

QM-Prozess: Gerinnungs-Management

Geltungsbereich: LKH-Feldkirch

Mitgeltende Dokumente:

Fachinformationen (Beipackzettel) der jeweiligen genannten Medikamente, „Gerinnungsdiagnostik LKHF 2013“

Neue Orale Anti-Koagulantien (NOAK) Direkte Orale Anti-Koagulantien (DOAK)

APIXABAN (ELIQUIS®)
DABIGATRAN (PRADAXA®)
RIVAROXABAN (XARELTO®)

Management im klinischen Alltag

Empfehlung

Geltungsbereich:

Medizinisches Personal des LKH Feldkirch

Zweck:

Das vorliegende Dokument ersetzt NICHT die jeweiligen Fachinformationen zu den genannten Medikamenten. (Auf diese wird dezidiert verwiesen!)

Das Dokument vermittelt die wesentlichen Hintergrundinformationen zu den „Neuen Orale Anti-Koagulantien“ (NOAKs) - synonym „Direkte Orale Antikoagulantien“ (DOAKs) und gibt einen pharmakologischen Vergleich zwischen LMWHs, OAKs (VKA) und DOAKs.

Das Dokument beschreibt das korrekte klinische Management folgender Szenarien unter DOAKs:

Inhalt

1) Indikation, Dosierung und Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion, Kontraindikationen, Überdosierung/Intoxikation.	5
2) Rückenmarksnahe Verfahren / tiefe Nervenblockaden mit hohem Blutungsrisiko	9
3) Labor-Diagnostik: gezieltes Monitoring.....	10
4) Labor-Diagnostik: orientierendes Monitoring.....	11
5) Labor-Diagnostik: Einfluss auf Gerinnungstests	12
6) Elektive Eingriffe (Operationen, Interventionen) mit Blutungsrisiko	15
7) Noteingriffe	16
8) Lebensbedrohliche Blutung	17
9) Beachtung von Interaktionen	19
10) Umstellung von VKA (Sintrom®, Marcoumar®) auf DOAK.....	22
11) Umstellung von DOAK auf VKA (Sintrom®, Marcoumar®)	23
12) Umstellung von LMWH auf DOAKs / und umgekehrt	24

Ausgedruckt am: 18.3.2014	ACHTUNG: gültig ist nur die aktuelle elektronische Version!
Erstellt von: G. Pfanner, / Geprüft von : AMK	Seite 1 von 24
Freigabe von: R. Germann u. R. Mathies	

Pharmakologischer Vergleich zwischen LMWHs, OAKs (VKA) und DOAKs:

	LOVENOX® Enoxaparin	MARCOUMAR® Phenprocoumon	SINTROM® Acenocumarol
Wirkmechanismus	AT-vermittelte Xa-Inhibition	Vit.-K-Antagonismus: Hemmung der hepatischen Vit-K-abhängigen Synthese folgender Faktoren: II, VII, X, IX	Vit.-K-Antagonismus: Hemmung der hepatischen Vit-K-abhängigen Synthese folgender Faktoren: II, VII, X, IX
Bioverfügbarkeit	s.c. ca 100%	100%	60%
Cmax	3-5 h		
Labormethoden: Antikoagulation / Wirkspiegel	Anti-Xa-Aktiv. (IU/ml) Spitzenspiegel: Bestimmung 4 h nach letzter Gabe Talspiegel: Bestimmung vor nächster Gabe	INR (Quick)	INR (Quick)
Spitzenspiegel / Zielbereiche CAVE:	Prophylaxe: 0,3-0,5 Therapie: 0,5-1,0 Blutungsgefahr: > 1,2	VHFL / VTE 2-3 m.HKL: ≈ 4 Blutungsgefahr: > 6	VHFL / VTE 2-3 Mech. HKL*: ≈ 4 Blutungsgefahr: > 6
Talspiegel (therapeut. Dosierung)	Keine Angaben		
Plafonierung des Plasmaspiegels bei Intoxikation	NEIN, sehr hohe Plasmaspiegel sind möglich!!!	NEIN, sehr hohe Plasmaspiegel sind möglich!!!	NEIN, sehr hohe Plasmaspiegel sind möglich!!!
Wirkeintritt d. Antikoag.:	ca 30 Min.	72-96 h volle Wirkung nach 7 Tagen	72-96 h
HWZ	4-7 h	90-160 h	8-11 h
Einfluss der Nierenfunktion auf Antikoagulans-Spiegel	GROSS 100% renal eliminiert; → HWZ 17 h bei schwerer NI	GERING Wird hauptsächlich hepatal eliminiert	GERING Wird hauptsächlich hepatal eliminiert
<u>Zeit nach Absetzen des</u> <u>Antikoagulans, bei der</u> <u>die Hämostase nur</u> <u>noch wenig beeinflusst</u> <u>ist (→ moderates</u> <u>Blutungsrisiko)</u>	Prophylaxe: > 6 h Therapie: > 8 h (normale Nierenfkt.!)	bei Ausgangs-INR 2,5 > 3-4 d Starke Unterschiede zwischen Patienten	bei Ausgangs-INR 2,5 > 2-3 d Starke Unterschiede zwischen Patienten
<u>Zeit nach Absetzen des</u> <u>Antikoagulans, bei der</u> <u>die Hämostase NICHT</u> <u>mehr beeinflusst ist</u> (KEIN Blutungsrisiko)	Prophylaxe: > 12 h Therapie: > 24 h (normale Nierenfkt.!)	bei Ausgangs-INR 2,5 > 5-7 d Starke Unterschiede zwischen Patienten	bei Ausgangs-INR 2,5 > 4-5 d Starke Unterschiede zwischen Patienten
Patientenbezogene Faktoren, welche diesen Zeitpunkt verlängern können	Nierenfunktion	Leberfunktion, Ernährung, Co-Medikation	Leberfunktion, Ernährung, Co-Medikation
Hinweise zur korrekten Applikation / Einnahme:	s. Fachinformation (Austria Codex)	Diät-Empfehlungen, s. Fachinformation (Austria Codex)	Diät-Empfehlungen, s. Fachinformation (Austria Codex)

* Mechanische Herzklappe: INR-Empfehlungen abhängig vom Modell

Ausgedruckt am: 18.3.2014	ACHTUNG: gültig ist nur die aktuelle elektronische Version!
Erstellt von: G. Pfanner, / Geprüft von : AMK	Seite 2 von 24
Freigabe von: R. Germann u. R. Mathies	

	LOVENOX® Enoxaparin	PRADAXA® Dabigatran	XARELTO® Rivaroxaban
Wirkmechanismus	AT-vermittelte Xa-Inhibition	Direkte Thrombin-Inhibition (reversibel)	Direkte Xa-Inhibition (reversibel)
Bioverfügbarkeit	s.c. ca 100%	6,5 %	10 mg: > 80% 20 mg: > 80%
Cmax	3-5 h	2-6 h (postoperativ: 6h)	2-4 h
Labormethoden: Antikoagulation / Wirkspiegel	Anti-Xa-Aktivität: IU/ml Spitzenspiegel: Bestimmung 4 h nach letzter Gabe Talspiegel: Bestimmung vor nächster Gabe	Plasmakonzentration: ng/ml (Basis: Anti-IIa-Aktiv.) Spitzenspiegel: Bestimmung 2-4 h nach letzter Gabe Talspiegel: Bestimmung vor nächster Gabe	Plasmakonzentration: ng/ml (Basis: Anti-Xa-Aktiv.) Spitzenspiegel: Bestimmung 2-4 h nach letzter Gabe Talspiegel: Bestimmung vor nächster Gabe
Spitzenspiegel / Zielbereiche CAVE:	Prophylaxe: 0,3-0,5 Therapie: 0,5-1,0 Blutungsgefahr: > 1,2	Therapie: 117-275 (m = 196) Blutungsgefahr: > ?	Therapie: 184-343 (m = 250) Blutungsgefahr: > ?
Talspiegel (therapeut. Dosierung)	Keine Referenzwerte	Therapie: 61-143 Blutungsgefahr: > 200	Therapie: 12-137 Blutungsgefahr: > 200
Plafonierung des Plasmaspiegels bei Intoxikation	NEIN, sehr hohe Plasmaspiegel sind möglich!!!	Keine Angaben	JA → Dosis > 60 mg erhöhen Spiegel nicht mehr wesentlich
Wirkeintritt d. Antikoag.:	ca 30 Min.	60-120 Min.	ca 30 Min.
HWZ	4-7 h	14-17 h	5-9 h (> 75a: bis 13 h)
Einfluss der Nierenfunktion auf Antikoagulans-Spiegel	GROSS 100% renal eliminiert; → → HWZ 17 h bei schwerer NI	GROSS >80% renal eliminiert; → → HWZ 21-35 h bei schwerer NI	MODERAT 33% renal eliminiert → → HWZ 11-13 h bei schwerer NI
<u>Zeit nach Absetzen des</u> <u>Antikoagulans</u> , bei der die Hämostase nur noch <u>wenig beeinflusst</u> ist (→ → moderates Blutungsrisiko)	Prophylaxe: > 6 h Therapie: > 8 h (normale Nierenfkt.!)	CrCl > 50: 36 h CrCl 30-50: 48 h CrCl < 30: 2-5 d	1 x 10 mg: > 14 h 1 x 20 mg: > 24 h 2 x 15 mg: > 24 h Geringe Unterschiede zwischen Patienten
<u>Zeit nach Absetzen des</u> <u>Antikoagulans</u> , bei der die Hämostase NICHT mehr beeinflusst ist (KEIN Blutungsrisiko)	Prophylaxe: > 12 h Therapie: > 24 h (normale Nierenfkt.!)	CrCl > 50: 2-3 d CrCl 30-50: 4 d CrCl < 30: >> 4 d (normale Nierenfkt.!)	1 x 10 mg: > 24 h 1 x 20 mg: > 48 h 2 x 15 mg: > 48 h
Patientenbezogene Faktoren, welche diesen Zeitpunkt verlängern können	Nierenfunktion	Nierenfunktion (Alter!) KG < 50kg! Co-Medikation	Nierenfunktion Leberfunktion Co-Medikation
Hinweise zur korrekten Applikation / Einnahme:	s. Fachinformation (Austria Codex)	NICHT Mörsern NICHT über Magensonde! NICHT im Tages/Wochen- Dispender! (Unversehrtheit der Kapselhülle beachten!) s. Fachinformation (Austria Codex)	Mörsern möglich, Gabe über Magensonde möglich, Tages/Wochen- Dispender möglich, s. Fachinformation (Austria Codex)

	LOVENOX® Enoxaparin	ELIQUIS® Apixaban	LIXIANA® Edoxaban
Wirkmechanismus	AT-vermittelte Xa-Inhibition	Direkte Xa-Inhibition(reversibel)	Direkte Xa-Inhibition(reversibel)
Bioverfügbarkeit	s.c. ca 100%	50 %	
Cmax	3-5 h	3-4 h (postoperativ: 6h)	
Labormethoden: Antikoagulation / Wirkspiegel	<u>Anti-Xa-Aktivität:</u> IU/ml <u>Spitzenspiegel:</u> Bestimmung 4 h nach letzter Gabe <u>Talspiegel:</u> Bestimmung vor nächster Gabe	<u>Anti-Xa-Aktivität:</u> IE/ml (Rotachrom®)	
Spitzenspiegel / Zielbereiche CAVE:	Prophylaxe: 0,3-0,5 Therapie: 0,5-1,0 Blutungsgefahr: > 1,2	Keine Angaben	
Talspiegel (therapeut. Dosierung)	Keine Referenzwerte	Keine Angaben	
Plafonierung des Plasmaspiegels bei Intoxikation	NEIN, sehr hohe Plasmaspiegel sind möglich!!!	JA Dosis > 25 mg erhöhen Spiegel nicht mehr wesentlich	
Wirkeintritt d. Antikoag.:	ca 30 Min.	Keine Angaben	
HWZ	4-7 h	8-13 h	
Einfluss der Nierenfunktion auf Antikoagulans-Spiegel	GROSS 100% renal eliminiert; → → HWZ 17 h bei schwerer NI	MODERAT 25% renal eliminiert → → HWZ ↑ bei schwerer NI	
Zeit nach Absetzen des Antikoagulans, bei der die Hämostase nur noch wenig beeinflusst ist (→ → moderates Blutungsrisiko)	Prophylaxe: > 6 h Therapie: > 8 h (normale Nierenfkt.!)	Keine Angaben	
Zeit nach Absetzen des Antikoagulans, bei der die Hämostase NICHT mehr beeinflusst ist (KEIN Blutungsrisiko)	Prophylaxe: > 12 h Therapie: > 24 h (normale Nierenfkt.!)	Keine Angaben	
Patientenbezogene Faktoren, welche diesen Zeitpunkt verlängern können	Nierenfunktion	Nierenfunktion (Alter!) KG < 60kg! Co-Medikation	
Hinweise zur korrekten Applikation / Einnahme:	s. Fachinformation (Austria Codex)	Keine Angaben zu: Mörsern / Wochendispenser-Tauglichkeit, s. Arzneimittelinfo	

1) Indikation, Dosierung und Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion, Kontraindikationen, Überdosierung/Intoxikation.

ELIQUIS®		Thrombose-Prophylaxe	Schlaganfall-Embolie-Prophylaxe	Therapie der VTE
		Nach Knie-Hüft-TEP	Bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (s. Fachinfo)	Noch keine Zulassung!
Dosierung				
Kreatinin-Clearance	> 50 ml/min	OP-Tag: 12-24 h postop.: 1 x 2,5 mg postop. Tag: 2 x 2,5 mg	2 x tgl. 5 mg	
	30-50 ml/min	OP-Tag: 12-24 h postop.: 1 x 2,5 mg postop. Tag: 2 x 2,5 mg	2 x tgl. 5 mg	
	< 30 ml/min	OP-Tag: 12-24 h postop.: 1 x 2,5 mg* postop. Tag: 2 x 2,5 mg*	2 x tgl. 2,5 mg	
	< 15 ml/min (Dialyse, HF)	Nicht empfohlen	Nicht empfohlen	
Zu beachten:		Einnahme unabhängig von Mahlzeit		
		Keine präop. Gabe! 1. Dosis 12-24 h nach Nahtende		
		• <u>Dosis-Anpassung</u> (2 x tgl. 2,5 mg) bei 2 der folgenden Kriterien: ○ Alter > 80 Jahre ○ Gewicht < 60 kg ○ Serumkreatin ≥ 1,5 mg/dl ○ Lebererkrankung mit Koagulopathie • Klinische Blutungszeichen beachten bei Co-Medikation ○ Tc-Inhibitoren (v.a. duale Plättchenhemmung!) ○ NSAR (COX-I-Hemmer) ○ SSRI, SNRI (Antidepressiva) • CAVE Nierenfunktion (v.a. in „Risikosituationen“!)		
Kontraindikationen:		• Terminale Niereninsuffizienz (CrCl < 15ml/min) • Hepatopathie mit hepatischer Koagulopathie • Leberinsuffizienz (Child-Pugh Stad. C) • Akute klinisch relevante Blutung • Organschäden mit erhöhtem Blutungsrisiko • OP, Intervention, Trauma mit erhöhtem Blutungsrisiko		

	• Blutungsneigung (angeboren, erworben)
Vorgehen bei Überdosierung:	• <u>Aktivkohle</u>** ○ 2 und 6 h nach letzter Eliquis®-Einnahme

* Risikoaufklärung des Patienten; Anamnese von Blutungskomplikationen; regelmäßige Kontrolle auf Anämie und Niereninsuffizienz

** Carbo medicinalis® (Carbomix®) in Antidotdepots vorrätig zu halten (Info: Intranet LKHF)

PRADAXA®		Thrombose-Prophylaxe	Schlaganfall-Embolie-Prophylaxe	Therapie der VTE
		Nach Knie-Hüft-TEP	Bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (s. Fachinfo)	Noch keine Zulassung!
Dosierung				
Kreatinin-Clearance	> 50 ml/min	OP-Tag: 1-4 h postop.: 1 x tgl. 110 mg postop. Tag: 1 x 220 mg (110 mg: 2-0-0)	2 x tgl. 150 mg	
	30-50 ml/min	OP-Tag: 1-4 h postop.: 1 x 75mg postop. Tag: 1 x 150 mg (75 mg: 2-0-0)	2 x tgl. 150 mg bei hohem Blutungsrisiko: 2 x tgl. 110mg	
	< 30 ml/min (Dialyse, HF)	Nicht empfohlen	Nicht empfohlen	
Zu beachten:		Einnahme unabhängig von Mahlzeit		
		Keine präop. Gabe! 1. Dosis 1-4 h nach Nahtende		
		• Dosis-Anpassung (2x110mg/d) aufgrund von: ◦ Alter (> 80 Jahre) ◦ Gewicht (< 50kg) ◦ Lebererkrankung mit Koagulopathie. • Hartkapsel darf nicht gemörsert, suspendiert oder per Ernährungssonden appliziert werden. • Hartkapsel muss vor Feuchtigkeit geschützt werden (Tages/Wochen-Dispender somit problematisch) • Unversehrtheit der Kapselhülle beachten. • Dosis-Anpassung (2x110mg/d) bei Co-Medikation: ◦ Amiodaron ◦ Chinidin ◦ Verapamil ◦ Tc-Inhibitoren (v.a. duale Plättchenhemmung!) • Klinische Blutungszeichen beachten bei Co-Medikation ◦ Tc-Inhibitoren (v.a. duale Plättchenhemmung!) ◦ NSAR (COX-I-Hemmer) ◦ SSRI, SNRI (Antidepressiva) • CAVE Nierenfunktion (v.a. in „Risikosituationen“!)		
Kontraindikationen:		• Schwere Niereninsuffizienz (CrCl < 30ml/min) • Akute klinisch relevante Blutung • Organschäden mit erhöhtem Blutungsrisiko • OP, Intervention, Trauma mit erhöhtem Blutungsrisiko • Blutungsneigung (angeboren, erworben)		
Vorgehen bei Überdosierung:		• Hämodialyse, Hämofiltration möglich		

XARELTO®		Thrombose-Prophylaxe	Schlaganfall-Embolie-Prophylaxe	Therapie der VTE	
		Nach Knie-Hüft-TEP	Bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (s. Fachinfo)	Akutphase 21 Tage	Langzeit-phase
Dosierung					
		1 x tgl.	1 x tgl.	2 x tgl.	1 x tgl.
Kreatinin-Clearance	> 50 ml/min	10mg	20mg	15mg	20mg
	30-50ml/min	10mg	15mg	15mg	20mg
	< 30 ml/min	10mg*	15mg*	15mg*	15mg*/**
	< 15 ml/min (Dialyse, HF)	Nicht empfohlen	Nicht empfohlen	Nicht empfohlen	Nicht empfohlen
Zu beachten:		Einnahme unabhängig von Mahlzeit	Einnahme mit Mahlzeit		
		Keine präop. Gabe! 1. Dosis 6-10 h nach Nahtende			
		• KEINE Dosis-Anpassung aufgrund von: ○ Alter (> 18 Jahre), Gewicht ○ Co-Medikation • Tablette darf gemörsert, suspendiert oder per Ernährungssonden appliziert werden. • Tablette darf in Wochen-Dispender verteilt werden • Klinische Blutungszeichen beachten bei Co-Medikation ○ Tc-Inhibitoren (v.a. duale Plättchenhemmung!) ○ NSAR (COX-I-Hemmer) ○ SSRI, SNRI (Antidepressiva) • CAVE Nierenfunktion (v.a. in „Risikosituationen“!)			
Kontraindikationen:		• Terminale Niereninsuffizienz (CrCl < 15ml/min) • Hepatopathie mit hepatischer Koagulopathie • Leberinsuffizienz (Child-Pugh Stad. C) • Akute klinisch relevante Blutung • Organschäden mit erhöhtem Blutungsrisiko • OP, Intervention, Trauma mit erhöhtem Blutungsrisiko • Blutungsneigung (angeboren, erworben)			
Vorgehen bei Überdosierung:		• <u>Aktivkohle</u> ○ bis 3 h nach Xarelto®-Einnahme sinnvoll • <u>Xarelto®-Karenz</u> ○ bis Rivaroxaban-Spiegel < 50ng/ml			

* Risikoaufklärung des Patienten; Anamnese von Blutungskomplikationen; regelmäßige Kontrolle auf Anämie und Niereninsuffizienz

** Wenn VTE-Rezidiv-Risiko > Blutungsrisiko: 20mg 1xtgl.

2) Rückenmarksnahe Verfahren / tiefe Nervenblockaden mit hohem Blutungsrisiko

Intervention:

Punktion, Platzierung und Ziehen eines Katheters haben gleiches Blutungsrisiko!*

Blutungsrisiko „blutungsriskanter Punktionen“ ident zu **„Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko“**

ELIQUIS® 2,5 / 5 mg	Pause vor Intervention	Punktion Katheter- Ex ☉ ☉	Pause nach Intervention	Bemerkungen
	48 h		6 h	Nach traumatischer Punktion: 48 h Pause!
PRADAXA®** 110 / 150 mg	Pause vor Intervention	Punktion Katheter- Ex ☉ ☉	Pause nach Intervention	Bemerkungen
CrCl > 50ml/min	2-3 d		6 h	Nach traumatischer Punktion: 48 h Pause!
CrCl < 50ml/min	≥ 4 d			
XARELTO®	Pause vor Intervention	Punktion Katheter- Ex ☉ ☉	Pause nach Intervention	Bemerkungen
10 mg (1x1)	24 h		6 h	Nach traumatischer Punktion: 24 h Pause!
15 mg (2x1)	48 h		6 h	
20 mg (1x1)				

* Strenge Nutzen-Risiko-Abwägung

** lt. Hersteller: neuroaxiale Blockadeverfahren kontraindiziert (**KEIN** Dabigatran so lange Spinalkatheter / Periduralkatheter)
(**KEIN** Dabigatran so lange Spinalkatheter / Periduralkatheter liegt!)

3) Labor-Diagnostik: gezieltes Monitoring

Spitzenspiegel:	2-4 h nach letzter Einnahme
Talspiegel:	12 h nach letzter Einnahme (bei 2xtgl. Einnahme)
	24 h nach letzter Einnahme (bei 1xtgl. Einnahme)
	vor nächster geplanter Einnahme

ELIQUIS®		
BIOPHEN® DiXa-I zur quantitativen Bestimmung von direkten Faktor-Xa-Inhibitoren im Plasma	Spitzenspiegel:	Talspiegel:
2 x 2,5 mg (VTE-Prophylaxe)	Keine Daten vorliegend	Keine Daten vorliegend
2 x 5 mg (VHFL)	Keine Daten vorliegend	Keine Daten vorliegend

PRADAXA®*		
BIOPHEN® Dilla-I zur quantitativen Bestimmung von direkten Faktor-IIa-Inhibitoren im Plasma: Spiegelangabe in ng/ml , korreliert mit der anti-IIa-Wirkung	Spitzenspiegel: ng/ml	Talspiegel: ng/ml
1 x 220 mg tgl. (VTE-Prophylaxe)	183 (62 – 447)	37 (10 – 96) Blutungsgefahr: > 200
2 x 150 mg tgl. (VHFL)	184 (64 – 443)	90 (31 – 225) Blutungsgefahr: > 200

* Werte des Referenzlabors „Institut für klinische Chemie Campus Grosshadern“
(Übermittlung durch Doz. Fraunberger, MZL-Feldkirch); für „reduzierte Dosen“ keine Angaben vorliegend.

XARELTO®*		
BIOPHEN® DiXa-I zur quantitativen Bestimmung von direkten Faktor-Xa-Inhibitoren im Plasma: Spiegelangabe in ng/ml , korreliert mit der anti-Xa-Wirkung	Spitzenspiegel: ng/ml	Talspiegel: ng/ml
1 x 10 mg (VTE-Prophylaxe)	125 (91 – 196)	9 (1,3 – 38) Blutungsgefahr: > 200
1 x 20 mg (VHFL)	223 (160 - 360)	22 (4 - 96) Blutungsgefahr: > 200
2 x 15 mg (VTE-Therapie)	Keine Daten vorliegend	Keine Daten vorliegend Blutungsgefahr: > 200

* Werte des Referenzlabors „Institut für klinische Chemie Campus Grosshadern“
(Übermittlung durch Doz. Fraunberger, MZL-Feldkirch); für „reduzierte Dosen“ keine Angaben vorliegend.

Ausgedruckt am: 18.3.2014	ACHTUNG: gültig ist nur die aktuelle elektronische Version!
Erstellt von: G. Pfanner, / Geprüft von : AMK	
Freigabe von: R. Germann u. R. Mathies	Seite 10 von 24

4) Labor-Diagnostik: orientierendes Monitoring

ELIQUIS®	
ANTI-XA-TEST (LMWH) <i>zur quantitativen Bestimmung der anti-Xa-Aktivität üblicher LMWH im Plasma</i>	Anti-Xa-Aktivität < 0,2IU/ml: Ausschluss einer relevanten Apixaban-Wirkung!!!

PRADAXA®	
THROMBINZEIT <i>unverdünnte „herkömmliche“ Thrombinzeit</i>	Normale Thrombinzeit: Ausschluss einer relevanten Dabigatran-Wirkung!!!

XARELTO®	
ANTI-XA-TEST (LMWH) <i>zur quantitativen Bestimmung der anti-Xa-Aktivität üblicher LMWH im Plasma</i>	Anti-Xa-Aktivität < 0,2IU/ml: Ausschluss einer relevanten Rivaroxaban-Wirkung!!!

5) Labor-Diagnostik: Einfluss auf Gerinnungstests

(AG „Neue Orale Antikoagulanzen“ der ÖGLMKC und der ÖQUASTA – update 2013)

ELIQUIS®	Veränderungen (dosisabhängig)	Bemerkungen
Quick (%)	Keine Daten vorliegend	Keine Daten vorliegend
INR (Labor)	Keine Daten vorliegend	Keine Daten vorliegend
INR (CoaguCheck®)	Keine Daten vorliegend	Keine Daten vorliegend
PTT	Keine Daten vorliegend	Keine Daten vorliegend
ROTEM (CT-InTEM, CT-ExTEM)	Keine Daten vorliegend	Keine Daten vorliegend
ROTEM (MCF in allen Ansätzen)	Keine Daten vorliegend	Keine Daten vorliegend
Verschlusszeit (PFA)	Keine Daten vorliegend	Keine Daten vorliegend
Multiplate®	Keine Daten vorliegend	Keine Daten vorliegend
Von Willebrand Faktor Aktivität	Keine Daten vorliegend	Keine Daten vorliegend
Von Willebrand Faktor Antigen	Keine Daten vorliegend	Keine Daten vorliegend
Thrombinzeit	Keine Daten vorliegend	Keine Daten vorliegend
Fibrinogen (Clauss, mit <50U Thrombin im Reagenz)	Keine Daten vorliegend	Keine Daten vorliegend
Faktoren II, V, VII, X	Keine Daten vorliegend	Keine Daten vorliegend
Faktoren VIII, IX, XI, XII	Keine Daten vorliegend	Keine Daten vorliegend
Faktor XIII	Keine Daten vorliegend	Keine Daten vorliegend
Anti-Xa-Test (für Heparine, LMWH)	Keine Daten vorliegend	Keine Daten vorliegend
D-Dimere	Keine Daten vorliegend	Keine Daten vorliegend
Antithrombin (chromogen über IIa)	Keine Daten vorliegend	Keine Daten vorliegend
Antithrombin (chromogen über Xa)	Keine Daten vorliegend	Keine Daten vorliegend
APC-Resistenz (über PTT)	Keine Daten vorliegend	Keine Daten vorliegend
APC-Resistenz (Prothrombinaktivierung)	Keine Daten vorliegend	Keine Daten vorliegend
Protein C Aktivität (chromogen)	Keine Daten vorliegend	Keine Daten vorliegend
Protein S Aktivität (clotting)	Keine Daten vorliegend	Keine Daten vorliegend
Lupus Antikoagulanzen (dRVVT)	Keine Daten vorliegend	Keine Daten vorliegend
FVL-PGM-Mutation (Gendiagnostik)	Keine Daten vorliegend	Keine Daten vorliegend

PRADAXA®	Veränderungen (dosisabhängig)	Bemerkungen
Quick (%)	↓↓↓	
INR (Labor)	↑↑	
INR (CoaguCheck®)	↑↑	
PTT	↑↑	
ROTEM (CT-InTEM, CT-ExTEM)	Keine Daten	
ROTEM (MCF in allen Ansätzen)	Keine Daten	
Verschlusszeit (PFA)	⇔	
Multiplate®	⇔	
Von Willebrand Faktor Aktivität	⇔	
Von Willebrand Faktor Antigen	⇔	
Thrombinzeit	↑↑↑	
Fibrinogen (Clauss, mit <50U Thrombin im Reagenz)	↓↓↓	
Faktoren II, V, VII, X	↓	
Faktoren VIII, IX, XI, XII	↓↓↓	
Faktor XIII	↓↓↓↓	
Anti-Xa-Test (für Heparine, LMWH)	Keine Daten	
D-Dimere	Keine Daten	
Antithrombin (chromogen über IIa)	↑	
Antithrombin (chromogen über Xa)	⇔	
APC-Resistenz (über PTT)	↑↑↑	
APC-Resistenz (Prothrombinaktivierung)	↑↑↑	
Protein C Aktivität (chromogen)	⇔	
Protein S Aktivität (clotting)	↑↑	
Lupus Antikoagulanzen (dRVVT)	↑↑↑	
FVL-PGM-Mutation (Gendiagnostik)	⇔	

XARELTO®	Veränderungen (dosisabhängig)	Bemerkungen
Quick (%)	↓↓↓	nach Karenz von 48 Std Quick / INR interpretierbar*
INR (Labor)	↑↑↑	
INR (CoaguCheck®)	↑↑↑	
PTT	↑	
ROTEM (CT-InTEM, CT-ExTEM)	↑	
ROTEM (MCF in allen Ansätzen)	⇔	
Verschlusszeit (PFA)	⇔	
Multiplate®	⇔	
Von Willebrand Faktor Aktivität	⇔	
Von Willebrand Faktor Antigen	⇔	
Thrombinzeit	⇔	
Fibrinogen (Clauss, mit <50U Thrombin im Reagenz)	⇔	
Faktoren II, V, VII, X	↓↓↓	
Faktoren VIII, IX, XI, XII	↓↓↓	
Faktor XIII	⇔	
Anti-Xa-Test (für Heparine, LMWH)	↑↑↑	
D-Dimere	⇔	
Antithrombin (chromogen über IIa)	⇔	
Antithrombin (chromogen über Xa)	↑	
APC-Resistenz (über PTT)	↑	
APC-Resistenz (Prothrombinaktivierung)	⇔	
Protein C Aktivität (chromogen)	⇔	
Protein S Aktivität (clotting)	↑↑↑	
Lupus Antikoagulanzen (dRVVT)	↑↑↑↑	
FVL-PGM-Mutation (Gendiagnostik)	⇔	

6) Elektive Eingriffe (Operationen, Interventionen) mit Blutungsrisiko

Bridging:

Dank der kurzen HWZ der DOAKs kann ein Bridging mit LMWH entfallen.

Falls (bei maximalem VTE/Insult-Risiko bzw. schwerer Niereninsuff.) ein Bridging erwünscht ist, sollte dieses mit UFH erfolgen, da LMWH hier keinen Vorteil bringen.

OP unter DOAKs:

Bei **geringem Blutungsrisiko** (vor dem Hintergrund einer strengen „Nutzen-Risiko-Abwägung“, penibler klinischer Beobachtung und absoluter Vigilanz des OP-Teams) wird eine Operation unter Beibehaltung der DOAK-Medikation empfohlen

Spiegelbestimmung: (s. Pkt. 3)

Nicht obligat; bei Niereninsuff. und Verdacht auf Kumulation aber empfohlen!

ELIQUIS® 2,5 / 5 mg	<u>Pause vor</u> OP / Intervention	Operation ↻ Intervention	<u>Pause nach</u> Intervention	Bemerkungen
Mittleres Blutungs-Risiko	24 h		Je nach Blutungsrisiko	<u>Bis zum Beginn der DOAK-Therapie:</u>
Hohes Blutungs-Risiko	48 h			Übliche postop. VTE-Prophylaxe mittels LMWH!

PRADAXA® 110 /150 mg	<u>Pause vor</u> Intervention	Operation ↻ Intervention	<u>Pause nach</u> Intervention	Bemerkungen
Mittleres Blutungs-Risiko	CrCl >50: 36 h CrCl <50: 2-3 d		Je nach Blutungsrisiko	<u>Bis zum Beginn der DOAK-Therapie:</u>
Hohes Blutungs-Risiko	CrCl >50: 2-3 d CrCl <50: ≥ 4 d			Übliche postop. VTE-Prophylaxe mittels LMWH!

XARELTO® 15 / 20mg	<u>Pause vor</u> OP / Intervention	Operation ↻ Intervention	<u>Pause nach</u> Intervention	Bemerkungen
Mittleres Blutungs-Risiko	24 h		Je nach Blutungsrisiko	<u>Bis zum Beginn der DOAK-Therapie:</u>
Hohes Blutungs-Risiko	48 h			Übliche postop. VTE-Prophylaxe mittels LMWH!

7) Noteingriffe

Zur Gerinnungskorrektur bei vitaler Blutung / nicht aufzuschiebender blutungsriskanter Operation/Intervention liegen keine Studien vor. Die Empfehlungen basieren auf den Angaben der Fachinformationen der jeweiligen Medikamente und auf Expertenempfehlungen.

Spiegelbestimmung: (s. Pkt. 3)

Zur Einschätzung des Blutungsrisikos sinnvoll!

1. **Eingriff verschiebbar:**

- **Karenzzeiten** beachten (s. Pkt. 5)

2. **Eingriff NICHT verschiebbar** (sofortige, vitale Indikation!):

a. **Geringes Blutungsrisiko:**

- Keine Gerinnungskorrektur
- weiteres Vorgehen je nach Blutung

b. **Hohes Blutungsrisiko:**

- Sofortige Gerinnungskorrektur
(s. „lebensbedrohliche Blutung“ - Pkt. 7)

Ausgedruckt am: 18.3.2014	ACHTUNG: gültig ist nur die aktuelle elektronische Version!
Erstellt von: G. Pfanner, / Geprüft von : AMK	Seite 16 von 24
Freigabe von: R. Germann u. R. Mathies	

8) Lebensbedrohliche Blutung

Zur Gerinnungskorrektur bei vitaler Blutung / nicht aufzuschiebender blutungsrisikanter Operation/Intervention liegen keine Studien vor. Die Empfehlungen basieren auf den Angaben der Fachinformationen der jeweiligen Medikamente und auf Expertenempfehlungen.

THERAPIE-SCHRITTE (Eskalation)	Erläuterungen
ABSETZEN der SPEZIFISCHEN Antikoagulation (Eliquis®, Pradaxa®, Xarelto®)	„Nutzen-Risiko-Abwägung“: ⇒ Die „Beherrschung einer Blutung“ hat immer vor dem Hintergrund einer möglichen „Thromboembolie-Gefahr“ zu geschehen! ⇒ Neubeginn der spezifischen Antikoagulation sobald dies von Seiten des Blutungsrisikos erlaubt ist. ⇒ Übliche VTE-Prophylaxe beachten!
VERMEIDUNG zusätzlicher gerinnungshemmender Substanzen mit Thrombozyten-hemmendem Effekt: <i>COX-I-Hemmer (ASS, NSAR)</i> <i>ADP-Rez-Blocker (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor)</i> <i>GPIIb-IIIa-Blocker (Abciximab, Eptifibatid, Tirofiban)</i> <i>Antidepressiva (SSRI, SNRI)</i>	„Nutzen-Risiko-Abwägung“: ⇒ (N)OPAs* wie ASS, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor dürfen nur unter strikter Beachtung des vorliegenden „Verschluss-Risikos“ karenziert werden und sollten sobald als möglich wieder begonnen werden!
BLUTUNGSANAMNESE	Hinweise auf Koagulopathie? ⇒ Spezifische Korrekturmöglichkeit?
SICHERUNG der DIURESE	renale Elimination aller DOAKs: ⇒ Eliquis® 25% ⇒ Pradaxa® 80% ⇒ Xarelto® 33%
MECHANISCHE BLUTSTILLUNG	⇒ Kompression ⇒ topische Hämostyptika ⇒ chirurgische Blutstillung ⇒ interventionell-radiologische Blutstillung
BEREITSTELLUNG der nötigen BLUTKONSERVEN	⇒ EK ⇒ TK ⇒ FFP
BEREITSTELLUNG der nötigen GERINNUNGSFAKTOREN	⇒ PPSB-Konzentrat (Beriplex®) ⇒ Fibrinogen-Konz.(Hämo-complettan®) ⇒ F-XIII-Konz. (Fibrogamin®)
anhaltend diffuse, bedrohliche Blutung (ohne ersichtliche Blutungsquelle) ↓↓↓	

* (N)OPAs = (Neue) Orale Plättchen Aggregations-Inhibitoren

Ausgedruckt am: 18.3.2014	ACHTUNG: gültig ist nur die aktuelle elektronische Version!
Erstellt von: G. Pfanner, / Geprüft von : AMK	Seite 17 von 24
Freigabe von: R. Germann u. R. Mathies	

↓ ↓ ↓ anhaltend diffuse, bedrohliche Blutung (ohne ersichtliche Blutungsquelle): ↓ ↓ ↓	
"REVERSIERUNG" einer DOAK-Wirkung Indikation = klinische Blutung! Labor-Hinweise bzgl. DOAK-Wirkung: ⇒ <u>Eliquis®</u> Keine Spiegelangaben ⇒ <u>Pradaxa®</u> Blutungsgefahr bei > 200ng/ml ⇒ <u>Xarelto®</u> Blutungsgefahr bei > 200ng/ml	⇒ PPSB-Konzentrat (Beriplex®) ○ 25 IE/kgKG als Erstdosis ○ Repetition nach Labor/Klinik: 25 IE/kgKG
"ULTIMA-RATIO-REVERSIERUNG" einer DOAK-Wirkung	⇒ rFVIIa (Novoseven®)* ○ 50mcg/kgKG ○ Repetition nach Labor/Klinik: 50mcg/kgKG ⇒ Aktiviertes PPSB-Konz. (FEIBA®)** ○ 25 IE/kgKG ○ Repetition nach Labor/Klinik: 25 IE/kgKG
"KORREKTUR" einer evtl. Verlust-Koagulopathie	ROTEM®-Monitoring empfohlen / Therapie idem TIC (s. Pkt. 4) ⇒ Fibrinogen-Konz. (Hämocomplettan®) ⇒ EK, TK, FFP
"KORREKTUR" evtl. sonstiger detektierter Gerinnungsstörungen	Tc-Hemmung (PFA™-VZ, Multitplate®) von Willebrand-Syndrom (PFA™-VZ) ⇒ DDAVP (Octostim®) ○ 0,3mcg/kgKG ⇒ Tranexamsäure (Cyklokapron®) ⇒ vWF-Konzentrat (Haemate®) ⇒ TK

* **Novoseven®**: Beachte „preconditions“; Vorgehen wie bei TIC (Massivtransfusion).

** **FEIBA®**: bei Fehlen evidenter Vorteile gegenüber Novoseven® aktuell in Vorarlberg nicht vorrätig.

9) Beachtung von Interaktionen

Die jeweiligen Fachinformationen sind zu beachten!

ELIQUIS® 2,5 / 5 mg			
Medikament	Kombination mit Apixaban	Plasmaspiegel von Apixaban	Kommentar
NSAR (COX-1-Hemmer)	✓	↔	Blutungsrisiko erhöht, idem zu VKA / LMWH
Singul. Plättchenhemmung: ASS (≤ 325mg), Clopidogrel (75mg)	✓	↔	Blutungsrisiko erhöht, (idem VKA / LMWH)
Cyclosporin, Nifedipin, Midazolam, Dexamethason, Fluconazol, Erythromycin	✓	↔	Kombination ohne Einschränkung mögl.
Verapamil, Amiodaron, Digoxin	✓	↔	Kombination ohne Einschränkung mögl.
Antacida, H2-Rez-Blocker, PPIs	✓	↔	Kombination ohne Einschränkung mögl.
Clarithromycin, Telithromycin	≈	↗	CAVE eingeschränkte Nierenfunktion!
P-Glykoprotein-Induktoren: Rifampicin, Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Johanniskraut	✗	↘↘	
Azol-Antimykotika: Ketoconazol, Itraconazol, Miconazol etc.	✗	↗↗	
HIV-Protease-Inhibitoren: Ritonavir, Indinavir, Atazanavir, etc.	✗	↗↗	
Duale Plättchenhemmung: ASS + Clopidogrel ASS + Prasugrel ASS + Ticagrelor	✗	↔	



ohne Einschränkung möglich



mit Vorbehalt (strenge „Nutzen-Risiko-Abwägung“)



kontraindiziert!!!

PRADAXA® 110 /150 mg			
Medikament	Kombination mit Dabigatran	Plasmaspiegel von Dabigatran	Kommentar
NSAR (COX-1-Hemmer) SSRI, SNRI	✓	↔	Blutungsrisiko erhöht, idem zu VKA / LMWH Dosisanpassung von Dabigatran erwägen
Singul. Plättchenhemmung: ASS (≤ 100mg), Clopidogrel (75mg)	✓	↔	Blutungsrisiko erhöht, idem zu VKA / LMWH Dosisanpassung von Dabigatran erwägen
Amiodaron, Chinidin	✓	↔	Kombination ohne Einschränkung mögl.
Antacida, H2-Rez-Blocker, PPIs	✓	↓	AUC 30% reduziert! In Studien aber keinen Einfluss auf die Wirksamkeit.
Verapamil	✓	↑	Dosis-Reduktion: Pradaxa 110mg 2xtgl.
P-Glykoprotein-Induktoren: Rifampicin, Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Johanniskraut	✗	↓↓	
Azol-Antimykotika: Ketoconazol, Itraconazol, Miconazol etc.	✗	↑↑	
HIV-Protease-Inhibitoren: Ritonavir, Indinavir, Atazanavir, etc.	✗	↑↑	
Duale Plättchenhemmung: ASS + Clopidogrel ASS + Prasugrel ASS + Ticagrelor	✗	↔	



ohne Einschränkung möglich



mit Vorbehalt (strenge „Nutzen-Risiko-Abwägung“)



kontraindiziert!!!

XARELTO® 15 / 20mg			
Medikament	Kombination mit Rivaroxaban	Plasmaspiegel von Rivaroxaban	Kommentar
NSAR (COX-1-Hemmer)	✓	↔	Blutungsrisiko erhöht, idem zu VKA / LMWH
Singul. Plättchenhemmung: ASS (≤ 100mg), Clopidogrel (75mg)	✓	↔	Blutungsrisiko erhöht, (idem VKA / LMWH)
Cyclosporin, Nifedipin, Midazolam, Dexamethason, Fluconazol, Erythromycin	✓	↔	Kombination ohne Einschränkung mögl.
Simvastatin, Atorvastatin	✓	↔	Kombination ohne Einschränkung mögl.
Verapamil, Amiodaron, Digoxin	✓	↔	Kombination ohne Einschränkung mögl.
Antacida, H2-Rez-Blocker, PPIs	✓	↔	Kombination ohne Einschränkung mögl.
Clarithromycin, Telithromycin	≈	↗	CAVE eingeschränkte Nierenfunktion!
P-Glykoprotein-Induktoren: Rifampicin, Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Johanniskraut	✗	↘↘	
Azol-Antimykotika: Ketoconazol, Itraconazol, Miconazol etc.	✗	↗↗	AUC ca 2,6-fach erhöht!
HIV-Protease-Inhibitoren: Ritonavir, Indinavir, Atazanavir, etc.	✗	↗↗	AUC ca 2,6-fach erhöht!
Duale Plättchenhemmung: ASS + Clopidogrel ASS + Prasugrel ASS + Ticagrelor	✗	↔	Rivaroxaban > 5mg: Blutungsrisiko deutlich erhöht (idem VKA / LMWH)



ohne Einschränkung möglich



mit Vorbehalt (strenge „Nutzen-Risiko-Abwägung“)



kontraindiziert!!!

10) Umstellung von VKA (Sintrom®, Marcoumar®) auf DOAK

Die jeweiligen Fachinformationen sind zu beachten!

Bridging: (s. Pkt. 5)

Dank der kurzen HWZ der DOAKs kann ein Bridging mit LMWH entfallen.

Falls (bei maximalem VTE/Insult-Risiko bzw. schwerer Niereninsuff.) ein Bridging erwünscht ist, sollte dieses mit UFH erfolgen, da LMWH hier keinen Vorteil bringen.

ELIQUIS® 2,5 / 5 mg	Monitoring der VKA		Start mit DOAK	Kommentar:
→→→→→ X	☑☑☑☑☑☑	INR < 2,0	→→→→→	
VKA STOP X	INR-Messungen täglich			Beginn DOAK sobald INR < 2,0

PRADAXA® 110 / 150 mg	Monitoring der VKA		Start mit DOAK	Kommentar:
→→→→→ X	☑☑☑☑☑☑	INR < 2,0	→→→→→	
VKA STOP X	INR-Messungen täglich			Beginn DOAK sobald INR < 2,0

XARELTO® 15 / 20mg	Monitoring der VKA		Start mit DOAK	Kommentar:
→→→→→ X	☑☑☑☑☑☑	INR < 2,0	→→→→→	
VKA STOP X	INR-Messungen täglich			Beginn DOAK sobald INR < 2,0 Bei minimalem Blutungsrisiko: Beginn bei INR < 2,5

11) Umstellung von DOAK auf VKA (Sintrom®, Marcoumar®)

Die jeweiligen Fachinformationen sind zu beachten!

Bridging: (s. Pkt. 5)

Dank der kurzen HWZ der DOAKs kann ein Bridging mit LMWH entfallen.

Falls (bei maximalem VTE/Insult-Risiko bzw. schwerer Niereninsuff.) ein Bridging erwünscht ist, sollte dieses mit UFH erfolgen, da LMWH hier keinen Vorteil bringen.

ELIQUIS® 2,5 / 5 mg	Monitoring der VKA	Ende der DOAK	Kommentar:
Start mit VKA (übliche Startdosis)	INR-Messungen jeweils vor der nächsten DOAK-Einnahme	DOAK STOP X Sobald INR ≥ 2,0	

PRADAXA® 110 / 150 mg	<i>Es liegen keine Angaben zur dieser Form der Umstellung vor!</i>		
---------------------------------	--	--	--

XARELTO® 15 / 20mg	Monitoring der VKA	Ende der DOAK	Kommentar:
Start mit VKA (übliche Startdosis)	INR-Messungen jeweils vor der nächsten DOAK-Einnahme	DOAK STOP X Sobald INR an 2 aufeinander folgenden Tagen im <u>INR-Zielbereich</u> : INR 2,5 - 3,0	<i>Bis dato liegen nur geringe Erfahrungen zu diesem Management vor!</i>

12) Umstellung von LMWH auf DOAKs / und umgekehrt

Die jeweiligen Fachinformationen sind zu beachten!

Bridging: (s. Pkt. 5)

Dank der kurzen HWZ der DOAKs kann ein Bridging mit LMWH entfallen.

Falls (bei maximalem VTE/Insult-Risiko bzw. schwerer Niereninsuff.) ein Bridging erwünscht ist, sollte dieses mit UFH erfolgen, da LMWH hier keinen Vorteil bringen.

Pharmakokinetik:

Wegen der sehr ähnlichen Pharmakokinetik kann eine 1:1 – Umstellung (also ein Austausch) vorgenommen werden!

ELIQUIS® 2,5 / 5 mg PRADAXA® 110 / 150 mg XARELTO® 10 / 15 / 20mg	<u>Monitoring der LMWH*</u>	<u>Start mit DOAK</u>	Kommentar:
→→→→→→→ X		→→→→→→→→→	
LMWH STOP X	<u>kann entfallen</u>	Zum nächsten „LMWH“-Termin!	Zur Umstellung von Fondaparinux (Arixtra®) liegen keine Angaben vor.

* CAVE: falsch hohe anti-Xa-Werte für LMWH unter Eliquis® und Xarelto® (s. Pkt. 4)

Literatur beim Ersteller

Ausgedruckt am: 18.3.2014	ACHTUNG: gültig ist nur die aktuelle elektronische Version!
Erstellt von: G. Pfanner, / Geprüft von : AMK	Seite 24 von 24
Freigabe von: R. Germann u. R. Mathies	