertszeit:** 12 – 14 Stunden

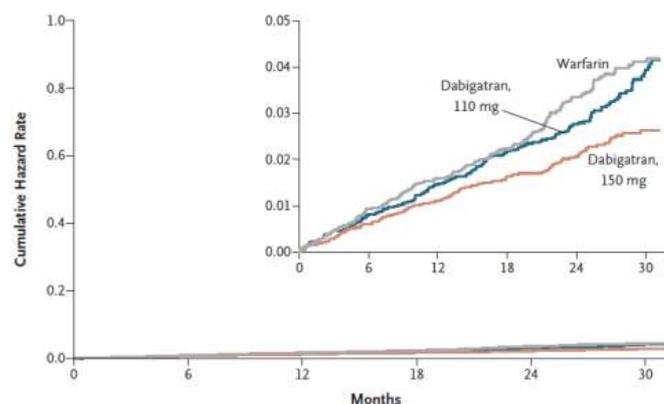
**Wirkbeginn:** nach 0,5 – 2 Stunden

**Elimination:**

Pradaxa wird zu 80% renal ausgeschieden. Deshalb muss bei Niereninsuffizienz eine Dosisanpassung erfolgen und vor Beginn sowie unter der Therapie der Kreatinin-Wert und die Kreatinin-Clearance bestimmt werden.

**Antidot:** Idarucizumab (**Praxbind®**) ist ein humanisiertes Antikörperfragment, welches mit hoher Affinität und sehr schnell an Dabigatran und seine Metabolite bindet und damit die Dabigatran-Bindung von Thrombin verhindert. Dieser Wirkmechanismus ist hochspezifisch gegen Dabigatran. Die Substanz ist auf der Intensivstation unserer Klinik vorrätig.

## RE-LY Studie: Primärer Endpunkt (Schlaganfall, systemische Embolie)



No. at Risk	0	6	12	18	24	30
Warfarin	6022	5862	5718	4593	2890	1322
Dabigatran, 110 mg	6015	5862	5710	4593	2945	1385
Dabigatran, 150 mg	6076	5939	5779	4682	3044	1429

**Figure 1.** Cumulative Hazard Rates for the Primary Outcome of Stroke or Systemic Embolism, According to Treatment Group. N Engl J Med 2009;361:1139-51.

## Rivaroxaban (Xarelto®)

**Ziel: Hemmung Faktor 10**

**Dosierung:**

- 1 mal 20 mg/Tag
- 1 mal 15 mg/Tag (Pat. bei mit Niereninsuffizienz bei Kreatinin Clearance von 30-50 ml/Min (siehe unten))

**Halbwertszeit:**

5 – 13 Stunden (5-9h bei „jüngeren“ und 11-13h bei „älteren“ Patienten)

**Wirkbeginn:** nach 0,5 – 2 Stunden

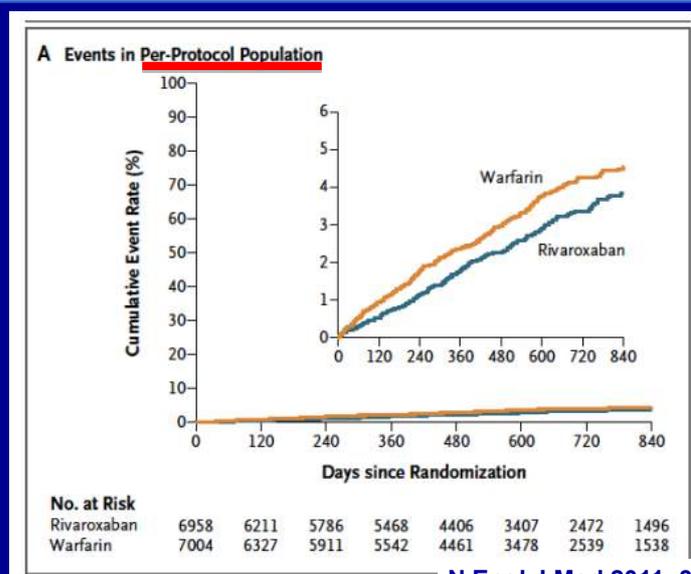
**Elimination:**

1/3 direkte renale Extraktion

2/3 hepatisch via CYP 450 Enzyme

Rivaroxaban (15 als auch 20 mg) muss gemeinsam mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Ansonsten kann die Bioverfügbarkeit (Bioverfügbarkeit nur 60% im Nüchternzustand auf Grund eingeschränkter Resorption) kritisch unterschritten werden und es besteht die Gefahr von Embolien!

## ROCKET AF: Primärer Endpunkt (Schlaganfall, systemische Embolie)



## Apixaban (Eliquis®)

**Ziel: Hemmung Faktor 10**

**Dosierung:**

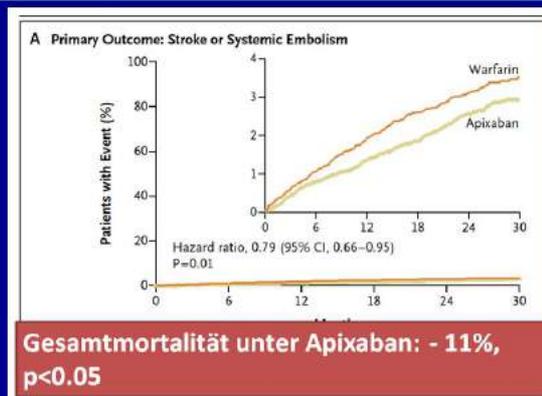
- 2 mal 5 mg/Tag
- 2 mal 2,5 mg/Tag wenn zwei von drei folgender Kriterien erfüllt sind:
  - Alter > 80 Jahre
  - Kreatinin-Spiegel > 133µmol/l,
  - Körpergewicht ≤ 60 kg

**Halbwertszeit: 8 – 15 Stunden**

**Wirkbeginn: 1-3 Stunden**

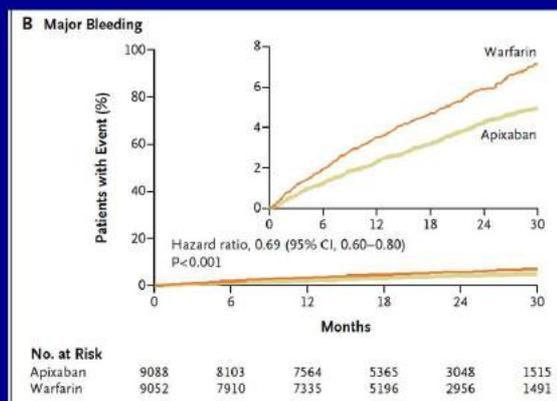
**Elimination: 40% renale Elimination/15% via CYP 450 Enzyme**

### ARISTOTLE Studie: Primärer Endpunkt (Schlaganfall, systemische Embolie)



N Engl J Med 2011; 365: 981-992

### ARISTOTLE - Studie: Blutungen



N Engl J Med 2011; 365: 981-992

## Edoxaban (Lixiana®)

**Ziel: Hemmung Faktor 10**

**Dosierung:**

- 1 mal 60 mg/Tag,
- 1 mal 30 mg/Tag

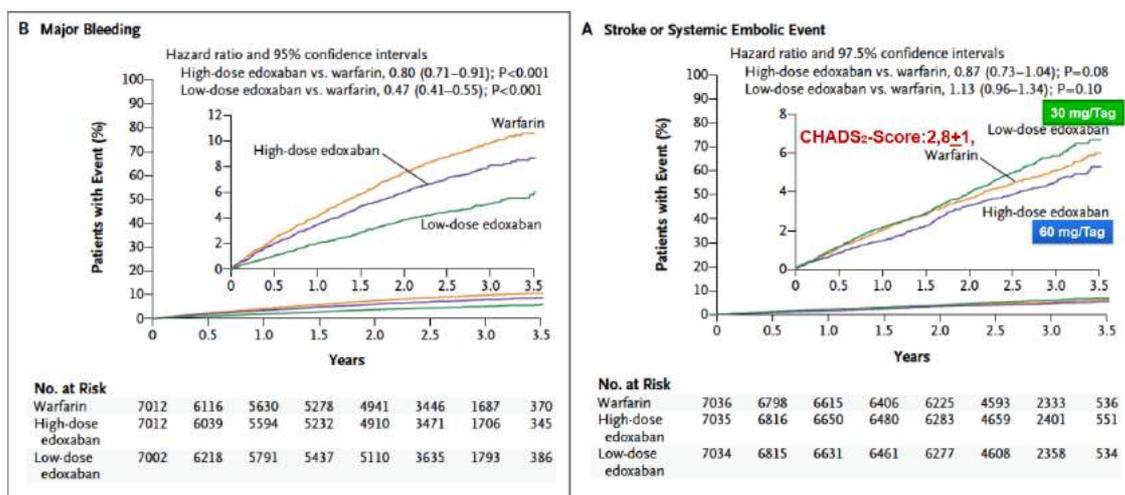
**Dosisreduktion:** 1 mal 30 mg/Tag, wenn bei den behandelten Patienten einer oder mehrere der folgenden **klinischen Faktoren** vorliegen:

- Mäßig oder stark eingeschränkte Nierenfunktion [Kreatinin-Clearance (CrCL) 30 - 50 ml/min]
- Geringes Körpergewicht ≤ 60 kg
- Gleichzeitige Anwendung der folgenden P-Glykoprotein (P-gp)-Inhibitoren: Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol

**Halbwertszeit:** 10 – 14 Stunden  
**Wirkbeginn:** nach 1 – 2 Stunden

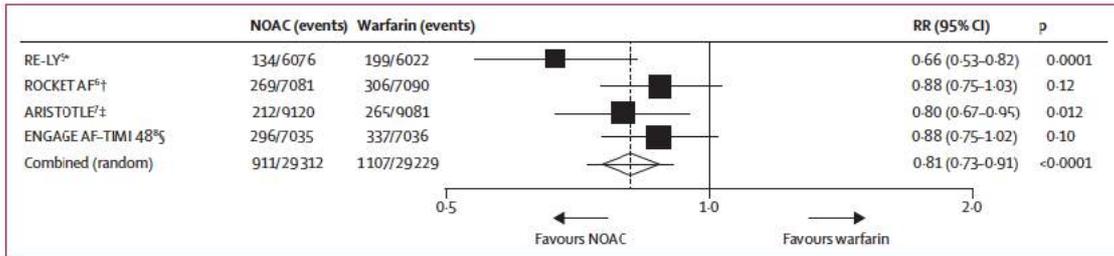
**Elimination:** renale Elimination 50%, ansonsten nicht-renal hepatisch über CYP Metabolismus

Deshalb muss bei Niereninsuffizienz eine Dosisanpassung erfolgen und vor Beginn und unter der Therapie der Kreatinin-Wert und die Kreatinin-Clearance bestimmt werden.

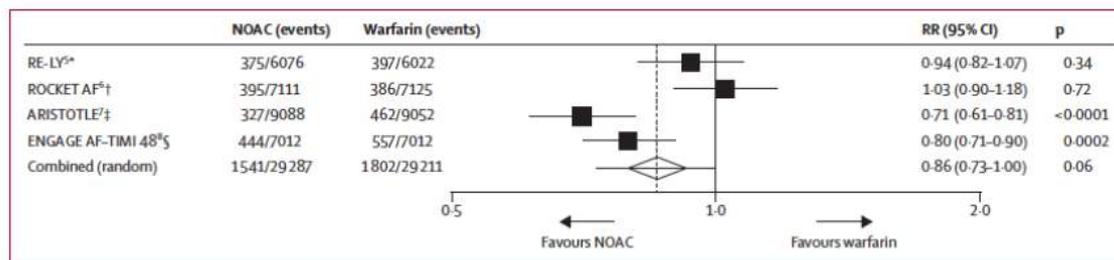


# Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials

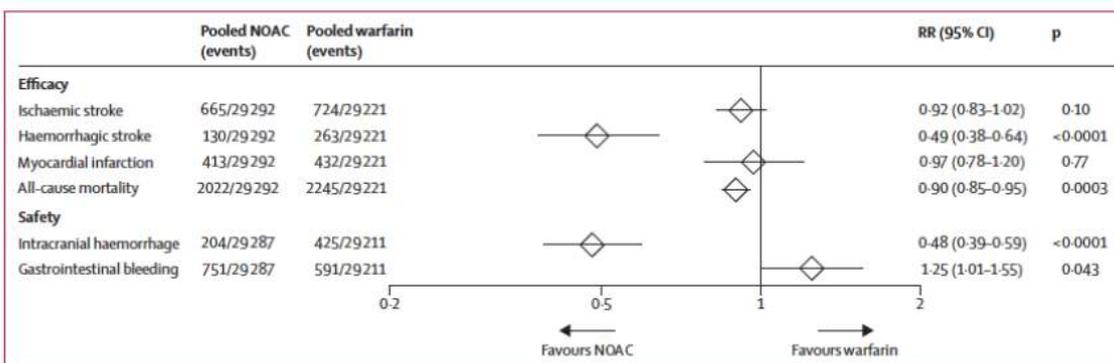
Christian T Ruff, Robert P Giugliano, Eugene Braunwald, Elaine B Hoffman, Naveen Deenadayalu, Michael D Ezekowitz, A John Camm, Jeffrey Weitz, Basil S Lewis, Alexander Parkhomenko, Takeshi Yamashita, Elliott M Antman



**Figure 1: Stroke or systemic embolic events**  
Data are n/N, unless otherwise indicated. Heterogeneity:  $I^2=47\%$ ;  $p=0.13$ . NOAC=new oral anticoagulant. RR=risk ratio. \*Dabigatran 150 mg twice daily. †Rivaroxaban 20 mg once daily. ‡Apixaban 5 mg twice daily. §Edoxaban 60 mg once daily.



**Figure 3: Major bleeding**  
Data are n/N, unless otherwise indicated. Heterogeneity:  $I^2=83\%$ ;  $p=0.001$ . NOAC=new oral anticoagulant. RR=risk ratio. \*Dabigatran 150 mg twice daily. †Rivaroxaban 20 mg once daily. ‡Apixaban 5 mg twice daily. §Edoxaban 60 mg once daily.



**Figure 2: Secondary efficacy and safety outcomes**  
Data are n/N, unless otherwise indicated. Heterogeneity: ischaemic stroke  $I^2=32\%$ ,  $p=0.22$ ; haemorrhagic stroke  $I^2=34\%$ ,  $p=0.21$ ; myocardial infarction  $I^2=48\%$ ,  $p=0.13$ ; all-cause mortality  $I^2=0\%$ ,  $p=0.81$ ; intracranial haemorrhage  $I^2=32\%$ ,  $p=0.22$ ; gastrointestinal bleeding  $I^2=74\%$ ,  $p=0.009$ . NOAC=new oral anticoagulant. RR=risk ratio.

Lancet 2014; 383:955-62

## Schlußfolgerung:

- ✓ Bisher gibt es keine vergleichenden Untersuchungen, die eine wissenschaftlich begründete Präferenz für eine der neuen oralen Antikoagulationen rechtfertigen würde.
- ✓ Hinsichtlich der Blutungskomplikationen scheint Apixaban günstiger als Dabigatran, Rivaroxaban und Edoxaban zu sein.
- ✓ Generell haben alle NOAK's in Metaanalysen hinsichtlich von Hirnblutungen einen Vorteil gegenüber von Vitamin K Antagonisten (VKA).
- ✓ Allerdings sind gastrointestinale Blutungen unter einer NOAK Behandlung häufiger als bei VKA.
- ✓ Auch schließen wir uns den ESC Empfehlungen an, die generell vom NOAK-Einsatz bei Kreatinin-Clearance < 30 ml/Min. abraten.
- ✓ Im Klinikum Karlsburg bevorzugen wir zur Zeit Apixaban (Eliquis®), weil keine Interaktionen mit häufig verordneten Antiarrhythmika bestehen (siehe unten).
- ✓ Generell sollte man sich für ein NOAK entscheiden, dessen Pharmakokinetik (Dosierung und Interaktionen) und Pharmakodynamik genau kennt und nur mit diesem arbeiten. Allerdings bringen unsere Patienten ihre Vormedikation mit, so dass wir alle NOAK's genau kennen müssen.

## **Merke:**

Die Zulassung beschränkt sich bisher auf

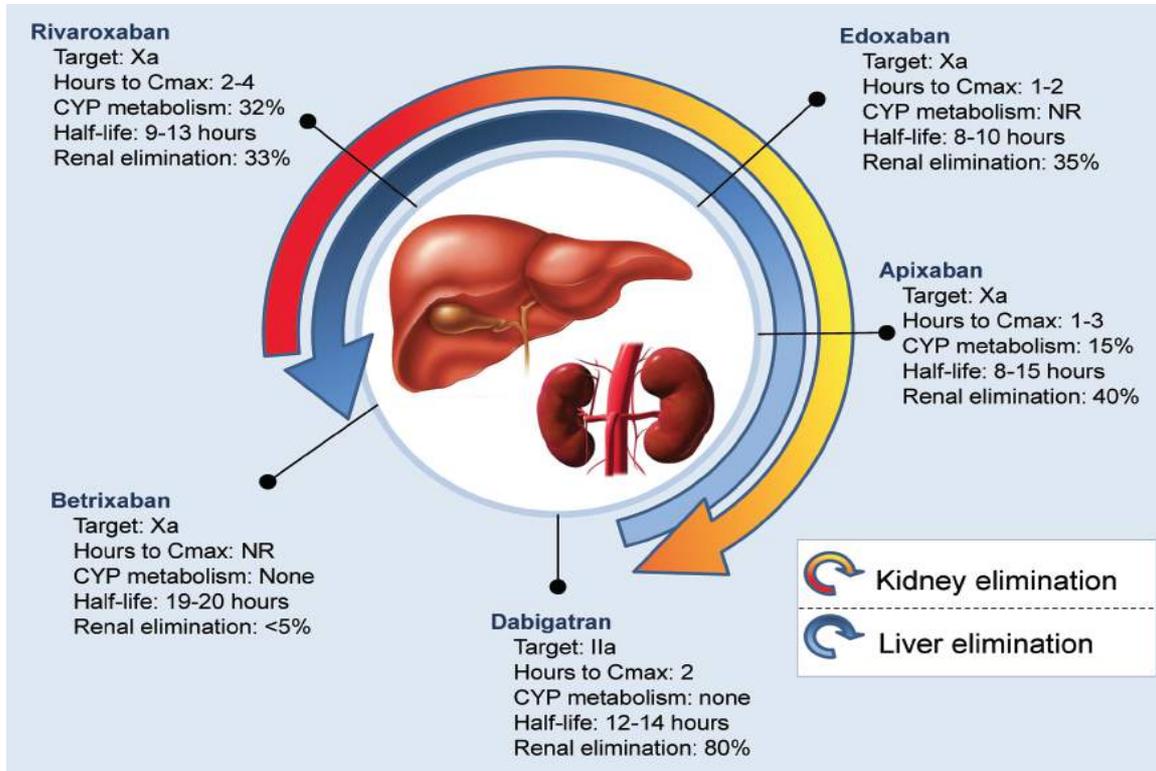
- das „nicht-valvuläre Vorhofflimmern,
- Beinvenenthrombose und
- Lungenembolie.

NOAK's sind **nicht** zugelassen

- zur Antikoagulation nach künstlichen Herzklappenersatz
- bei valvulären Vorhofflimmern sowie
- bei mechanischen Herzunterstützungssystemen (z.B. LVAD).

## Große Unterschiede in der Pharmakokinetik

Die NOAK's unterscheiden sich erheblich hinsichtlich ihrer hepatischen und renalen Elimination!



Bei allen NOAK's sind wichtige Medikamenteninteraktionen zu beachten!  
 Hier am Beispiel von Dabigatran und Rivaroxaban:

Table 2. Potential Drug Interactions With New Oral Anticoagulants Dabigatran Etexilate and Rivaroxaban\*1,4,5

		CYP3A4†		P-Glycoprotein (P-gp)	
Inducer		Inhibitor		Inducer	Inhibitor§
Strong‡	Moderate	Strong	Moderate		
Carbamazepine	Bosentan	Clarithromycin	Amprenavir	Carbamazepine	Amiodarone
Phenytoin	Efavirenz	Conivaptan	Aprepitant	Phenytoin	Conivaptan
Rifampin	Etravirine	Grapefruit juice (high-dose, double strength)	Atazanavir	Rifampin	Clarithromycin
St. John's wort	Modafenil	Indinavir	Ciprofloxacin	Tipranavir/Ritonavir	Cyclosporine
	Nafcillin	Itraconazole	Darunavir/ Ritonavir	St. John's wort	Dronedarone¶
		Ketoconazole	Diltiazem		Erythromycin
		Lopinivir/ Ritonavir	Erythromycin		Indinavir/Ritonavir
		Nefazadone	Fuconazole		Lopinavir/ Ritonavir
		Nelfinavir	Fosamprenavir		Itraconazole
		Posaconazole	Grapefruit juice (low-dose-single strength)		Ketoconazole  ¶
		Ritonavir	Imatinib		Quinidine
		Saquinavir	Verapamil		Ritonavir
		Telaprevir			Verapamil
		Tellithromycin			
		Voriconazole			

\*As determined by the FDA as of July 28, 2011.<sup>4</sup>

†Interactions pertinent to rivaroxaban only.<sup>5</sup>

‡Strong CYP3A4 inducers and P-gp inducers should be avoided with rivaroxaban.<sup>5</sup>

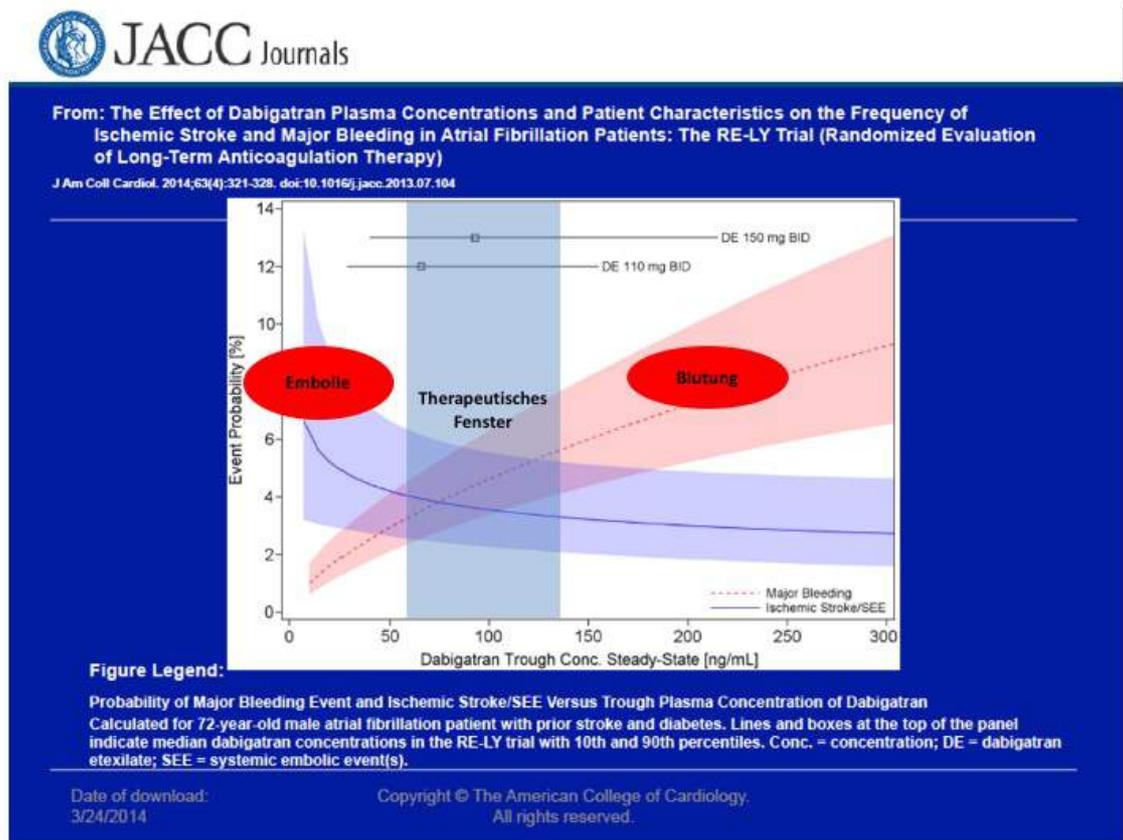
§Avoid P-gp inhibitors with dabigatran etexilate in patients with creatinine clearance 15 to 30 mL/min.<sup>1</sup>

||Strong CYP3A4 inhibitors and P-gp inhibitors are contraindicated with rivaroxaban.<sup>5</sup>

¶A dose reduction of dabigatran to 75 mg twice daily orally is suggested in patients with creatinine clearance 30 to 50 mL/min.<sup>1</sup>

## Dosisanpassung hinsichtlich Alter, Nierenfunktion und Körpergewicht.

In den Studien zeigte es sich, dass (i) die Nierenfunktion, (ii) das Lebensalter und (iii) das Körpergewicht quasi Surrogatfaktoren der Plasmaspiegel sind. Offensichtlich aus Marketinggründen wird die eigentlich sinnvolle Messung von Plasmaspiegeln von den Herstellern nicht empfohlen. Als wesentlicher Vorteil der NOAK's wird die fehlende Notwendigkeit der laborchemischen Messung der Gerinnungshemmung beworben. Hier wird eine gefährlich falsche Sicherheit suggeriert. Auch das empfohlene Nierenmonitoring 1-2/Jahr kann mitunter nicht ausreichen.



In der RELY-Studie wurden bei allen Patienten auch Plasmaspiegel entnommen und mit klinischen Ereignissen wie Blutung und Embolie in Verbindung gebracht. Hier zeigte sich, dass bei den beiden empfohlenen fixen Dabigatran Dosierungen erhebliche und gefährliche Dosisschwankungen bestehen. Im Prinzip herrscht hinsichtlich Dosis-Wirkung die selbe Situation wie bei den Vitamin-K-Antagonisten (Falthrom, Marcumar).

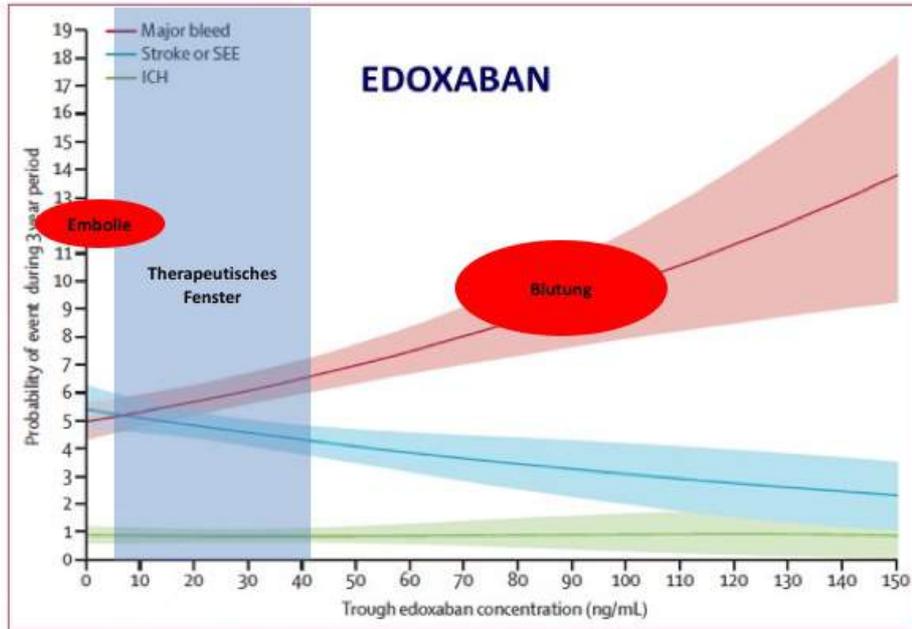
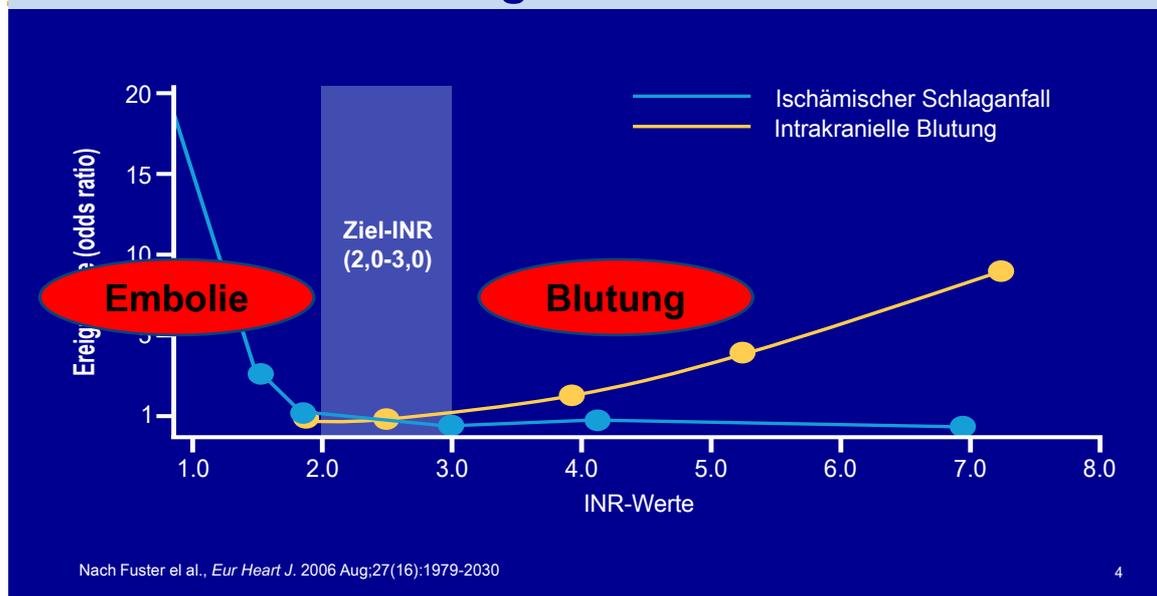


Figure 2: Probability of clinical outcomes versus edoxaban concentration  
Trough edoxaban plasma concentration at 1 month after randomisation versus probability of efficacy and safety outcomes (median follow-up 2-8 years). ICH=intracranial haemorrhage. SEE=systemic embolic event.

Auch bei Edoxaban besteht eine erhebliche Dosisvariabilität. Hier scheinen die niedrigeren Dosierungen sicherer zu sein.

Wie bei den VKA's gibt es offensichtlich auch bei den NOAK's einen dosisabhängigen – auch schmalen - optimalen therapeutischen Korridor, der sich zwischen Embolie und Blutung befindet.

## Therapeutischer Bereich von VKA – Monitoring des INR-Wertes



Nach Fuster et al., Eur Heart J. 2006 Aug;27(16):1979-2030

**NOAK's: Dosierungsanpassungen**

<b>Dabigatran</b>	Alter, eingeschränkte Nierenfunktion (Krea-Cl. 30-50 ml/Min): <b>2 mal 110mg/Tag</b>
<b>Rivaroxaban</b>	Eingeschränkte Nierenfunktion(Krea-Cl. 15-50 ml/Min.): <b>15 mg/Tag</b>
<b>Apixaban</b>	Wenn 2 Kriterien aus (i) Alter>80J, (ii) Kreat.>133mmol/l, (iii) KGW≤60 kg <b>2 mal 2,5 mg/Tag</b>
<b>Edoxaban</b>	(i) Krea-Cl. 30-50 ml/Min), (ii) KGW≤60 kg (iii) Gleichzeitige Einnahme von Verapamil, Quinidin, Dronedaron <b>Dosisreduktion auf 30/15 mg/Tag</b>

**NOACs in Renal Dysfunction  
US Labeling**

Dabigatran <sup>a</sup>		Rivaroxaban <sup>b</sup>	
CrCl > 30 mL/min	150 mg twice daily	CrCl > 50 mL/min	20 mg once daily
CrCl 15-30 mL/min	75 mg twice daily	CrCl 15-50 mL/min	15 mg once daily
CrCl < 15 mL/min	Not recommended	CrCl < 15 mL/min	Not recommended
Apixaban <sup>c</sup>		Edoxaban <sup>d</sup>	
Regular dose	5 mg twice daily	CrCl > 50 to ≤ 95 mL/min	60 mg once daily
≥ 2 of the following: age ≥ 80 years, weight ≤ 60 kg, serum Cr ≥ 1.5 mg/dL		CrCl 15-50 mL/min	30 mg once daily
		CrCL > 95 mL/min	Not recommended

a. Pradaxa® PI 2015<sup>[7]</sup>; b. Xarelto® PI 2015<sup>[8]</sup>; c. Eliquis® PI 2014<sup>[9]</sup>; d. Savaysa™ PI 2015.<sup>[10]</sup>

**Anmerkung: Generell kein NOAK-Einsatz bei Kreatinin-Clearance < 30 ml/Min.!**

Aus Gründen der Pharmakinetik (renale und hepatische Elimination) wird nahezu bei allen Substanzen von den Herstellern bei eingeschränkter Nierenfunktion, hohem Lebensalter oder niedrigem Körpergewicht eine Dosisreduktion empfohlen, um Gerinnungskomplikationen zu vermeiden. **Aber nur für Dabigatran und Edoxaban wurden auch die Endpunkte (Thromboembolien, Schlaganfall) für die niedrigeren Dosierungen in Studien untersucht. Die Umsetzung der niedrigeren Dosierungen bei Apixaban und Rivaroxaban birgt somit theoretisch Risiken!**

Vor Beginn einer Therapie mit NOAK's ist die Nierenfunktion (Kreatinin, eGFR) zu untersuchen und die Begleittherapie auf Kompatibilität zu prüfen!

## NOAK's: Interaktionen mit Antiarrhythmika

<b>Dabigatran</b>	<b>Keine Kombination</b> mit Amiodaron, Dronedaron, Verapamil
<b>Rivaroxaban</b>	<b>Keine Kombination</b> mit Amiodaron, Dronedaron
<b>Apixaban</b>	<b>Keine Interaktion</b> mit Amiodaron, Dronedaron und Verapamil
<b>Edoxaban</b>	Dronedaron: <b>Dosisreduktion</b> auf 1mal 30 mg

### Wichtige Medikamenteninteraktionen bei Edoxaban (Lixiana®):

- Die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol erfordert eine **Dosisreduktion auf 30 mg einmal täglich**.
- Die gleichzeitige Anwendung von Chinidin, Verapamil, Digoxin oder Amiodaron soll **keine Dosisreduktion erfordern**.
- Die gleichzeitige Anwendung durch **P-Glykoprotein-Induktoren** wie Carbamezipin, Rifampizin sollte vermieden werden (**führen zu einer Wirkabschwächung!**)

### Wichtige Medikamenteninteraktionen bei Apixaban (Eliquis®) und Rivaroxaban (Xarelto®):

- Die gleichzeitige Gabe Carbamezipin, Rifampicin, Phenytoin, Barbituraten, Johanniskraut sollte vermieden werden

**Im Klinikum Karlsburg bevorzugen wir Apixaban (Eliquis®), weil keine Interaktionen mit häufig verordneten Antiarrhythmika besteht.**

## Begleittherapie mit Thrombozyten-Aggregationshemmern

Concomitant antiplatelet therapy subgroup analysis (RE-LY): major bleeding				Concomitant aspirin + clopidogrel subgroup analysis (RE-LY): major bleeding			
	Dabigatran 110 mg BID	Dabigatran 150 mg BID	Warfarin		Dabigatran 110 mg BID	Dabigatran 150 mg BID	Warfarin
<b>Concomitant antiplatelet therapy subgroup analysis (RE-LY): major bleeding</b>							
Annual rate, %				<b>Aspirin + clopidogrel</b>			
No antiplatelets	2.2	2.6	2.8	Annual rate (%)	4.72	4.66	5.21
Plus antiplatelets	3.9	4.4	4.8	RR (95% CI) vs. warfarin	0.77 (0.50–1.21)	0.81 (0.52–1.26)	
HR (95% CI)	1.5 (1.2–1.9)	1.6 (1.3–2.0)	1.7 (1.3–2.0)	<b>No Aspirin + clopidogrel</b>			
				Annual rate (%)	2.77	3.24	3.48
				RR (95% CI) vs. warfarin	0.81 (0.61–0.94)	0.95 (0.82–1.10)	
				P value for interaction	0.8727	0.5167	

Daris AL et al. Presented at ESC 2011; Session 709009 – 709010; e-slides available at: <http://asp.escardio.org/eslides/view.aspx?evclid=488/p=1161> (accessed Sept. 2011)

Eikelboom JW et al. Circulation 2011;123:2363–72

Die gleichzeitige Anwendung von Edoxaban und ASS (100 mg/Tag), anderen Thrombozytenaggregationshemmern und Thienopyridinen führt zu einem etwa 2-fachen Anstieg schwerer Blutungen; Edoxaban kann laut Hersteller zusammen mit niedrig dosierter ASS ( $\leq 100$  mg/Tag) angewendet werden.

**Unter den neuen OAK's wie auch unter Warfarin (Falithrom) ist die Inzidenz von Blutungen bei Zugabe von ASS und insbesondere Clopidogrel (und mehr noch durch Prasugrel und Ticagrelor) stark erhöht. Deshalb kombinieren wir in der Regel die NOAK's nicht mit Thrombozyten-Aggregationshemmern und auf keinen Fall mit Prasugrel und Ticagrelor.**

### Präoperatives Absetzen von NOAK's

vor elektiven Herzoperationen, TAVI, Mitraclip, komplexen Koronarinterventionen (CTO, Rotablation, ECMO), Laparatomie oder ähnlichen Operationen mit erhöhten Blutungsrisiko

#### Dabigatran

CrCl > 50 ml/min.                      3 Tage  
 CrCl < 50 ml/min                      4-5 Tage

#### Rivaroxaban

CrCl > 30 ml/min.                      3 Tage  
 CrCl < 30 ml/min                      4 Tage

## Apixaban

CrCl > 50 ml/min.	3 Tage
CrCl < 50 ml/min	4 Tage

**Messung der Gerinnungshemmung der NOAK's vor elektiven Op's und komplexen Interventionen wird empfohlen, insbesondere bei Niereninsuffizienz, hohem Alter, niedrigem Körpergewicht oder Unklarheit über den letzten Einnahmezeitpunkt.**

Generell ist es empfehlenswert vor größeren Operationen (Herzoperation, Thorakotomie, Laparatomie), TAVI oder ausgedehnten Koronarinterventionen durch einen Labortest zu sicher zu stellen, dass zum OP Zeitpunkt kein residuale Gerinnungshemmung durch die NOAK's besteht. Es gibt immer mehr Befunde, dass die Plasmaspiegel unter den einzelnen NOAK's stark variieren (siehe oben). Dies steht im Gegensatz zur Vermarktung der Substanzen durch ihre Hersteller.

- aFXa Assay mit Rivaroxaban ,Apixaban und Edoxaban als Kalibrator
- Thrombinzeit: sehr sensitiv für Dabigatran (eine normale Thrombinzeit schließt eine Dabigatran-Wirkung aus)
- Sämtliche Teste stehen in Karlsburg zur Verfügung

INR und PTT sagen **NICHTS** aus über die Gerinnungssituation/Blutungsgefährdung bei NOAK-Einnahme!

## Sofortige Blockierung der NOAK Wirkung

### Wann erforderlich?

- Notoperationen z. B. Laparatomie bei Ileus
- Dringlichkeitsverfahren bei lebensbedrohlichen oder unkontrollierbaren Blutungen, z.B. retroperitoneale Einblutung (femoraler Interventionszugang!)
- Intracraniale Blutung
- Gastrointestinale Blutung mit massivem Blutverlust

## Was ist zu tun:

Bei **Faktor X Inhibitoren** wie Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban:

- Prothrombin Complex Concentrat, Dosierung: 50 U/kg Körpergewicht.
- Dialyse ist bei Rivoraxaban und Apixaban wegen hoher Proteinbindung nicht sinnvoll.
- Fresh Frozen Plasma (FFP) ist wenig hilfreich. Da die zirkulierenden Substanzen die mit FFP zugeführten Gerinnungsfaktoren sofort blockieren. Allerdings ist die Gabe von FFP's bei der massenhaften Transfusion von Erythrozyten Konzentraten hilfreich, um das Plasmavolumen zu vergrößern.

**Antidote:** Zur Zeit sind Antidote für die einzelnen Faktor X Inhibitoren in Entwicklung. Falls sich diese Antidote in der klinischen Praxis bewähren sollten, wäre dies ein großer Schritt für die weitere Verbreitung der NOAK's und ein großer Schritt für die Patientensicherheit. Es ist nicht zu verstehen, dass die Aufsichtsbehörden Substanzen zuließen, für die es zum Zeitpunkt der Zulassung keine Antidote gab, lediglich eine unverbindliche Zusage der Hersteller, dies später nachzuliefern.

## Bei **Dabigatran**:

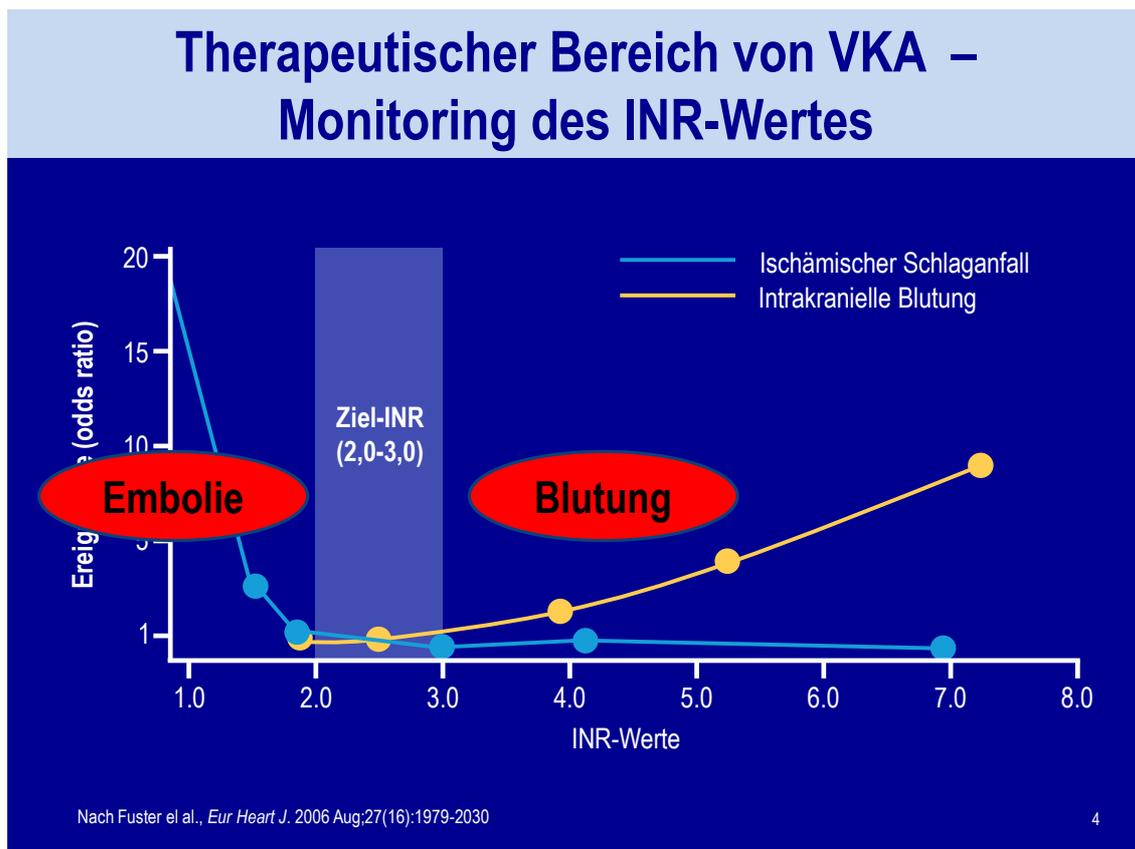
- Idarucizumab (Praxbind® 2,5 g / 50 ml Injektionslösung) kann die Wirkung von Dabigatran im Zeitrahmen von 5 Minuten nach der Verabreichung umkehren, und der Effekt hält lange genug, um klinische Notfallmaßnahmen zu ermöglichen. Ist auf unserer Intensivstation vorrätig.
- Eventuell zusätzlich Prothrombin Complex Concentrat, Dosierung: 50 U/kg Körpergewicht ( deutlich weniger wirksam als bei Rivaroxaban und Apixaban)
- Dialyse bei schwerer Blutung mit Nierenversagen

Literatur: Eerenberg ES et. al. Circulation 2011; 124:1573 - 1579

## II. OAK mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) Falithrom/Marcumar

Bei Patienten mit valvulären Vorhofflimmern sind Falithrom/Marcumar weitere Mittel der Wahl. NOAK's sind für diese Indikation nicht zugelassen, auch nicht für Patienten nach künstlichem Herzklappenersatz, schwere Niereninsuffizienz und mechanische Herzunterstützungssysteme (z.B. LVAD).

Folgende grundsätzliche Erwägungen sind zu beachten:



Der untere therapeutische Bereich einer oralen Antikoagulation wird definiert als  $INR \geq 1,8$ . Dies fußt auf den Daten der GELIA-Studie.

Falls nicht anders definiert empfehlen wir keinen Therapiekorridor, sondern einen **Ziel-INR von 2,5**. Der INR-Wert sollte möglichst wenig um diesen Zielwert schwanken. Ausnahmen sind weiter unten aufgeführt. Praktischerweise wird jedoch weiterhin ein „Toleranzbereich“ **in der Regel von 2-3 angegeben**.

Die Güte der Einstellung wird mit dem „Time in Therapeutic Range (TTR)“ angegeben. Sind von 10 INR Messungen lediglich 6 INR Werte im „Toleranzbereich“ von 2,5 – 3, beträgt der TTR 60%. **Eine Wirksamkeit einer VKA Therapie wird bei TTR-Werten  $\geq 65\%$  angenommen.**

### Rationale:

Je niedriger der Ziel-INR-Wert, desto geringer die Schwankungen der Intensität der Antikoagulation. Schwankungen der Intensität bedingen Komplikationen. Es sollte deshalb der niedrigst mögliche Ziel-INR-Wert angestrebt werden. Da eine Unterschreitung des therapeutischen Bereichs ( $\text{INR} < 1,8$ ) vermieden werden soll, ist ein gewisser Abstand von diesem kritischen INR-Wert einzuhalten. Es ist deshalb sinnvoll und auch leitliniengerecht, für die Mehrzahl der Indikationen einen INR-Zielwert von 2,5 zu definieren.

## **Ausnahmen:**

Es gibt keine evidenzbasierten Daten, dass für irgendein Indikationsgebiet ein Ziel-INR-Wert von 2,5 nicht ausreichend ist.

Diskutiert wird dies für sehr thrombogene alloprothetische Herzklappen der ersten und zweiten Generation (es gibt kaum noch Patienten, die diese Herzklappenprothesen tragen) und für den aortomitralen Doppelklappenersatz. Leitliniengerecht ist eine intensivierete orale Antikoagulation (Target  $> 2,5$ ) indiziert, wenn unter einer effektiven oralen Antikoagulation thrombembolische Komplikationen auftraten. In aller Regel liegen dann aber Antikoagulationsfehler vor oder es bestand passager ein hyperkoagulabler Zustand.

## **Klinikintern definieren wir folgende INR-Zielwerte:**

Aortenklappenersatz:	2.5
Mitralklappenersatz:	3.0
Aortomitraler Doppelklappenersatz	3.0 – 3.5
nach Thromboembolie:	2.5
Vorhofflimmern:	2.5

Eine intensivierete orale Antikoagulation (Ziel-INR  $> 2.5$ ) ist auch bei gezielter Indikationsstellung auf Grund einer Hyperkoagulabilität mit spontanem Echo-contrast und/oder (rezidivierenden) thrombembolische Ereignissen (oft zusätzlich 100 mg ASS tgl.) gerechtfertigt. Auch zur Rückbildung von intrakardialen Thrombosierungen z.B. im linken Vorhof ist zeitlimitiert eine intensivierete Antikoagulation indiziert.

**Schwankungen des INR** sind zu vermeiden, da sie komplikationsträchtig sind. Nicht die Intensität der oralen Antikoagulation, sondern die Instabilität der Antikoagulation bedingt im Wesentlichen die Komplikationsfrequenz (vgl. GELIA-Studie).

Bei **Einleitung oder Unterbrechung der oralen Antikoagulation** fallen die Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren nur langsam ab bzw. steigen an. Die Wirkung auf andere Koagulationsfaktoren ist jedoch prompt. Dies kann bei

Einleitung einer oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) zu einer passageren Hyperkoagulabilität und bei Unterbrechung der oralen Antikoagulation zu einer passageren Hypokoagulabilität führen. Wesentliche Parameter, die an diesen adversen Phänomenen beteiligt sind, sind z.B. Protein C und Protein S. Die Konsequenz hieraus ist, dass Schwankungen der Intensität der oralen Antikoagulation vermieden werden und die Einleitung/Unterbrechung der Therapie nicht abrupt erfolgen sollte.

### **Aus diesen Gründen sind folgende klinikinterne Vorgaben verbindlich:**

Die Einleitung einer oralen Antikoagulation erfolgt bei allen Patienten mit maximal 9 mg Phenprocoumon (1 Tbl.Falithrom/ Marcumar = 3 mg)/Tag. Also maximal 3 Tabletten/Tag! In der Einleitungsphase wird wegen der passageren Aktivierung der Gerinnung eine Überbrückung mit UFH (Ziel PTT:60-80s) oder Clexane® (therapeutische Dosierung – 20%) oder Innohep® durchgeführt.

Muss eine orale Antikoagulationstherapie adaptiert oder unterbrochen werden, besteht das Procedere in aller Regel in einer Unterbrechung der Phenprocoumontherapie. In Ausnahmefällen und nach Rücksprache mit dem zuständigen Oberarzt kann eine raschere Aktivierung der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren durch Gabe von Konaktion erzielt werden. Eine Dosierung von > 3 Tropfen (in Abhängigkeit von der KÖF) ist im Regelfall zu vermeiden.

Ist die Unterbrechung einer VKA-Therapie nicht zu umgehen, ist eine Unterschreitung des kritischen INR-Wertes von 1,8 (s.o.) für 72 h auch nach den neuen Leitlinien der AHA/ACC vertretbar. Ist die Absenkung des INR-Wertes unter 1,8 für mehr als 72 h erforderlich oder ergibt sich während dieser 72 h die Notwendigkeit einer längeren Pause, ist eine überlappende Therapie mit Heparin (wahrscheinlich vorzugsweise Low Molecular Weight Heparin z.B. Clexane® oder Innohep®) erforderlich (**Einzelheiten: siehe unter „Bridging“**)

**Kardioversion von Vorhofflimmern:** siehe SOP „Kardioversion und Vorhofflimmern“

**Kombinationstherapien mit Thrombozyten-Aggregationshemmern:**  
Siehe SOP „Medikamentöse Therapie nach PCI!“

