

Blutungen unter oraler Antikoagulation – Was muss man wissen bei NOAK und Falithrom?

25. Leipzig–Probstheidaer Notfalltag – 18.11.2017

Simon Kircher – Herzzentrum Leipzig – Abt. für Rhythmologie



Antikoagulanzen - Übersicht

- Vitamin-K-Antagonisten (VKAs)
- Nicht-VKA-Antikoagulanzen (NOAKs)
- Heparine (UFH, NMH)
- Fondaparinux, Lepirudin etc.

Antikoagulanzen - Übersicht

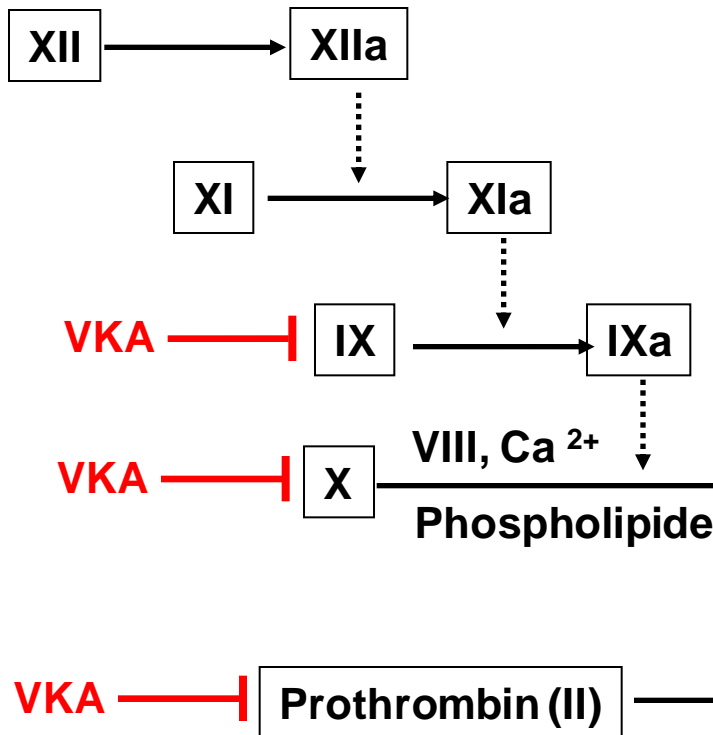
- Vitamin-K-Antagonisten (VKAs)
- Nicht-VKA-Antikoagulanzen (NOAKs)
- Heparine (UFH, NMH)
- Fondaparinux, Lepirudin etc.

Übersicht NOAKs

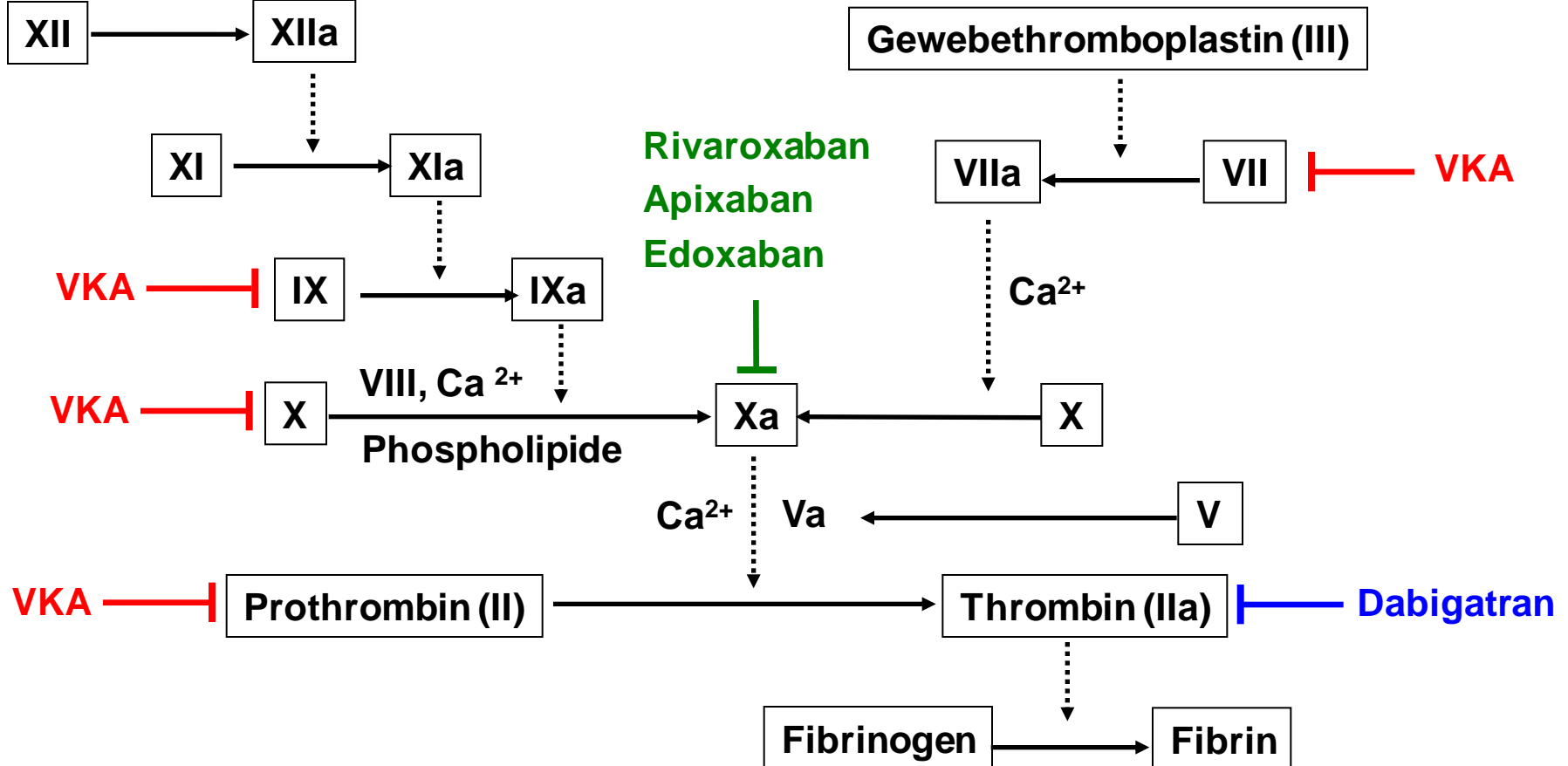
- Dabigatran (Pradaxa®)
- Rivaroxaban (Xarelto®)
- Apixaban (Eliquis®)
- Edoxaban (Lixiana®)
- Betrixaban

Blutgerinnung („Koagulation“)

Intrinsisches System



Extrinsisches System



Indikationen zur OAK

- Vorhofflimmern
- Thrombembolien
- Klappenprothesen
- Gerinnungsstörungen

Indikationsspektrum NOAKs

	DABIGATRAN (Pradaxa)	RIVAROXABAN (Xarelto)	APIXABAN (Eliquis)	EDOXABAN (Lixiana)
Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern und ≥ 1 Risikofaktor	+	+	+	+
Therapie von tiefen Beinvenenthrombosen bzw. Lungenembolien	+	+	+	+
Prophylaxe rezidivierender tiefer Beinvenenthrombosen bzw. Lungenembolien	+	+	+	+
Primärprävention venöser Thrombembolien nach elektivem chirurgischem Hüft- oder Kniegelenkersatz	+	+	+	-

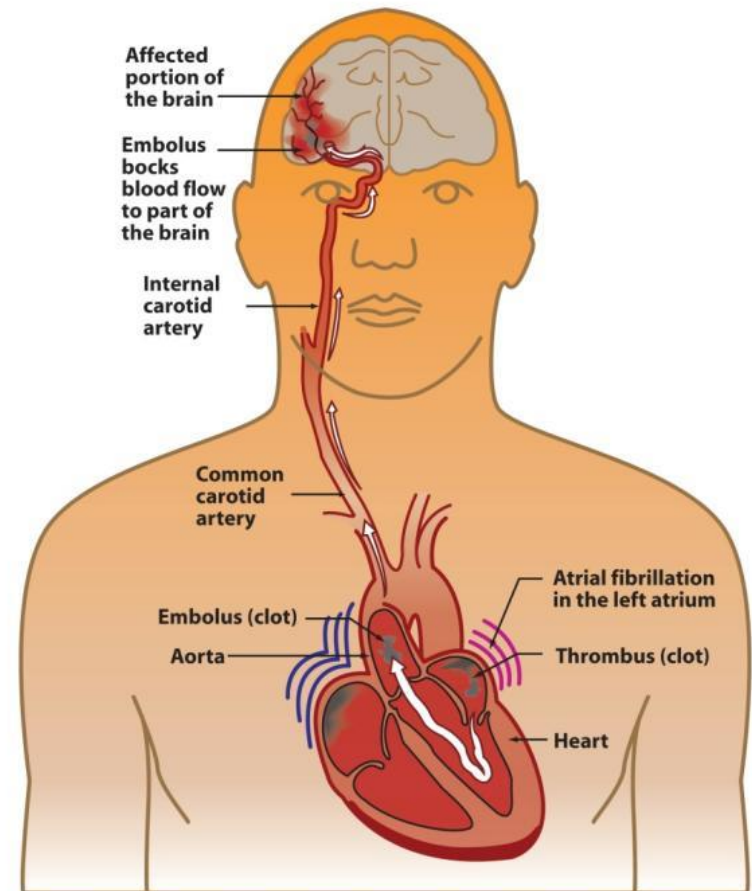
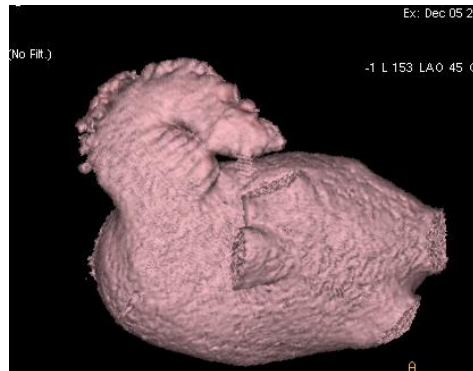
Indikationen zur OAK

- Vorhofflimmern
- Thrombembolien
- Klappenprothesen
- Gerinnungsstörungen

Indikationen zur OAK

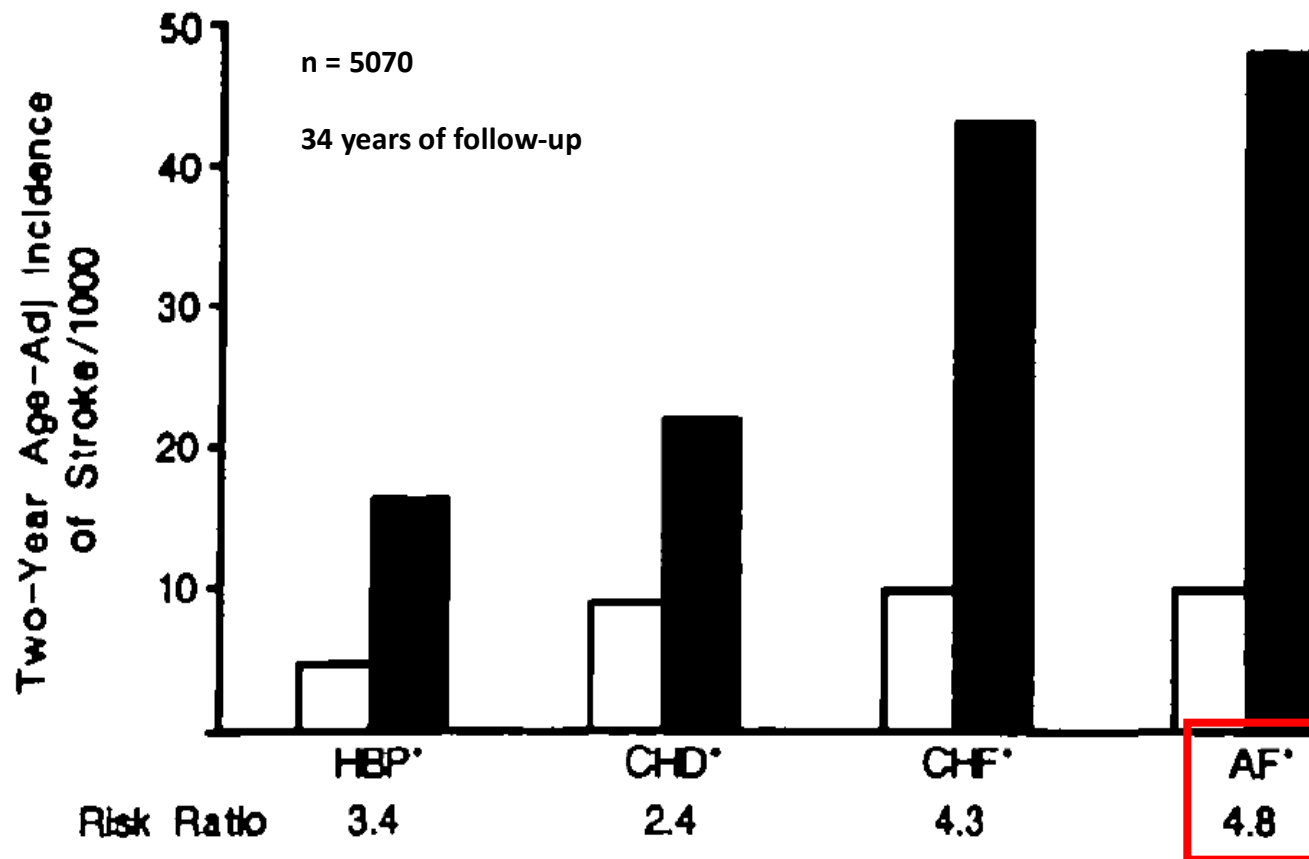
- Vorhofflimmern
- Thrombembolien
- Klappenprothesen
- Gerinnungsstörungen

Vorhofflimmern und Schlaganfall

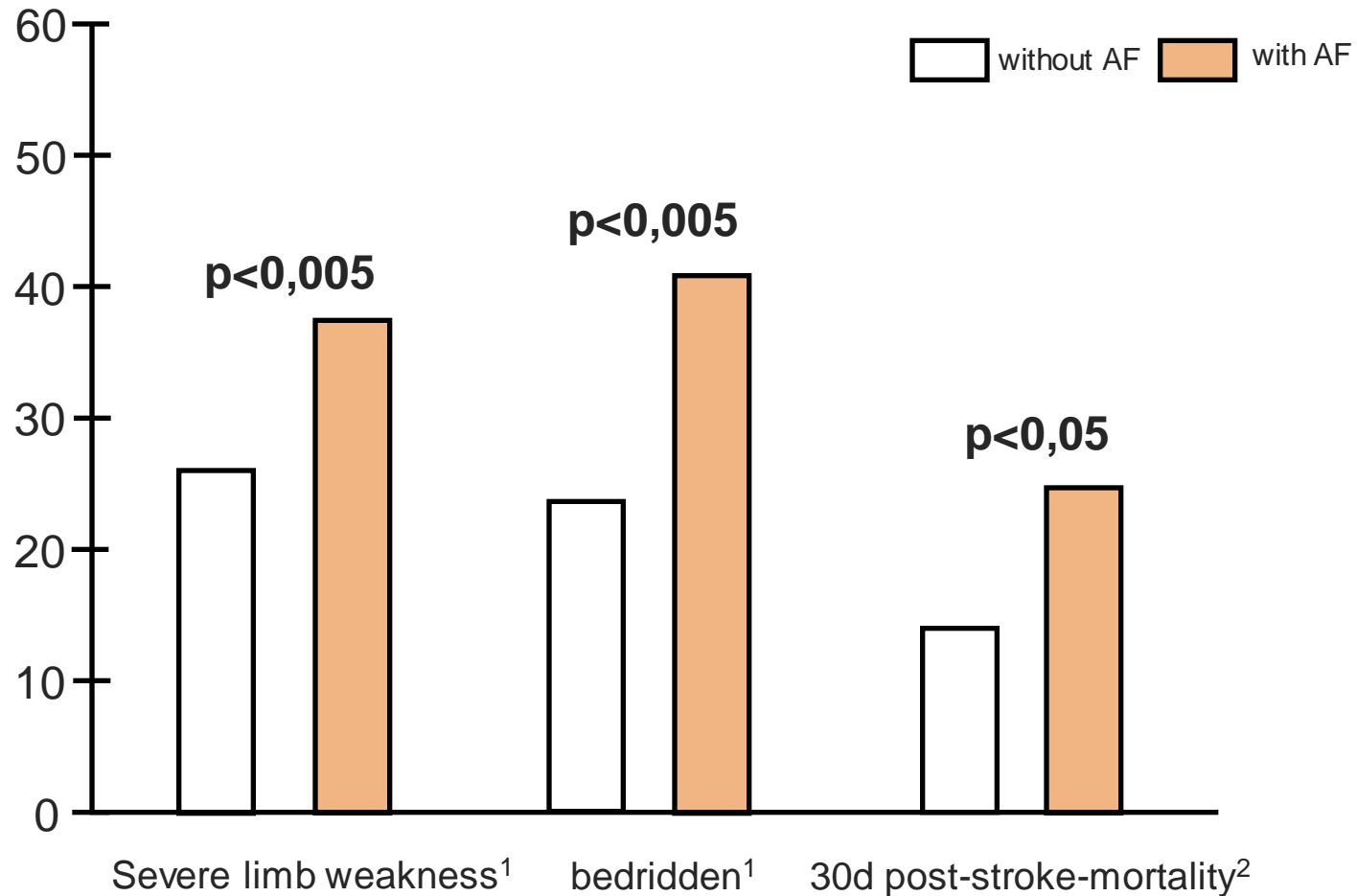


Vorhofflimmern und Schlaganfall

Framingham-Studie



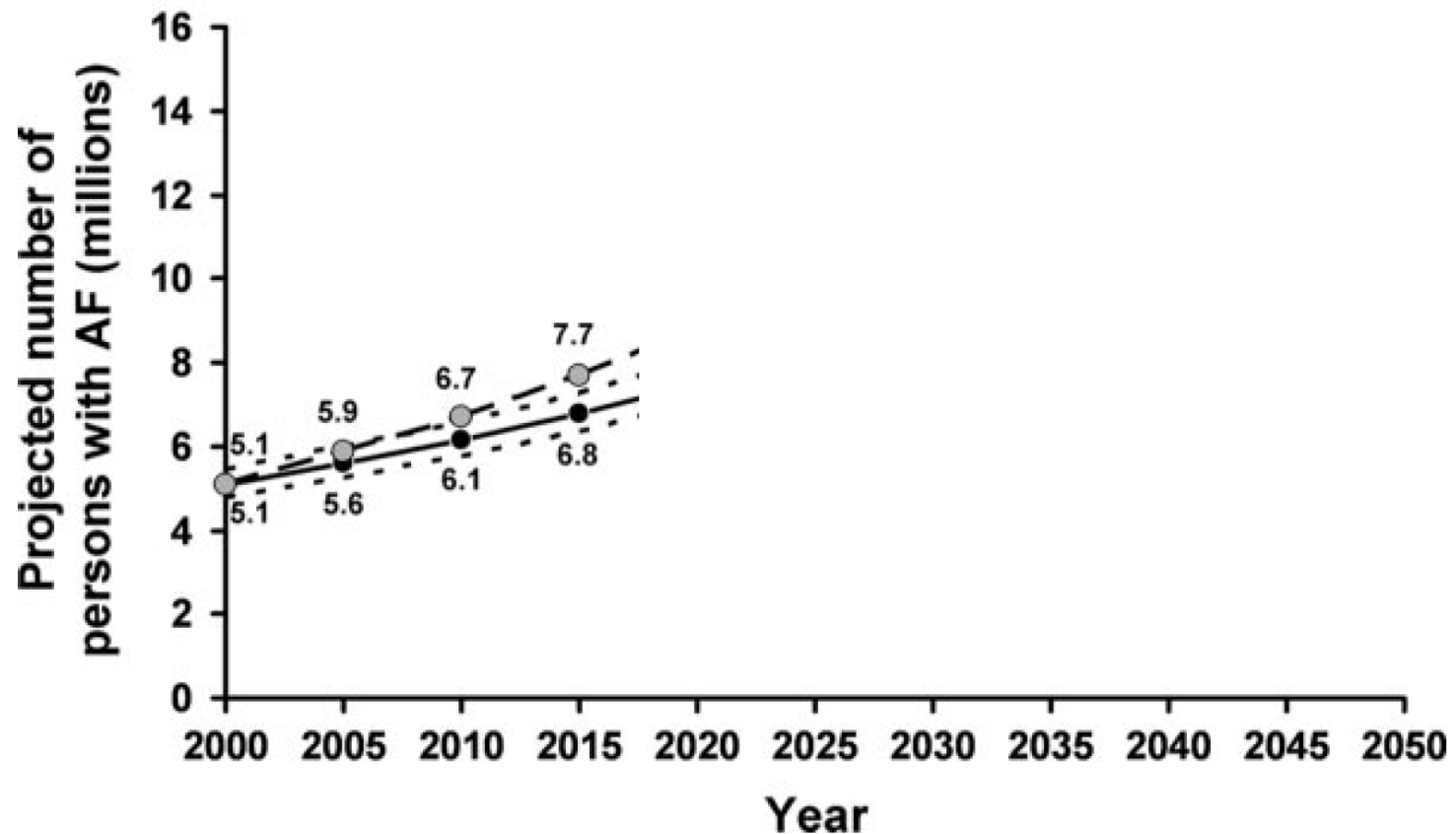
Vorhofflimmern und Schlaganfall



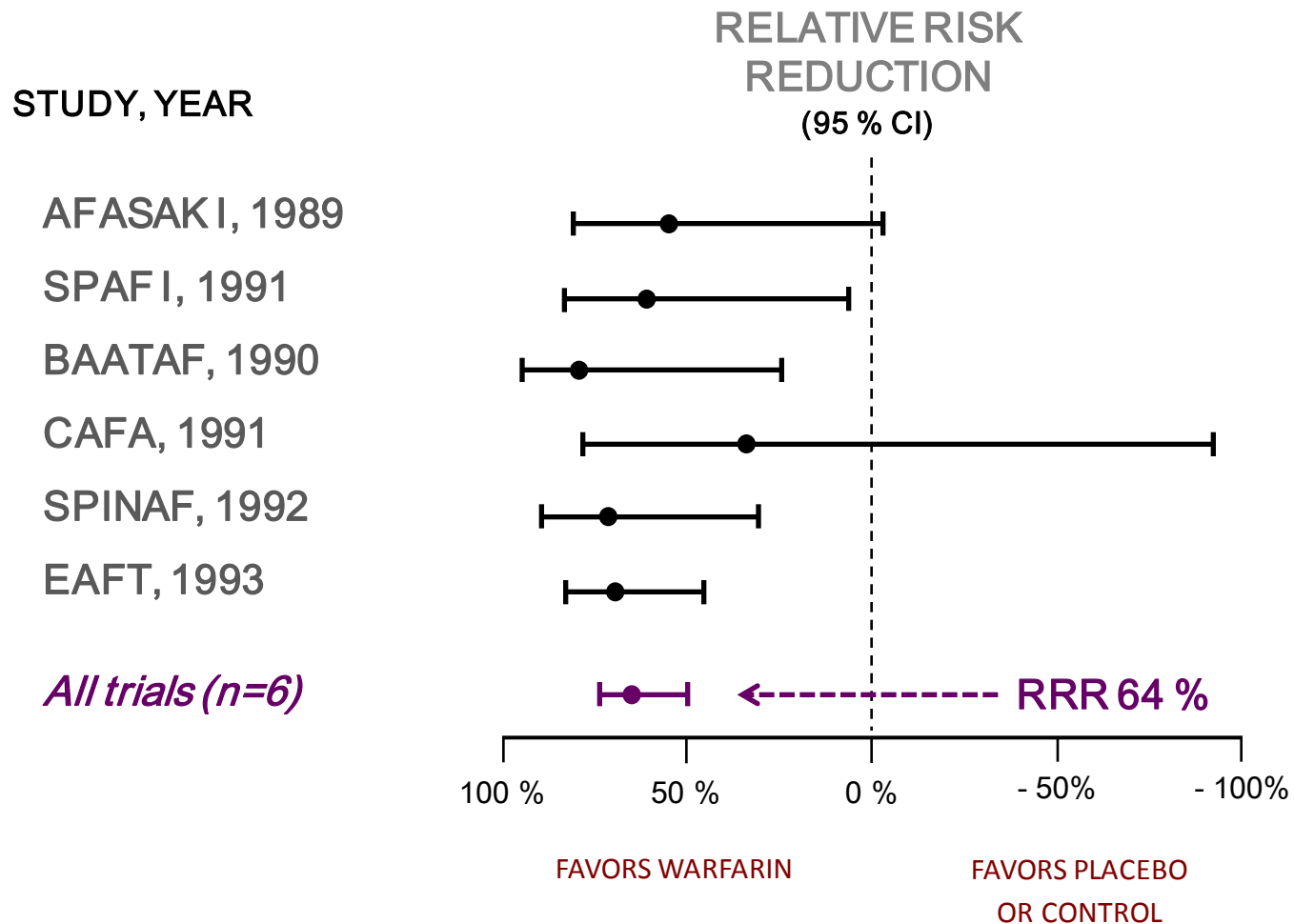
¹ Dulli et al., Neuroepidemiology 2003; 22:118-123

² Lin et al., Stroke 1996; 27:1760-1764.

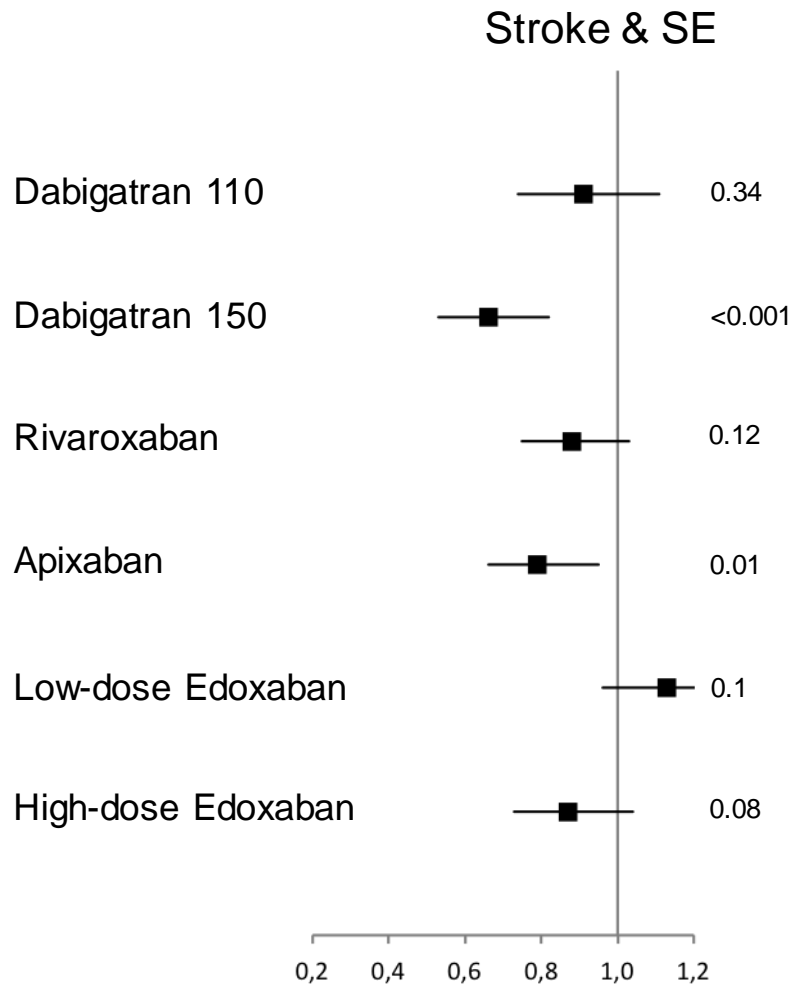
Epidemiologie von Vorhofflimmern



VKAs und Schlaganfall



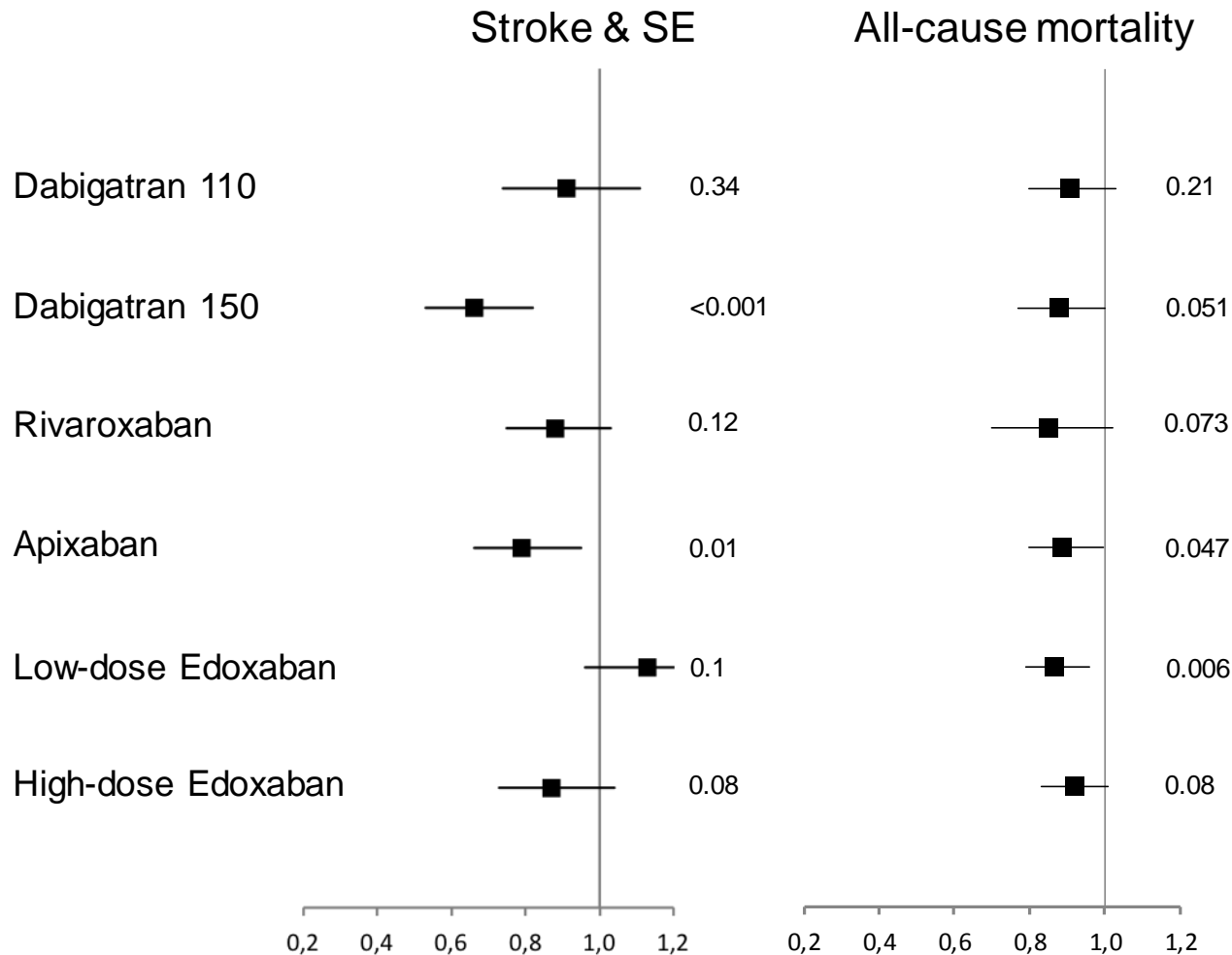
NOAKs versus VKA



Connolly et al., NEJM 2009;361: 1139-51; Patel et al., NEJM 2011;365: 883-91; Granger et al. NEJM 2011;365: 981-92; Giugliano et al., NEJM 2013;369:2093-104.

Direkte Vergleichsstudien zwischen verschiedenen NOAKs sind nicht durchgeführt worden. Direkte Vergleiche können daher nicht vorgenommen werden.

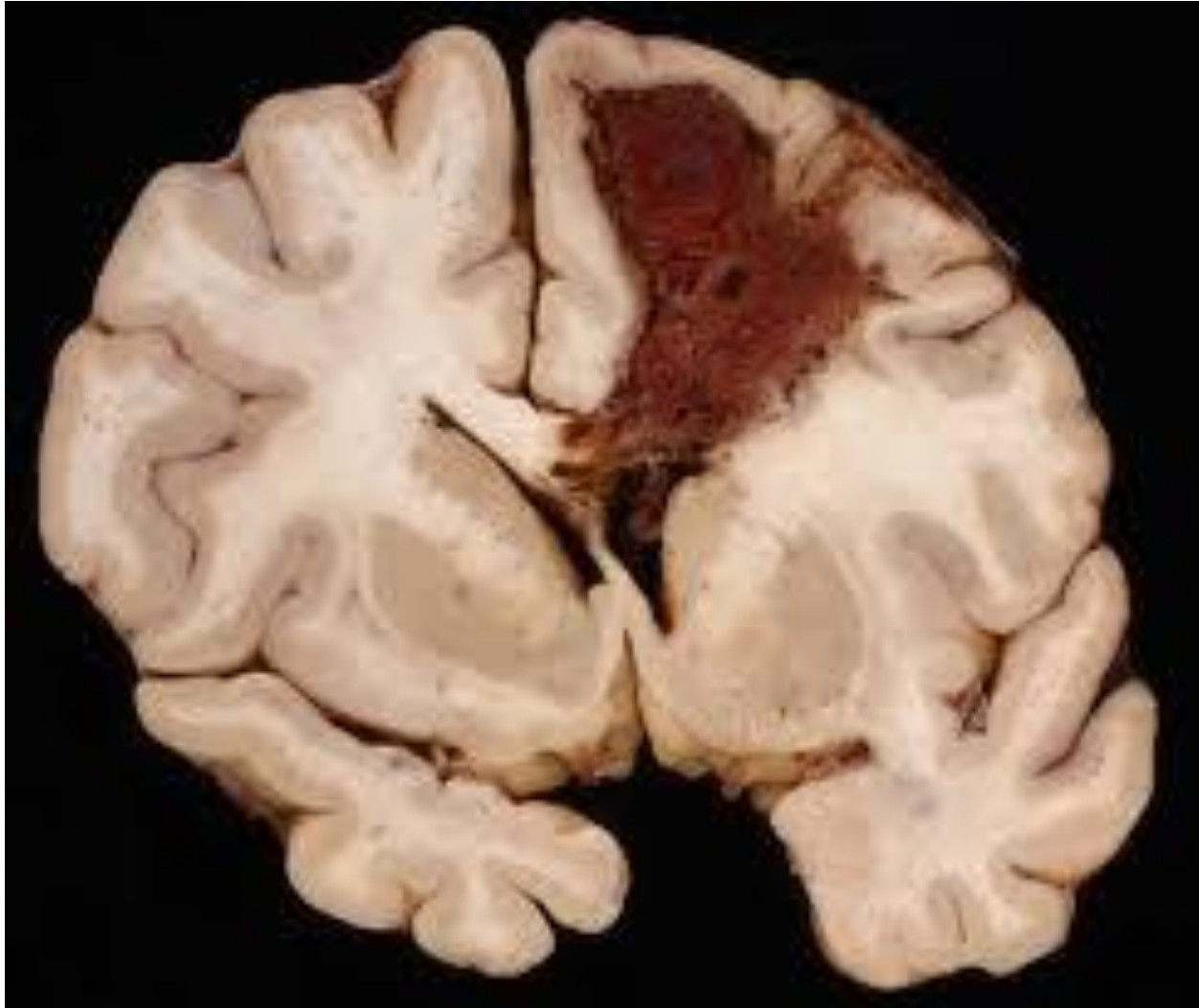
NOAKs versus VKA



Connolly et al., NEJM 2009;361: 1139-51; Patel et al., NEJM 2011;365: 883-91; Granger et al. NEJM 2011;365: 981-92; Giugliano et al., NEJM 2013;369:2093-104.

Direkte Vergleichsstudien zwischen verschiedenen NOAKs sind nicht durchgeführt worden. Direkte Vergleiche können daher nicht vorgenommen werden.

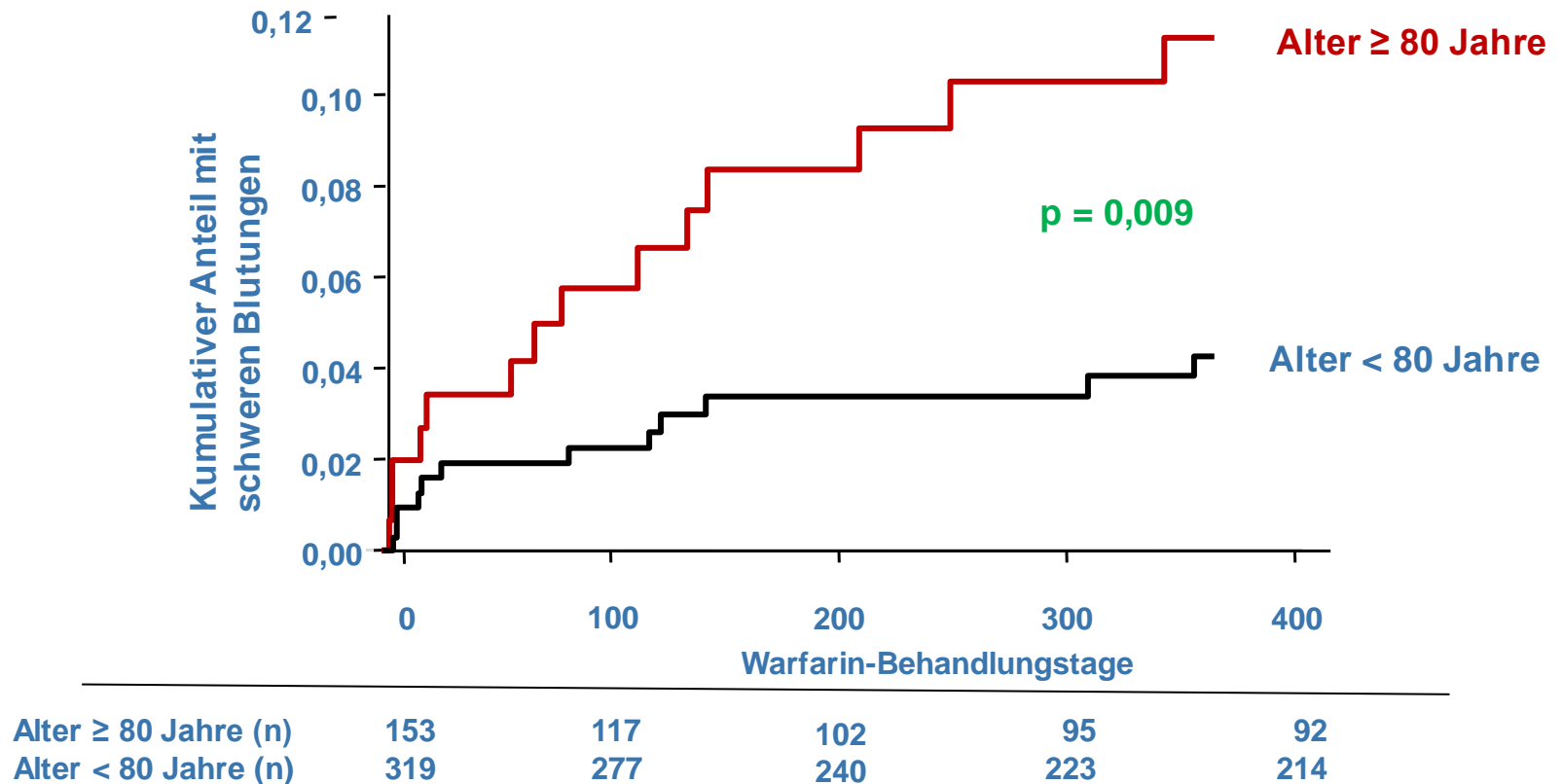
... aber !



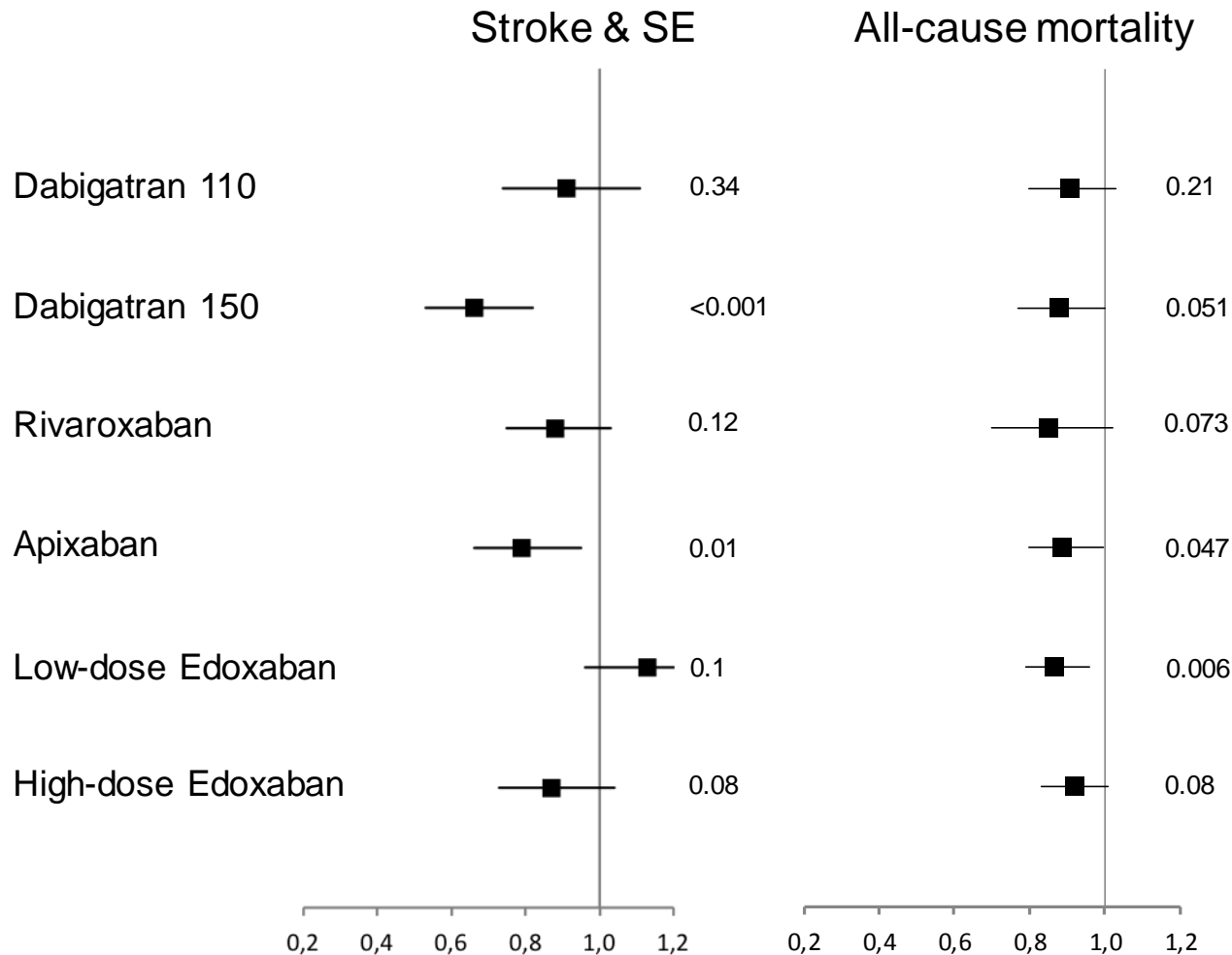
Schwere Blutungen unter OAK

Substanz	Studie	Inzidenz (%/Jahr)
Warfarin	RE-LY	3.1 – 3.4
	ROCKET-AF	
	ARISTOTLE	
	ENGAGE AF-TIMI 48	
Dabigatran 110	RE-LY	1.4 – 3.6
Dabigatran 150	RE-LY	
Rivaroxaban	ROCKET-AF	
Apixaban	ARISTOTLE	
	AVERROES	
Edoxaban high-dose	ENGAGE AF-TIMI 48	
Edoxaban low-dose	ENGAGE AF-TIMI 48	1.2
ASS	AVERROES	

Schwere Blutungen unter OAK



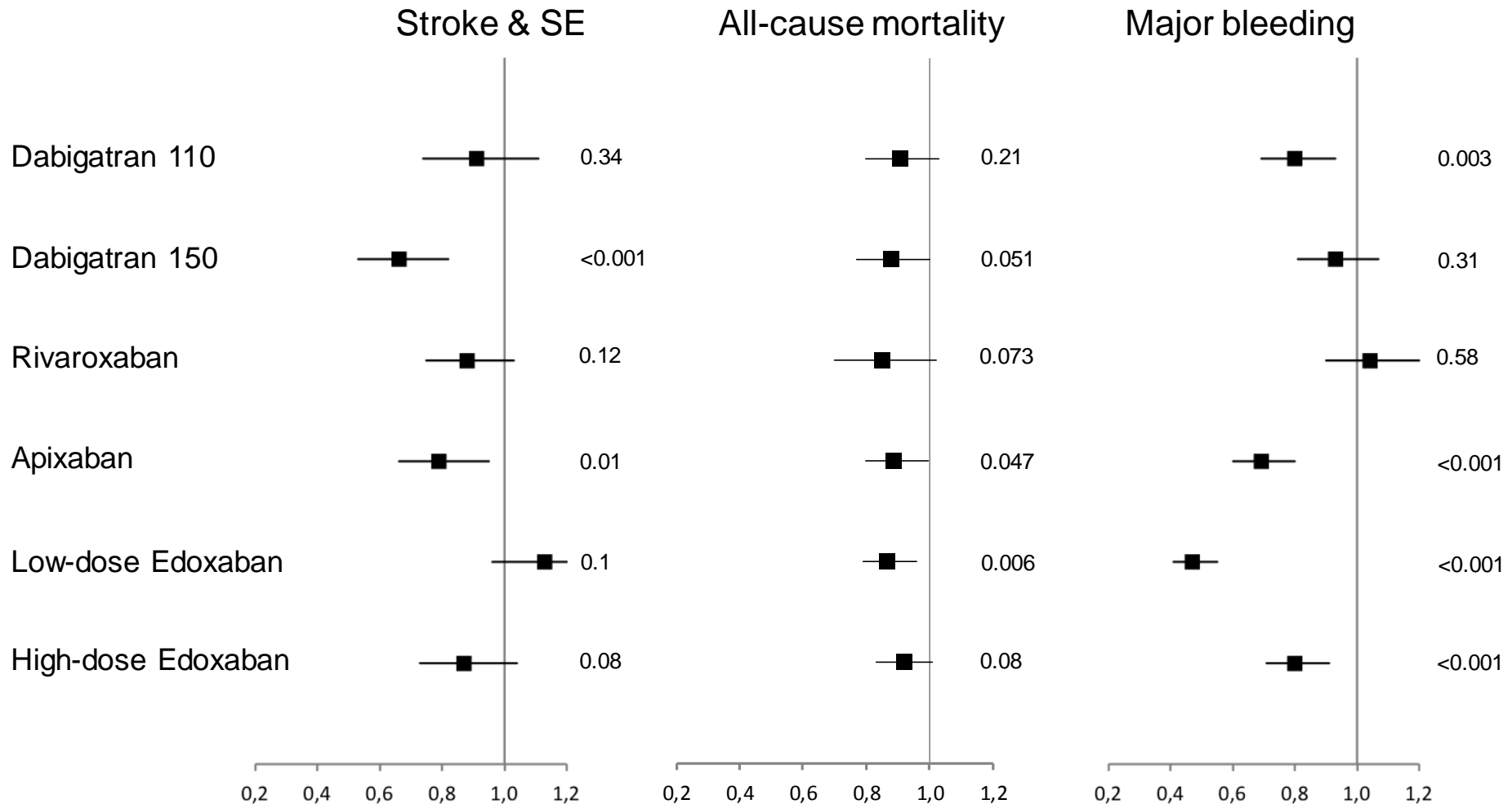
NOAKs versus VKA



Connolly et al., NEJM 2009;361: 1139-51; Patel et al., NEJM 2011;365: 883-91; Granger et al. NEJM 2011;365: 981-92; Giugliano et al., NEJM 2013;369:2093-104.

Direkte Vergleichsstudien zwischen verschiedenen NOAKs sind nicht durchgeführt worden. Direkte Vergleiche können daher nicht vorgenommen werden.

NOAKs versus VKA



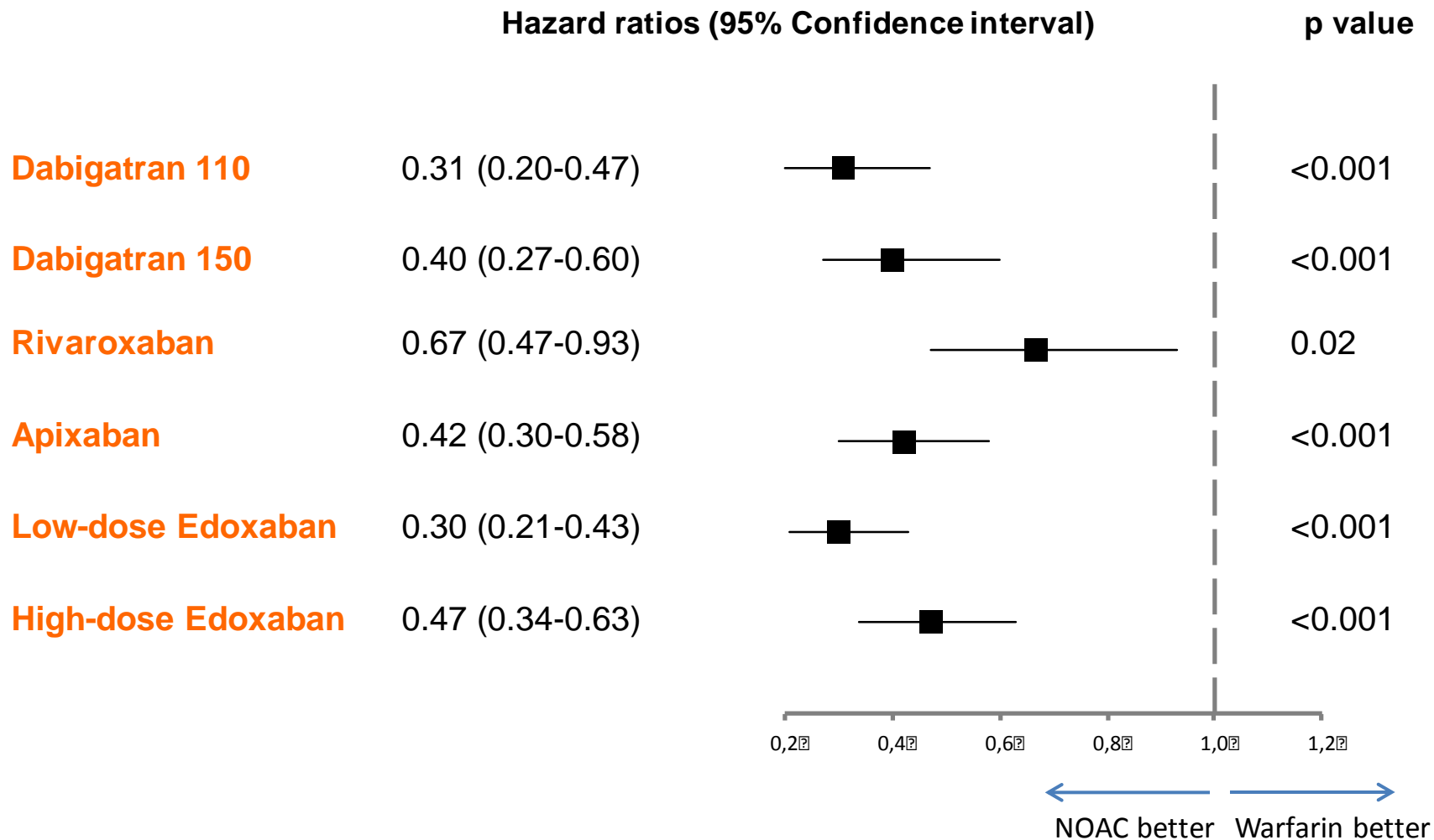
Connolly et al., NEJM 2009;361: 1139-51; Patel et al., NEJM 2011;365: 883-91; Granger et al. NEJM 2011;365: 981-92; Giugliano et al., NEJM 2013;369:2093-104.

Direkte Vergleichsstudien zwischen verschiedenen NOAKs sind nicht durchgeführt worden. Direkte Vergleiche können daher nicht vorgenommen werden.

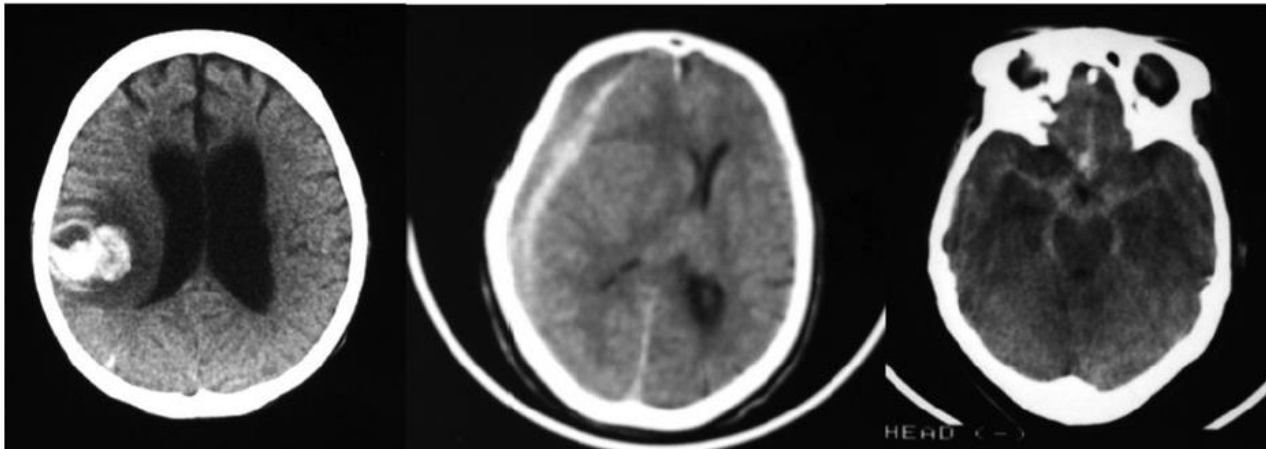
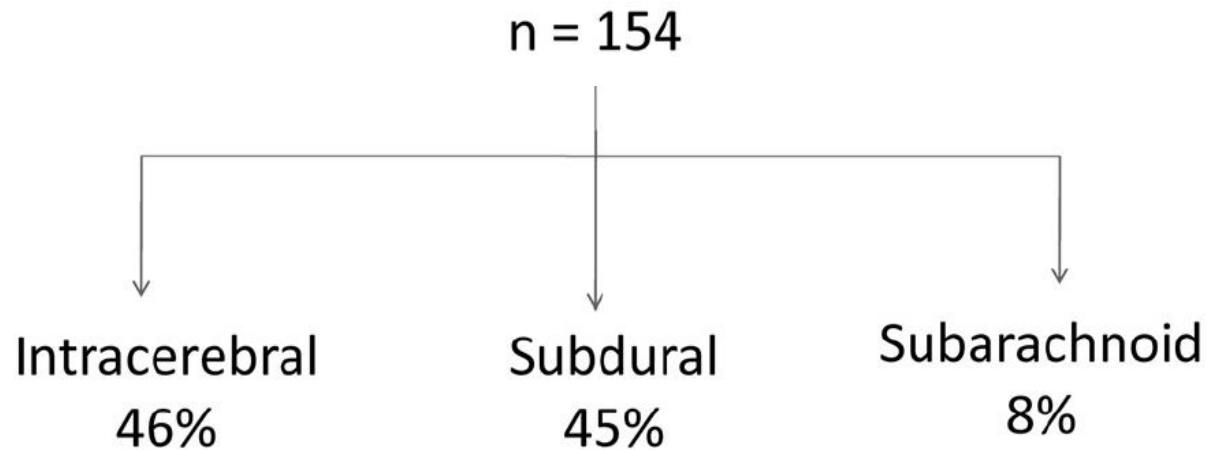
Intrakranielle Blutungen und ischämischer Apoplex

<i>Substanz</i>	<i>Studie</i>	<i>Intrakranielle Blutungen (%/J)</i>	<i>Ischämische Schlaganfälle (%/J)</i>
Warfarin	RE-LY	um 0.8	1.2 - 1.4
	ROCKET-AF		
	ARISTOTLE		
	ENGAGE AF – TIMI 48		
Dabigatran 110	RE-LY	0.2 – 0.5	0.9 – 1.8
Dabigatran 150	RE-LY		
Rivaroxaban	ROCKET-AF		
Apixaban	ARISTOTLE		
	AVERROES		
Edoxaban high-dose	ENGAGE AF – TIMI 48		
Edoxaban low-dose	ENGAGE		
ASS	AVERROES	0.4	3.0

NOAKs und intrakranielle Blutungen



Intrakranielle Blutungen in RE-LY



Intrakranielle Blutungen in RE-LY

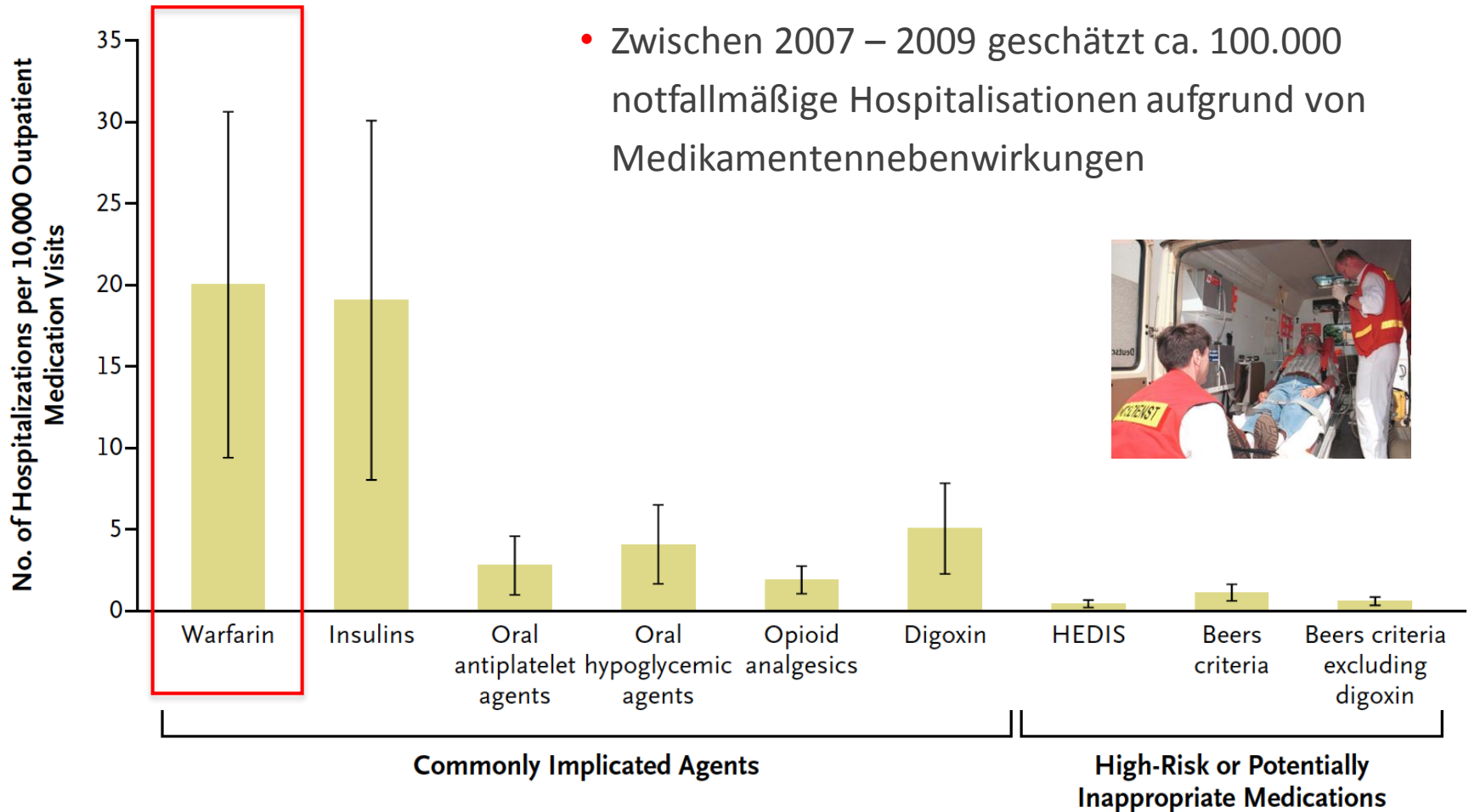
	Gesamt <i>(Mortalität)</i>	Spontan <i>(Mortalität)</i>	Traumatisch <i>(Mortalität)</i>
Alle Lokalisationen	154 (36 %)	108 (42 %)	46 (24 %)
Intrazerebral	71 (49 %)	63 (52 %)	8 (25 %)
Subdural	70 (24 %)	39 (21 %)	31 (29 %)
Subarachnoidal	13 (31 %)	6 (67 %)	7 (0 %)

GI Blutungen unter OAK

<i>Substanz</i>	<i>Studie</i>	<i>Gastrointestinale Blutungen (%/J)</i>
Warfarin	RE-LY	0.9 – 1.2
	ROCKET-AF	
	ARISTOTLE	
	ENGAGE	
Dabigatran 110	RE-LY	0.4 – 1.5
Dabigatran 150	RE-LY	
Rivaroxaban	ROCKET-AF	
Apixaban	ARISTOTLE	
	AVERROES	
Edoxaban high-dose	ENGAGE	
Edoxaban low-dose	ENGAGE	
ASS	AVERROES	0.4

OAK und Notfallmedizin

- US-Amerikaner ≥ 65 Jahre
- Zwischen 2007 – 2009 geschätzt ca. 100.000 notfallmäßige Hospitalisationen aufgrund von Medikamentennebenwirkungen



Management von Blutungen unter OAK

- Anamnese (sofern erhebbar)
- Körperliche Untersuchung
- Überwachung der Vitalparameter
- Labordiagnostik
- Weiterführende Diagnostik
- Lokale Hämostase
- Supportive Maßnahmen
- Gabe von Gerinnungsfaktoren
- Gabe eines spezifischen Antidots

Anamnese

- Welche OAK? Dosis? Letzte OAK-Einnahme?
- Nierenfunktion? Leberfunktion?
- Ko-Medikation?
- Akute neurologische Veränderungen?

VKA versus NOAK

	Phenprocoumon	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
<i>Zielsubstanz</i>	Vit-K-Epoxid-Reduktase	Thrombin	Faktor Xa	Faktor Xa	Faktor Xa
<i>Bioverfügbarkeit</i>	60 – 80	3 – 7 %	66 – 100 %	50 %	62 %
<i>Max. Plasma-Spiegel</i>	1 – 3 Tage	2 Std.	2-4 Std.	1-4 Std.	1-2 Std.
<i>Halbwertszeit</i>	ca. 150 Std.	12-14 Std.	7-12 Std.	8 – 12 Std.	10 – 14 Std.
<i>Renale Elimination</i>	0 %	80 %	33 %	27 %	50 %
<i>Monitoring</i>	INR / Quick	Nein	Nein	Nein	Nein

Connolly et al., NEJM 2009; Patel et al., NEJM 2011; Granger et al. NEJM 2011; Giugliano et al., NEJM 2013; Heidbuchel et al., Europace 2015.

Gerinnungsdiagnostik bei NOAK's

	Dabigatran
<i>aPTT</i>	+
<i>Prothrombinzeit/ TPZ</i>	-
<i>INR</i>	-
<i>Dilutierte Thrombinzeit</i>	++
<i>Ecarin-Clotting-Time (ECT)</i>	++
Anti-Faktor Xa-Aktivität	-

Gerinnungsdiagnostik bei NOAK's

	Dabigatran	Rivaroxaban
<i>aPTT</i>	+	-
<i>Prothrombinzeit/ TPZ</i>	-	+
<i>INR</i>	-	-
<i>Dilutierte Thrombinzeit</i>	++	-
<i>Ecarin-Clotting-Time (ECT)</i>	++	-
Anti-Faktor Xa-Aktivität	-	++

Gerinnungsdiagnostik bei NOAK's

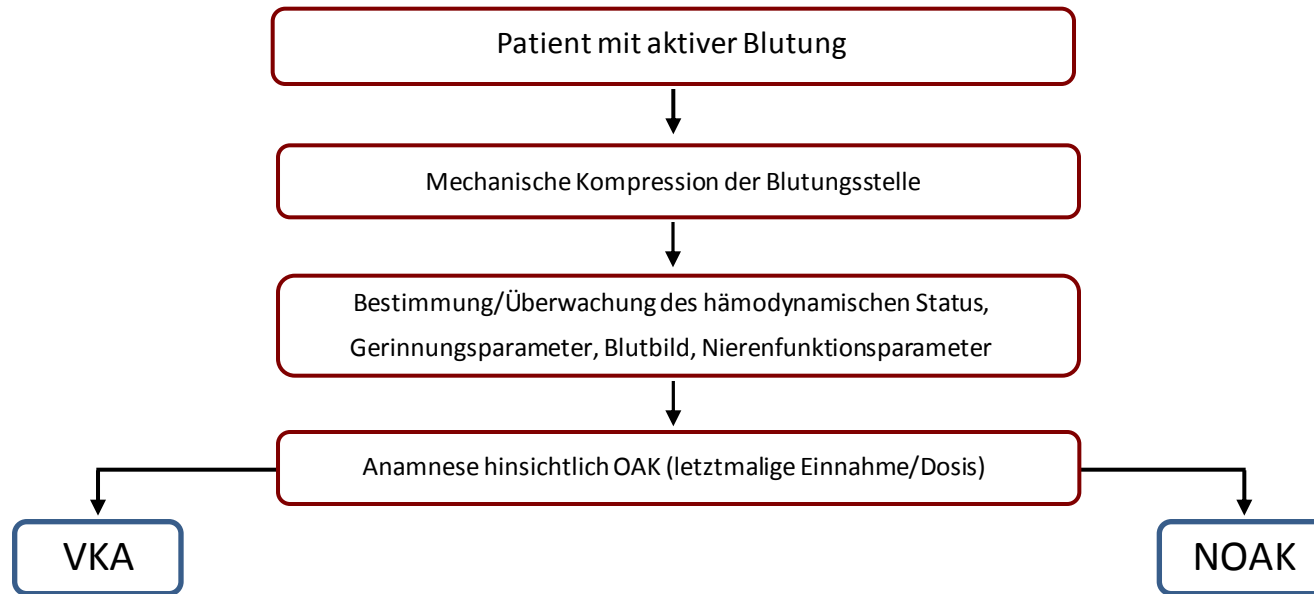
	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
<i>aPTT</i>	+	-	-	-
<i>Prothrombinzeit/ TPZ</i>	-	+	-	-
<i>INR</i>	-	-	-	-
<i>Dilutierte Thrombinzeit</i>	++	-	-	-
<i>Ecarin-Clotting-Time (ECT)</i>	++	-	-	-
Anti-Faktor Xa-Aktivität	-	++	++	++

NOAKs und Niereninsuffizienz

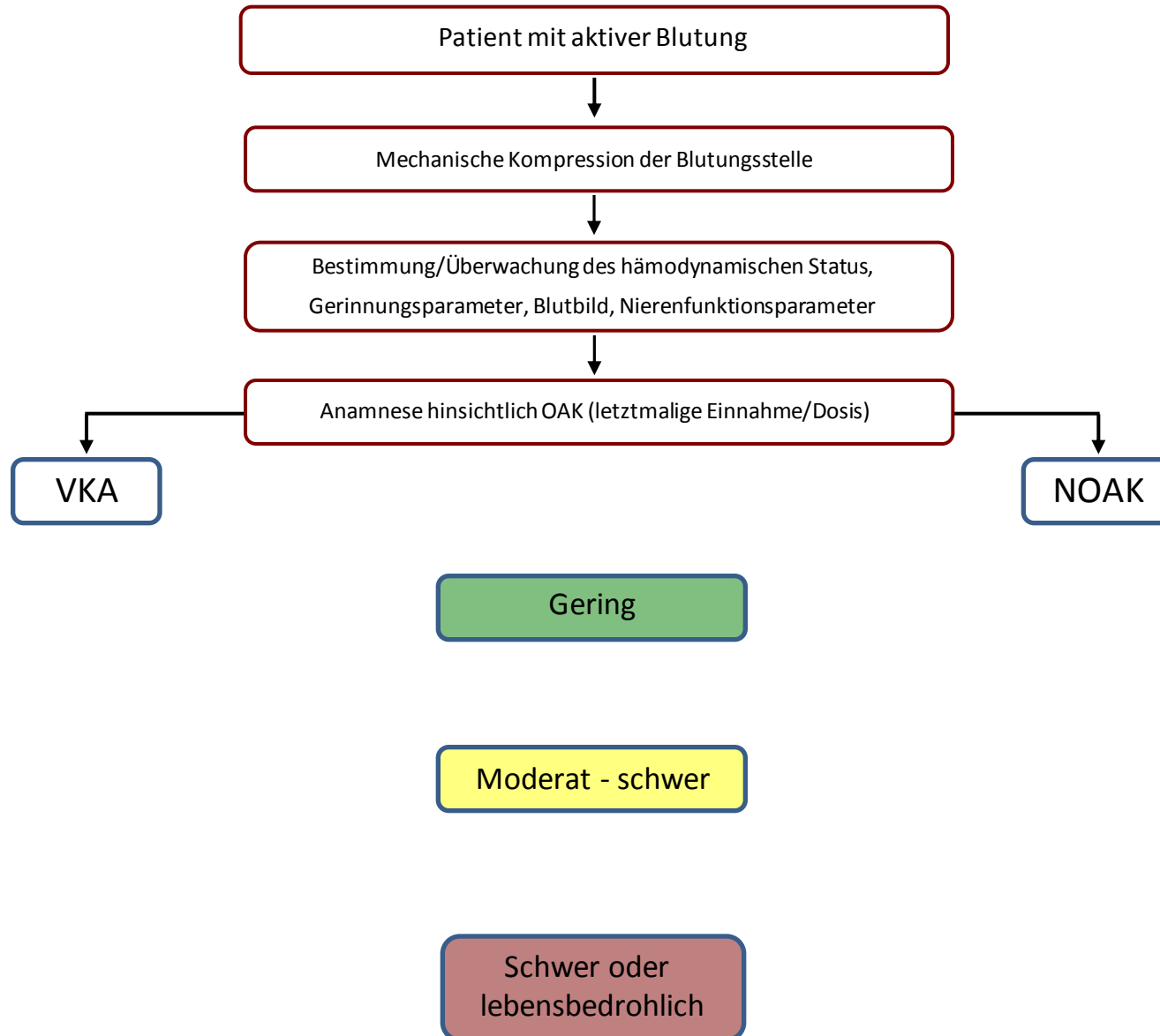
Estimated drug half lives and effect on AUC NOAC plasma concentrations in different stages of CKD compared to healthy controls

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
CrCl > 80 ml/min	12 – 17 h	5 – 9 h (young) 11 – 13 (elderly)	12 h	10 – 14 h (51,65)
CrCl 50 – 80 ml/min	~ 17 h	~ 8.7	~ 14.6	~ 8.6
CKD Stages I and II	(+ 50 %)	(+ 44 %)	(+16 %)	(+ 32 %)
CrCl 30 – 50 ml/min	~ 19 h	~ 9.0	~ 17.6	~ 9.4
CKD Stage III	(+ 320 %)	(+ 52 %)	(+ 29 %)	(+ 74 %)
CrCl 15 – 30 ml/min	~ 28 h	~ 9.5	~ 17.3	~ 16.9
CKD Stage IV	(+ 530 %)	(+ 64 %)	(+ 44 %)	(+ 72 %)
CrCl ≤ 15 ml/min	No data	---	---	---
CKD Stage V; off dialysis		(+ 70 %)	(+ 36 %)	(+ 93 %)

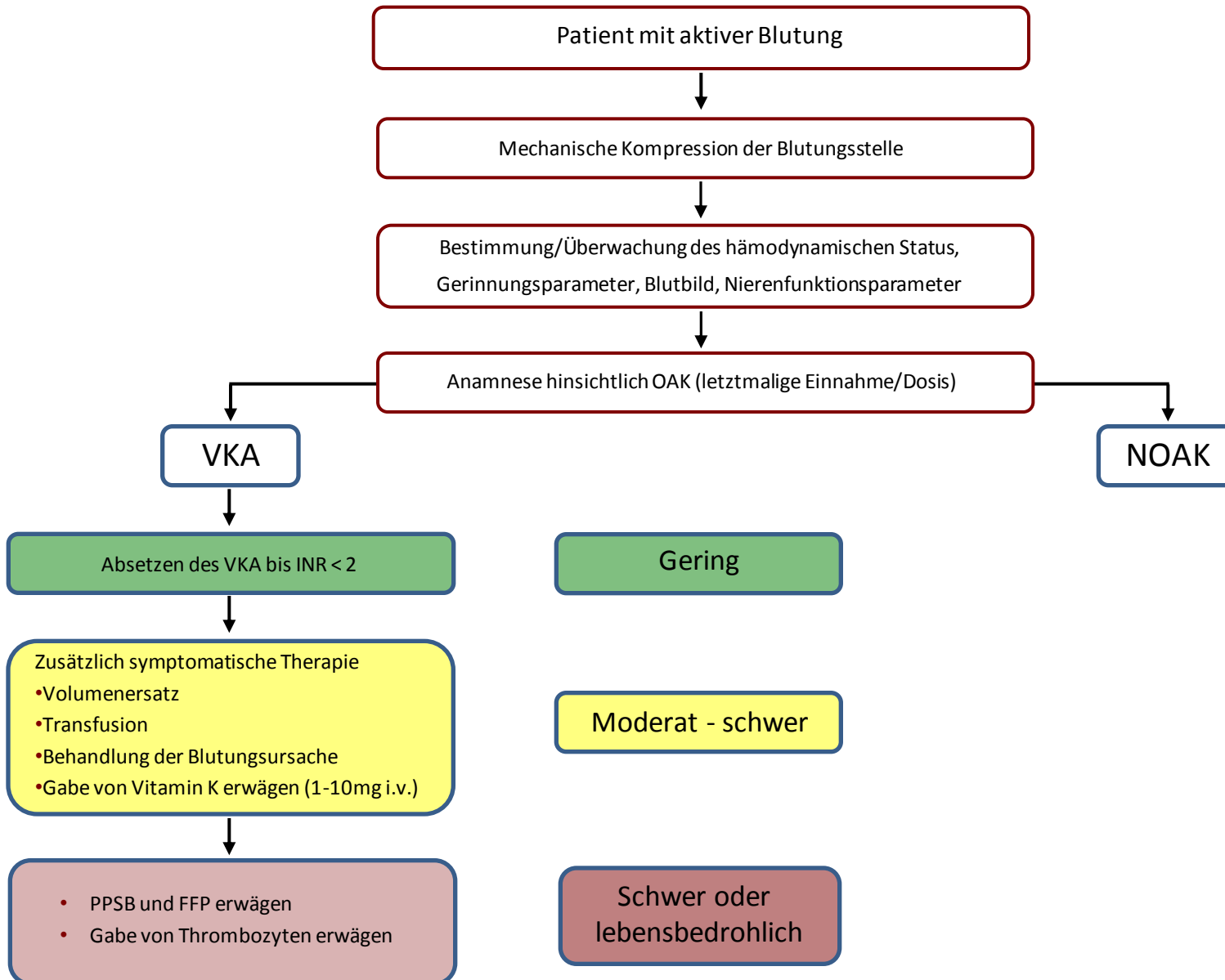
Empfehlung der ESC (Vorhofflimmer-Leitlinie 2016)



Empfehlung der ESC (Vorhofflimmer-Leitlinie 2016)



Empfehlung der ESC (Vorhofflimmer-Leitlinie 2016)

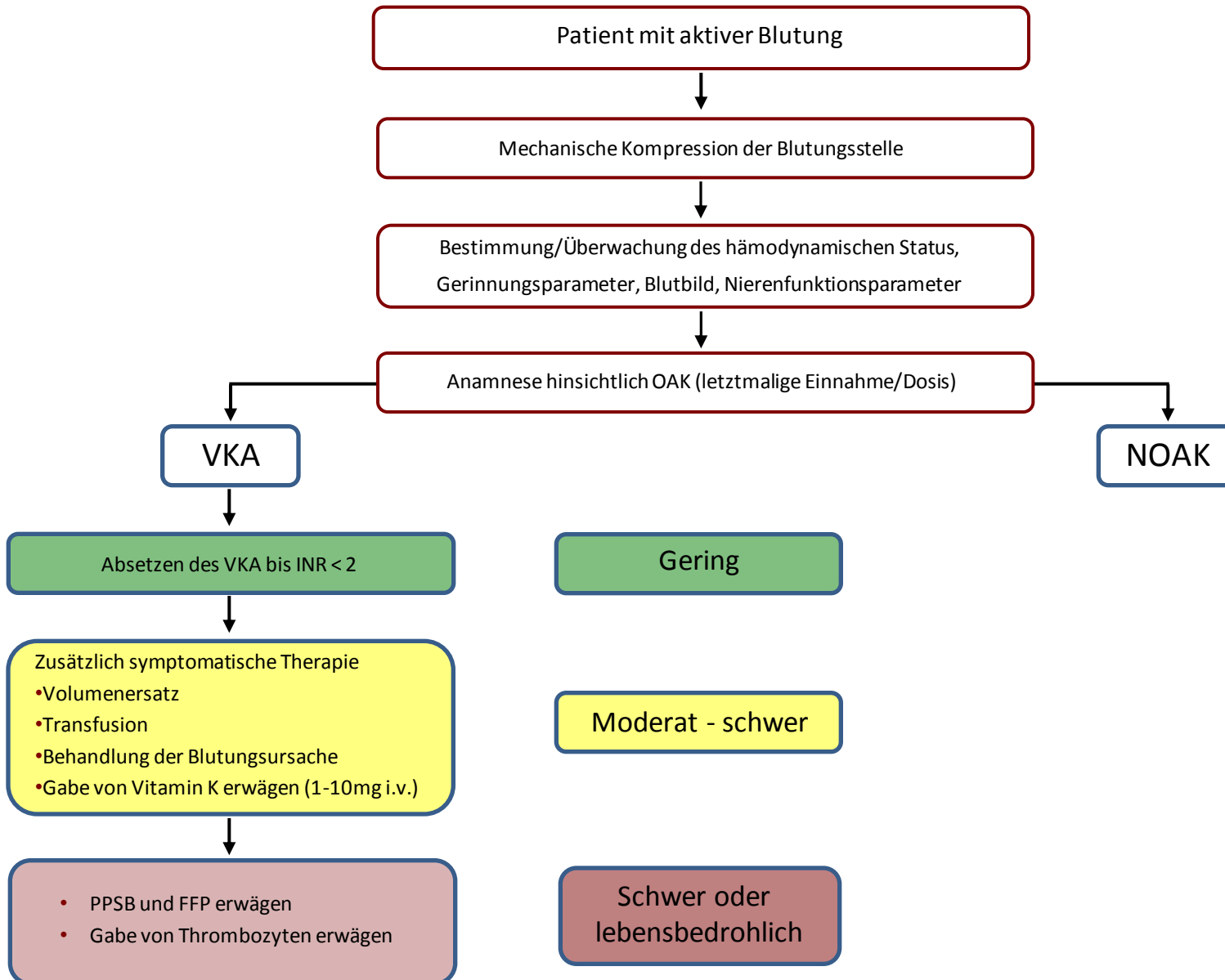


„Antagonisierung“ der VKA-Wirkung

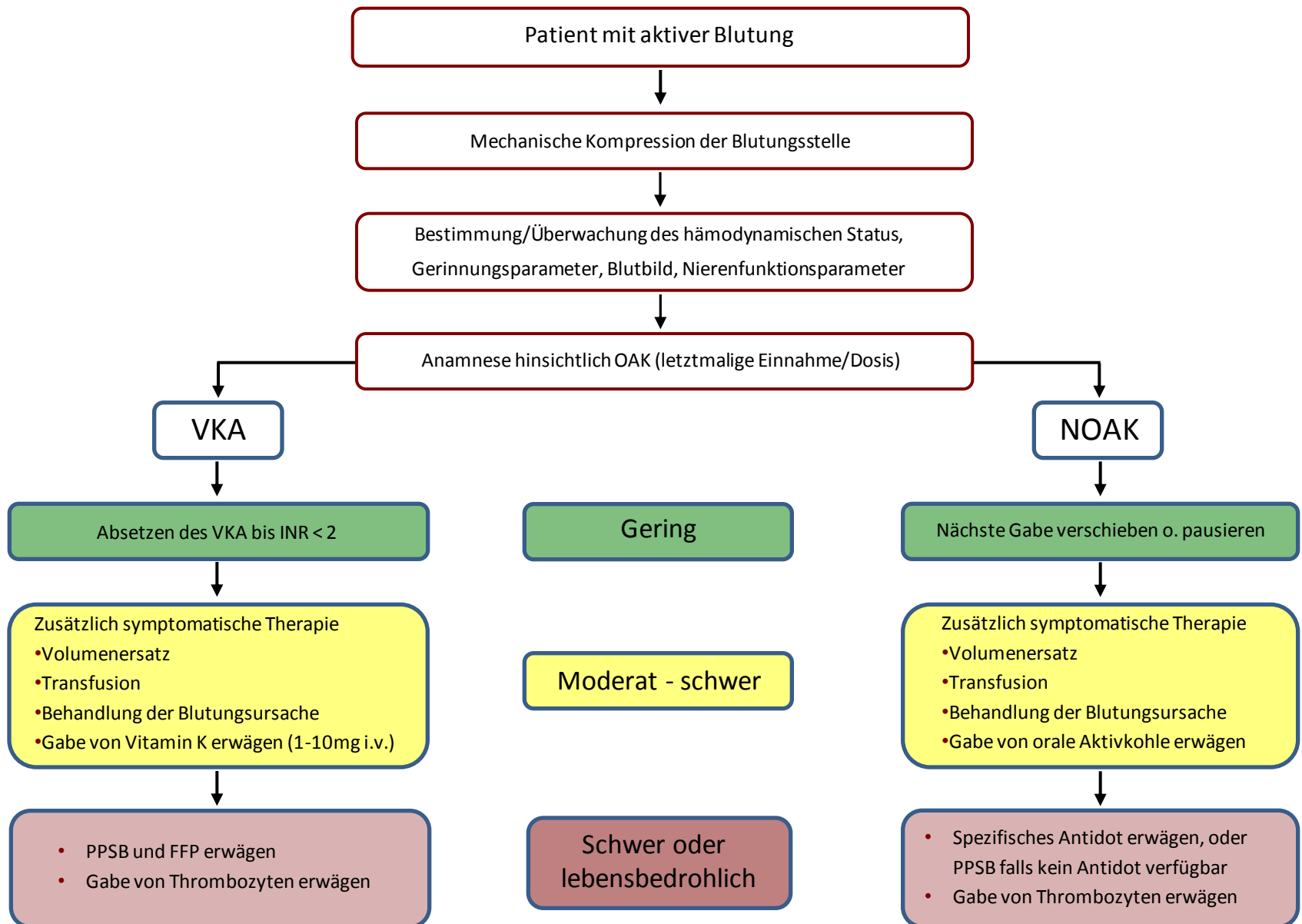
Type of reversal	Approach
Rapid (complete, within 10 – 15 min.)	Prothrombin complex concentrate plus IV vitamin K
Fast (partial)	Fresh frozen plasma
Prompt (within 4 - 6 hours)	IV vitamin K
Slow (within 24 hours)	Oral vitamin K
Ultraslow (over days)	Omit warfarin dose (no vitamin K)

Modif nach Hanley, J Clin Pathol 2004;57:1132-9.

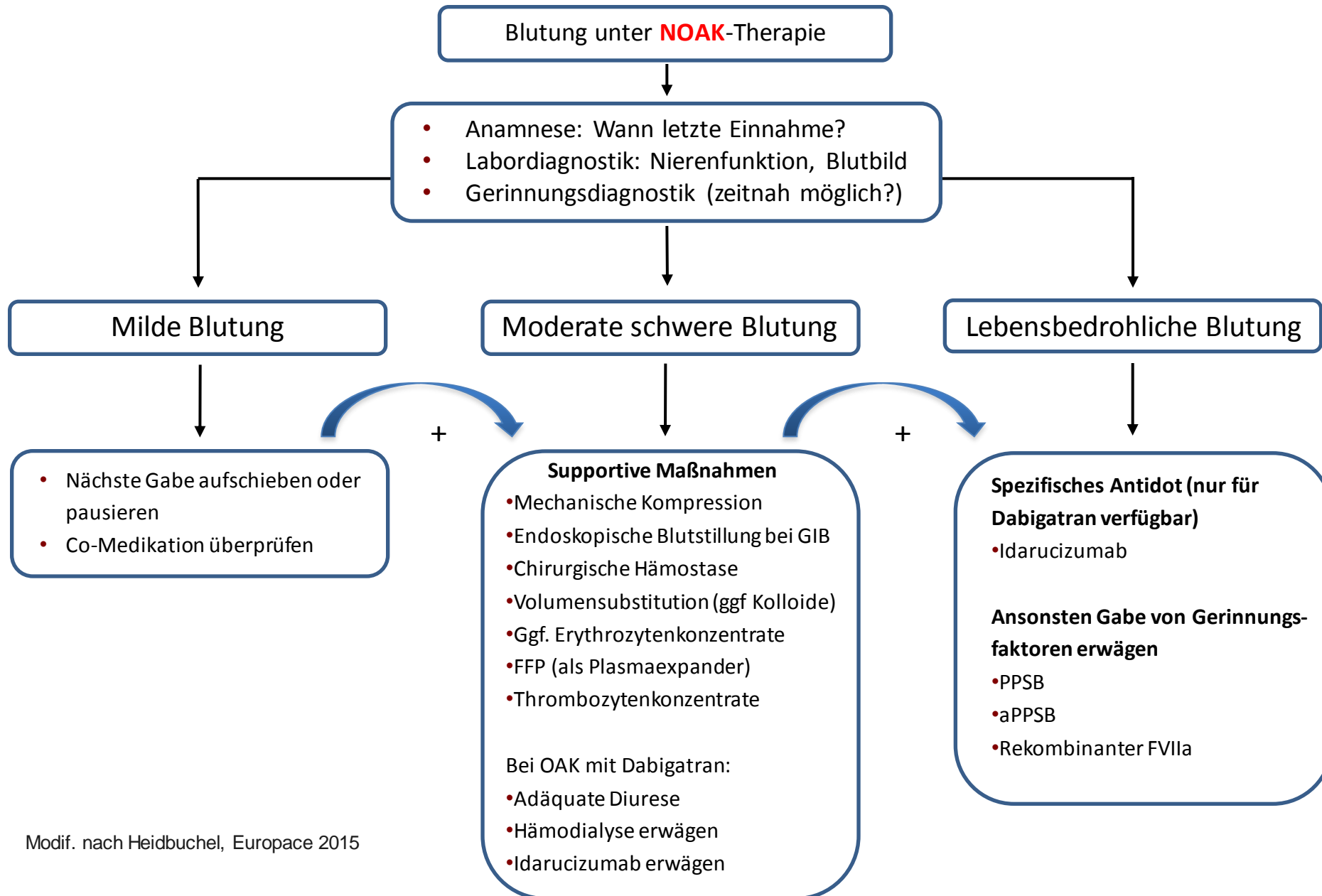
Empfehlung der ESC (Vorhofflimmer-Leitlinie 2016)



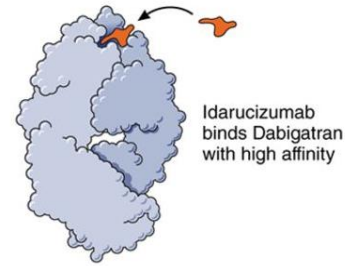
Empfehlung der ESC (Vorhofflimmer-Leitlinie 2016)



Empfehlung der EHRA



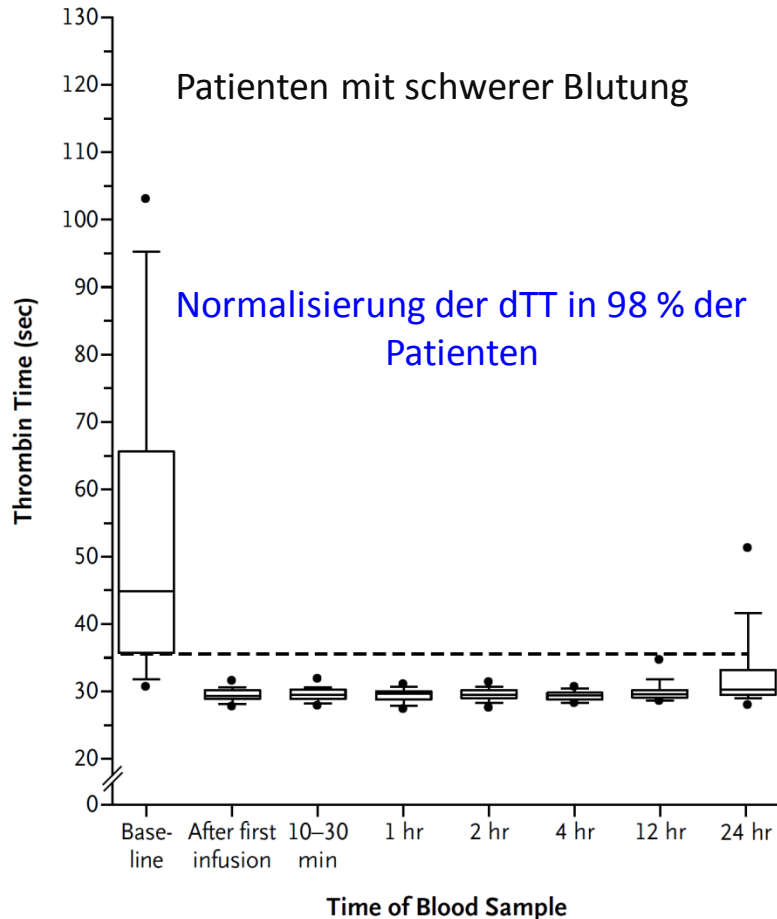
Idarucizumab (Praxbind®)



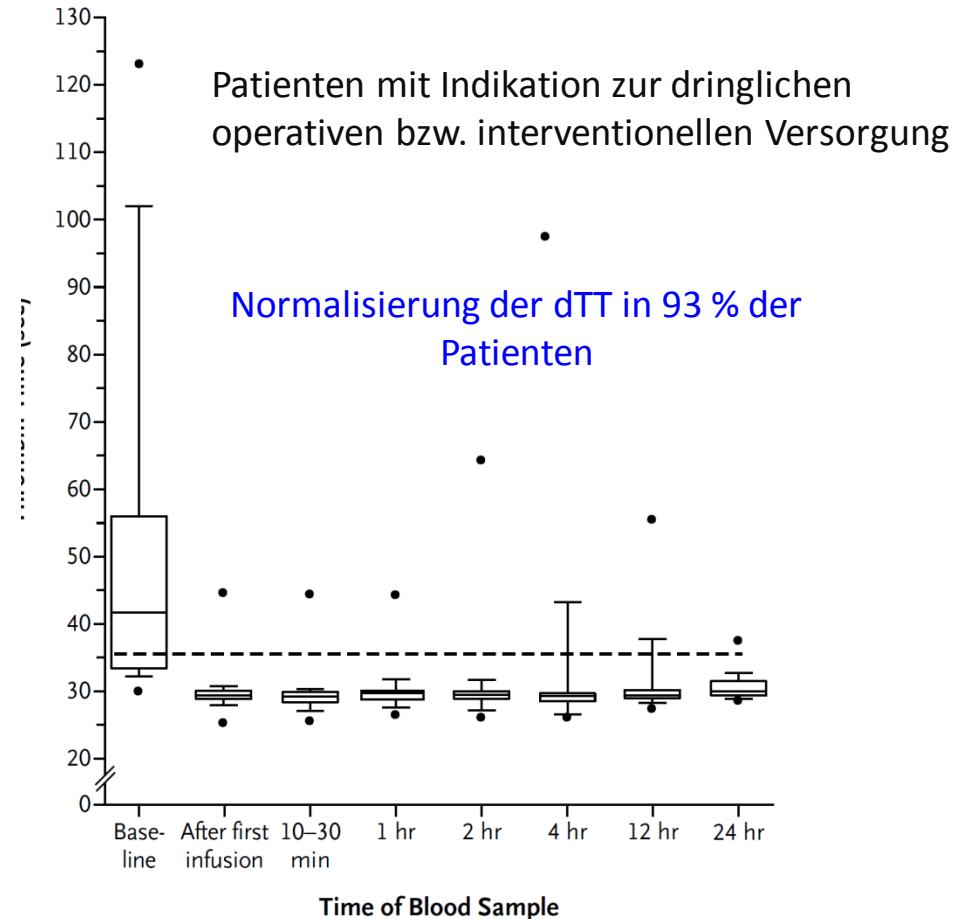
- Monoklonales Antikörper-Fragment mit
- Bindet mit hoher Affinität an Dabigatran
- Non-kompetitive Bindung
- 5g i.v. (2x 2.5 g/50ml)

Prospektive Kohortenstudie (n=90) (RE-VERSE AD)

A Dilute Thrombin Time in Group A



Dilute Thrombin Time in Group B



Spezifische NOAK-Antidots

Substanz	Ziel-Antikoagulanz(ien)
Idarucizumab (Praxbind®)	Dabigatran
Andexanet alpha	Direkte (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) und indirekte FXa-Inhibitoren (Fondaparinux, NMHs)
Ciraparantag	Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Argatroban, NMHs, UFHs, Fondaparinux

Vielen Dank !