

Wenn Heparin Probleme macht

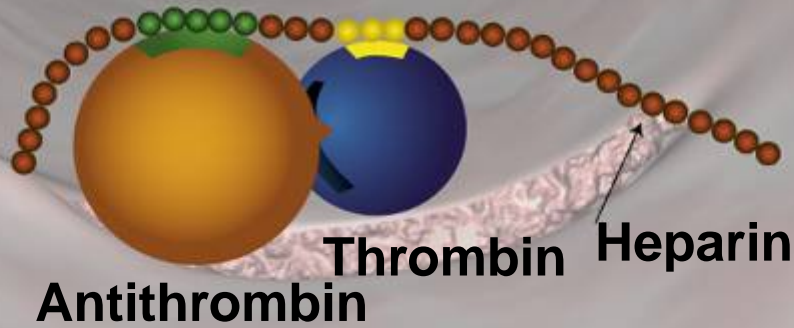
Alternativen für die Antikoagulation

© 2009, Kozek-Langenecker Sibylle

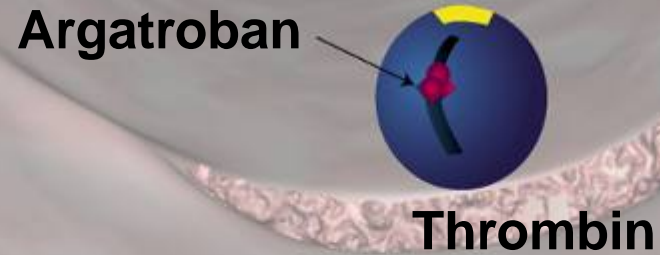
Probleme unter Heparin

- **Heparin-induzierte Thrombozytopenie**
- **ungenügende antikoagulatorische Wirkung**
- **schlechte Steuerbarkeit (LMWH)**

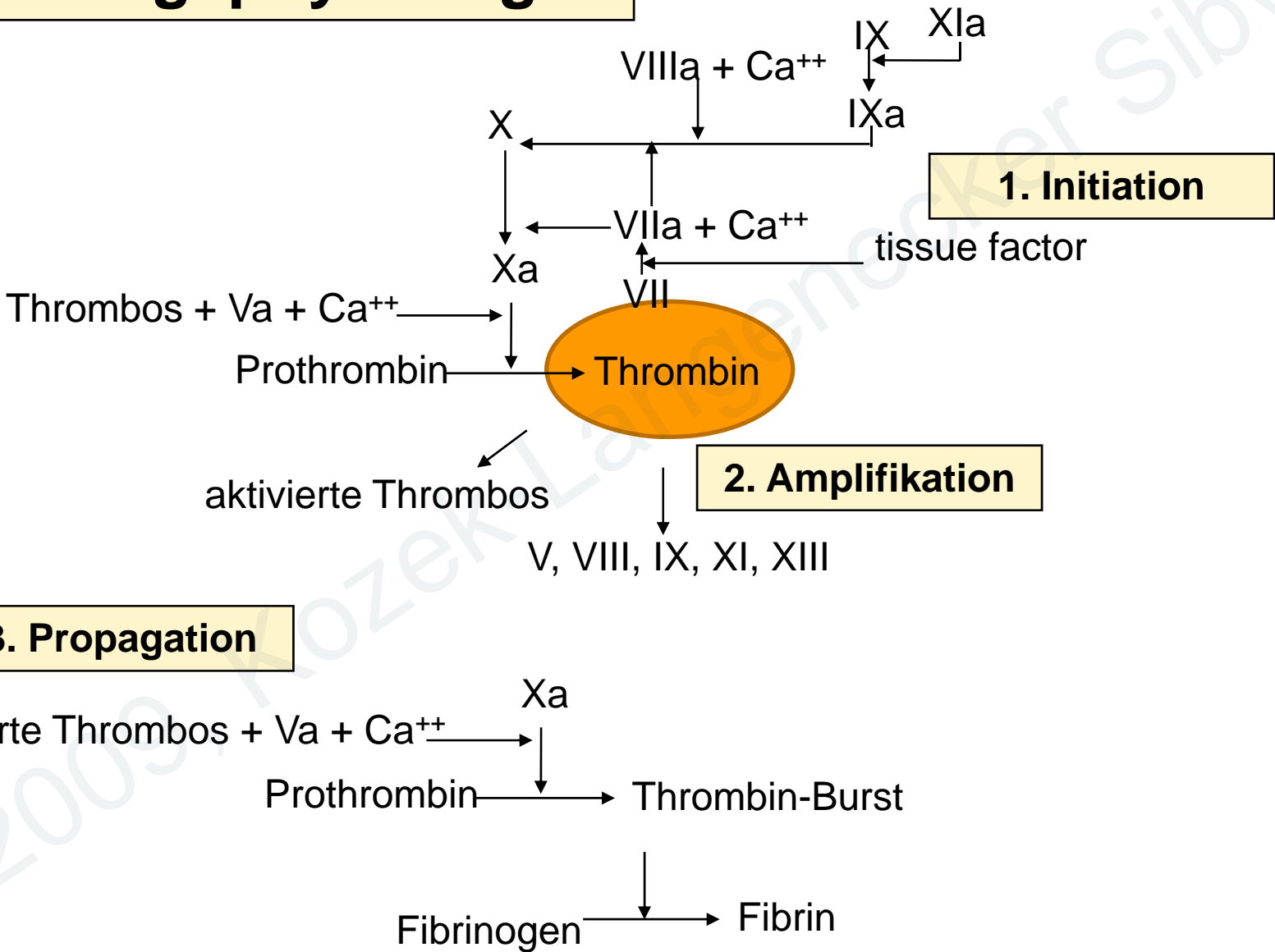
indirekte Thrombinhemmung



direkte Thrombinhemmung



Gerinnungsphysiologie

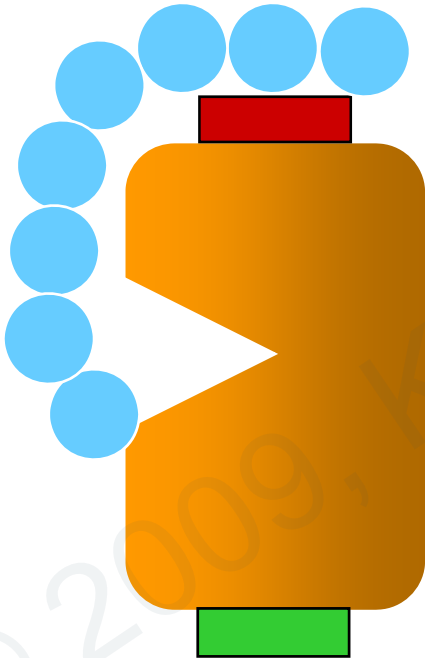


Direkte Thrombin-Inhibition

mod. Kozek. Anästhesist 2008;57:597-606

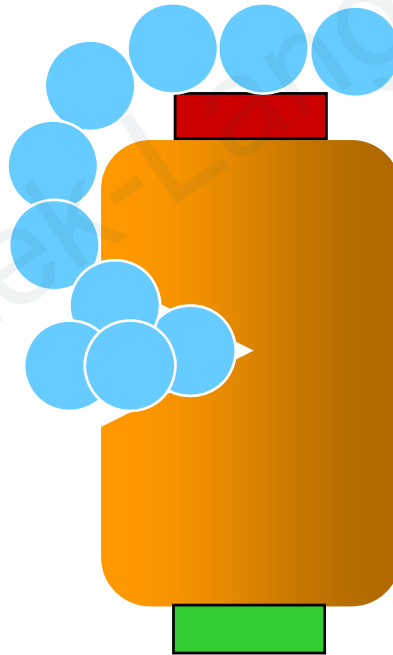
Lepirudin

bivalent
irreversibel



Bivalirudin

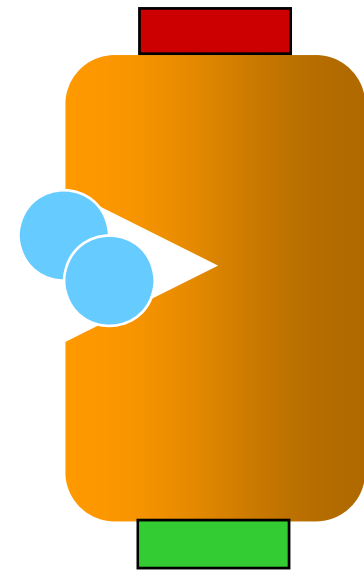
bivalent
reversibel



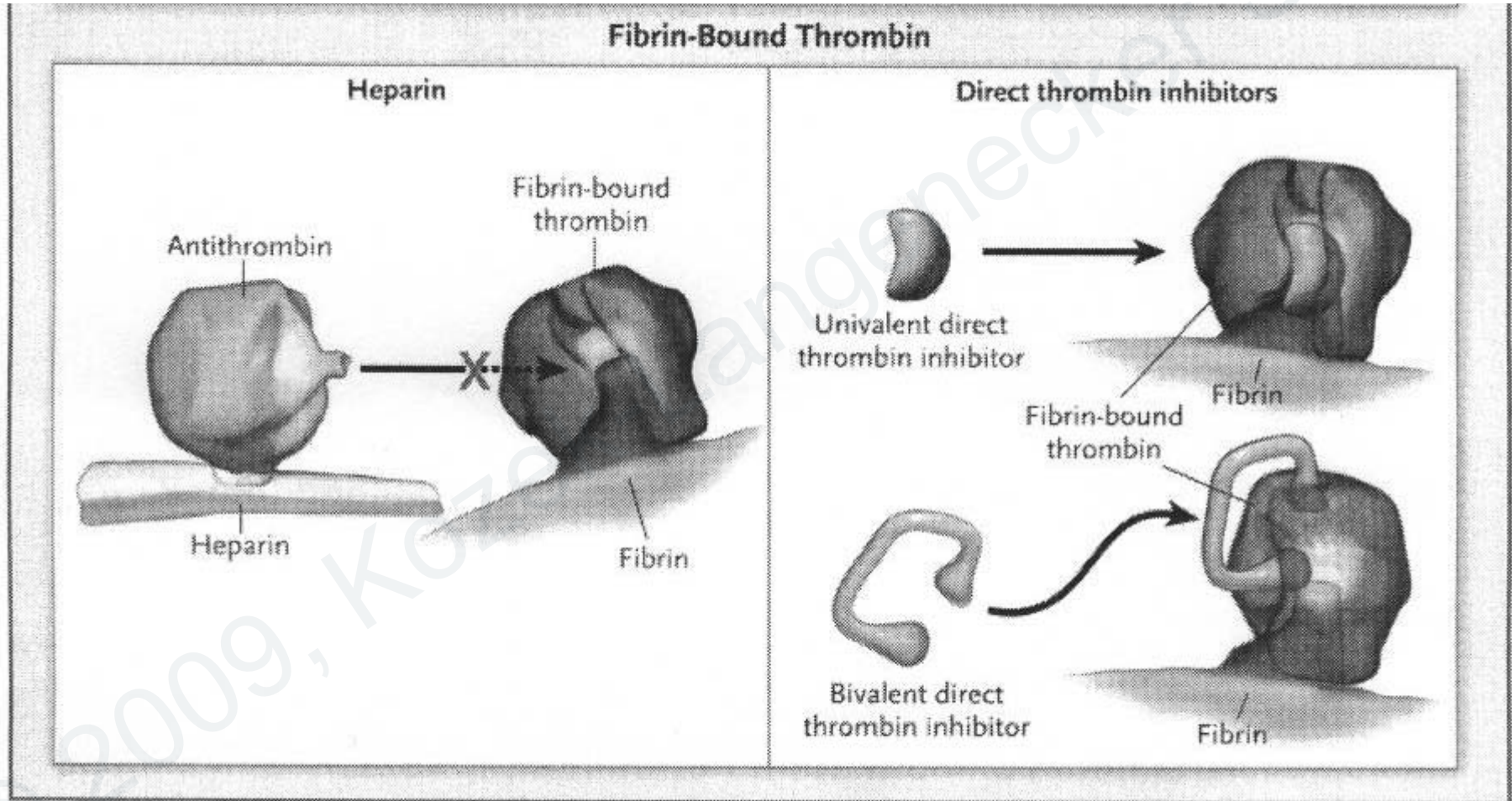
Argatroban

Dabigatran

univalent
reversibel



DTIs hemmen Fibringebundenes Thrombin



Di Nisio. NEJM 2005;353:10

Argatroban **Argatra®**, Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

- ✓ synthetisches L-Argininderivat
 - keine Antikörperbildung
- ✓ gute Steuerbarkeit, kein Antidot
- ✓ hepataler Metabolismus
 - Dosisanpassung bei Leberinsuffizienz
 - KI bei Leberausfall
- ✓ geringe Medikamenteninteraktionen
- ✓ ACCP-Guidelines: 1C

Swan. Pharmacotherapy 2000;20:318-329.

Okamoto. Methods Enzymol 1993;222:328-40.

Lewis. Circulation 2001;103:1838-43

La Monte. Expert Rev Cardiovascular Ther 2005;3:31-41

Kleinschmidt. Anästhesist 2006;55:443-450

Walenga. Thromb Res 2002; 105:401-405

Dosierung von Argatroban

Beginn: 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

aPTT-Kontrolle nach 2 Stunden

bei aPTT > 100 s: 2 Stunden Infusionspause

und aPTT-Kontrolle mit entspr. Fortsetzung der Infusion

Child-Pugh-Score 7-11: 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

Kinder: „approvable letter“ der FDA

Williamson. Pharmacotherapy 2004; 24:409-414

Dyke. Pediat Anesthesia 2005; 15:328-333

Beiderlinden. Ann Pharmacother 2007; 41:ahead of print

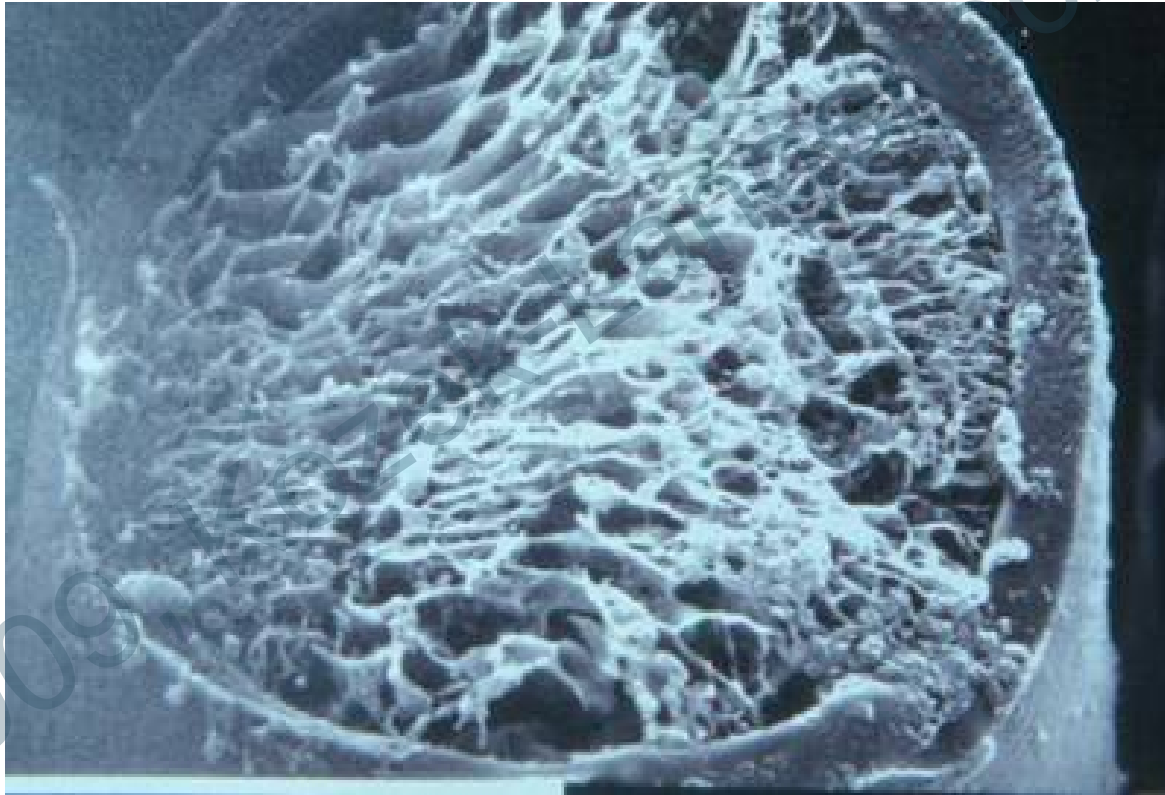
Eigenschaften von DTIs

	Lepirudin	Bivalirudin	Argatroban	Dabigatran Etexilat
Handelsname	Refludan	Angiox	Argatra	Pradaxa
HWZ	1,3 h (2 h s.c.)	25 min	52 min	13 h
MG (D)	6.980	1.980	527	626
Proteinbindung	gering	gering	54%	35%
Elimination	renal	Proteolyse (renal)	hepatisch (renal)	renal (hepatisch)
Ultrafiltration	ja	ja	möglich	ja

mod. Kozek. Anästhesist 2008;57:597-606



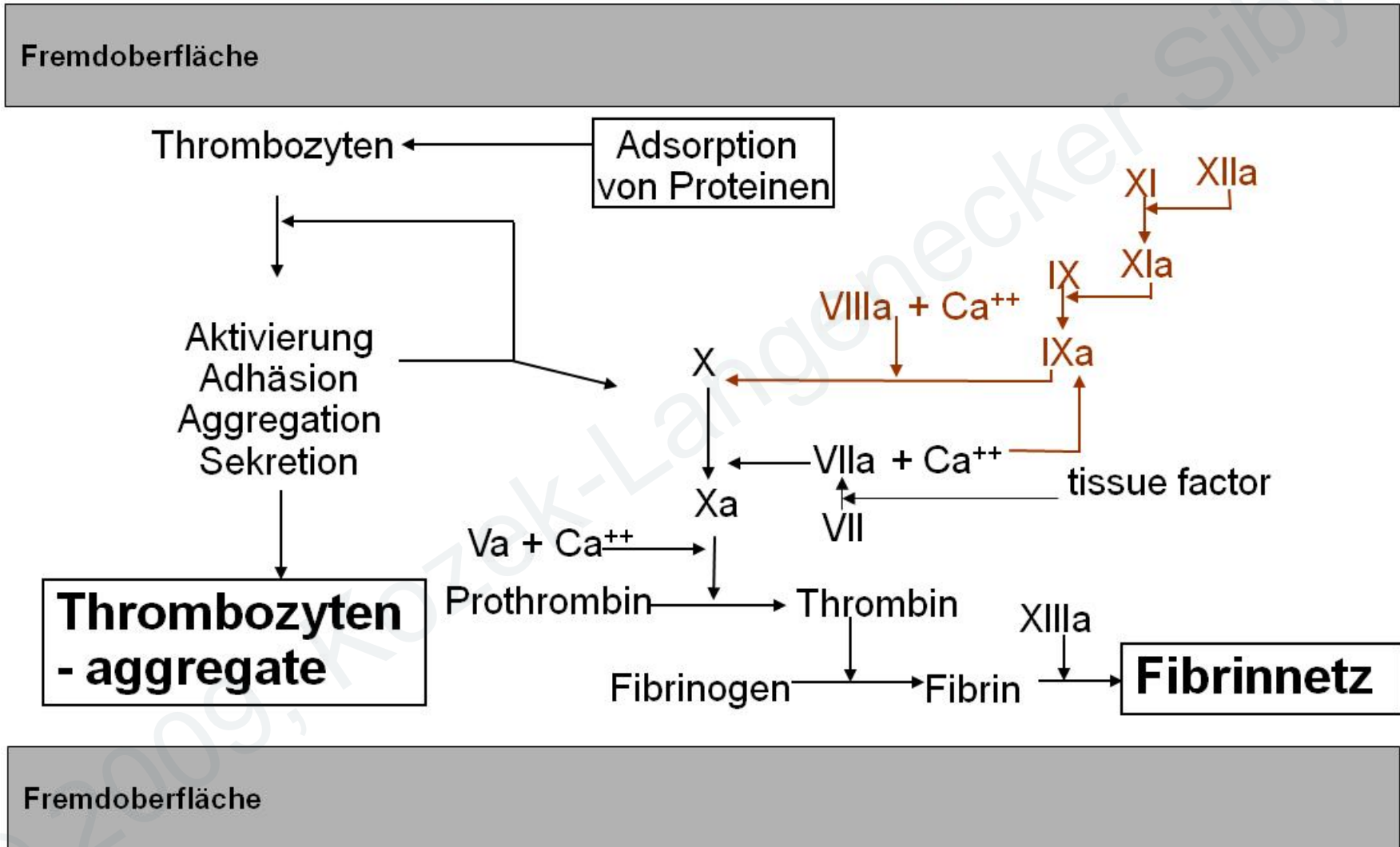
Antikoagulation bei Nierenersatztherapie



© 2009

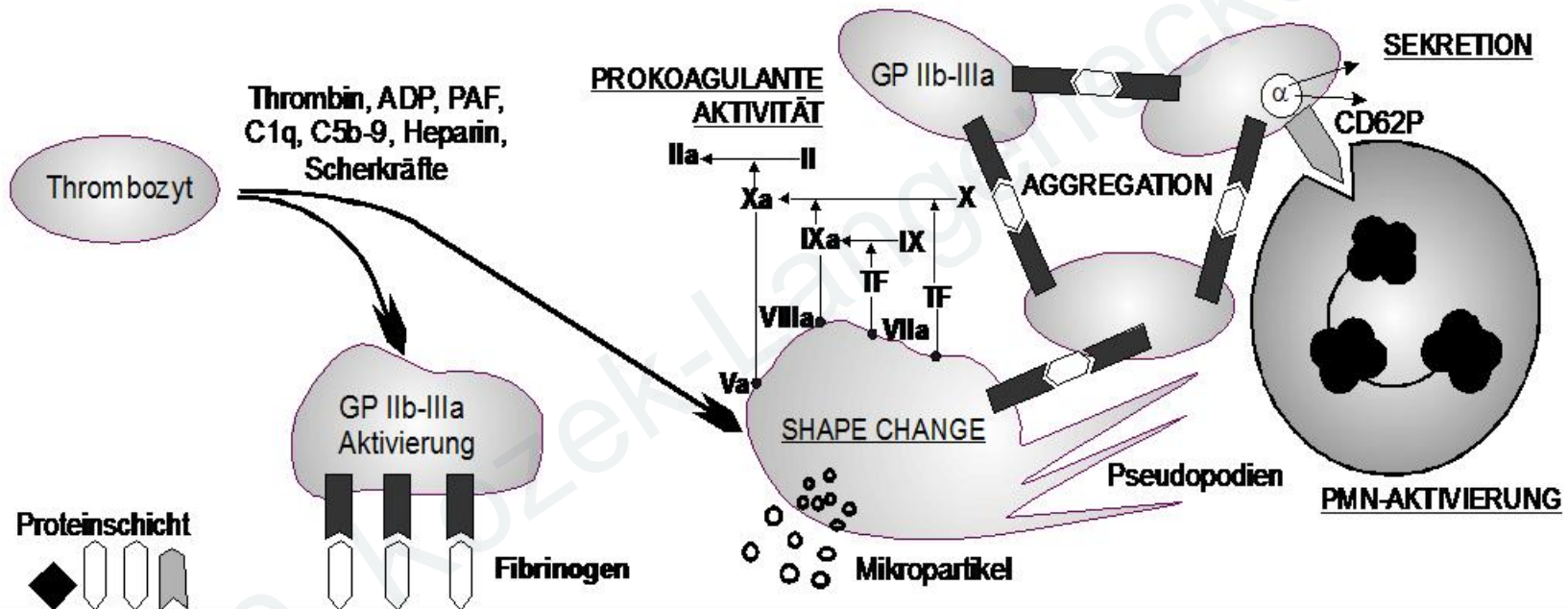
cker Sibylle

Aktivierung der Gerinnung bei CRRT



Thrombozytenaktivierung während CRRT

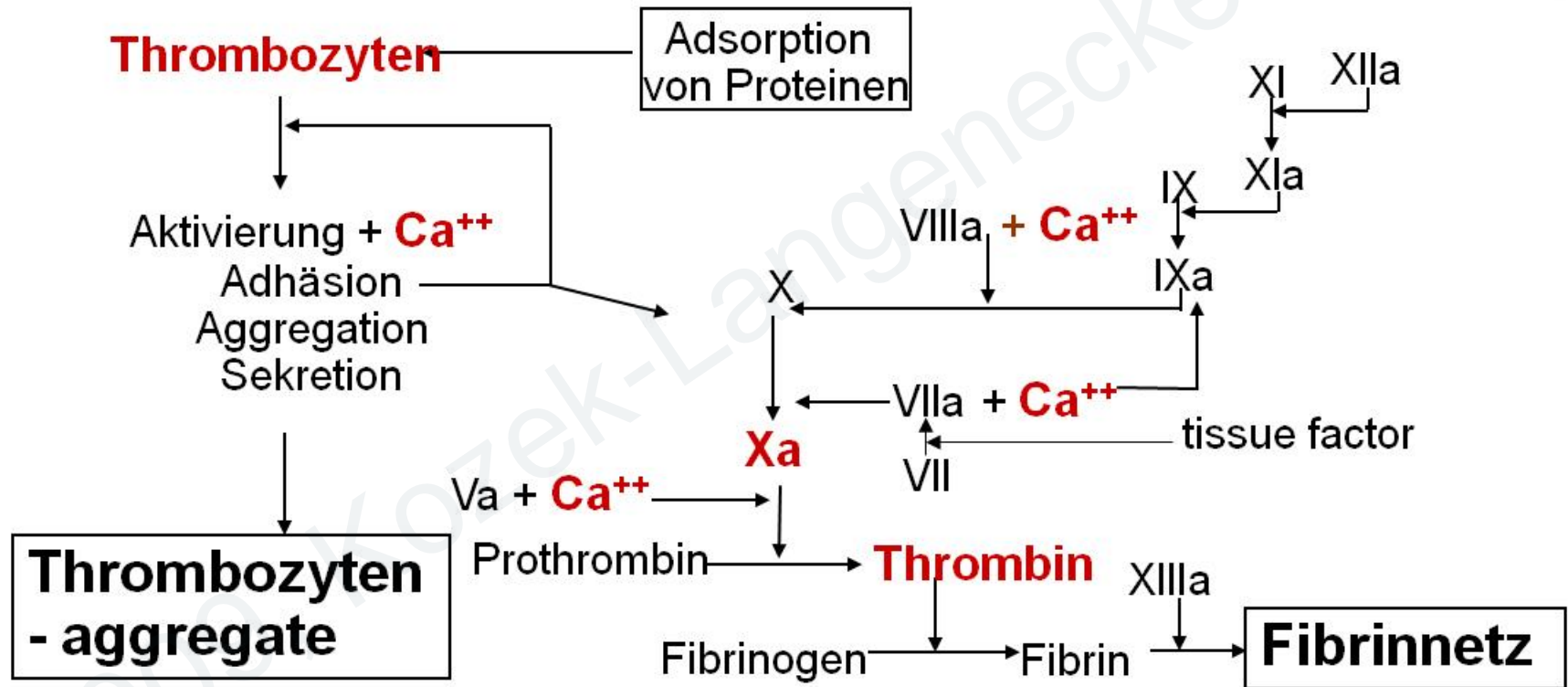
Fremdoberfläche



Fremdoberfläche

Ansatzpunkte der Antikoagulierung

Fremdoberfläche



Fremdoberfläche

Antikoagulation zur CRRT

Routine:

- Heparin (UFH)
- Prostaglandine (Flolan[®])
- Low Molecular Weight Heparine (Lovenox[®])

Alternativen:

- Danaparoid-Natrium (Orgaran[®])
- Lepirudin (Refludan[®])
- Argatroban (Argatra[®])
- Citrat

Argatroban und Nierenersatz



Effektivität und Sicherheit

bei HD (mit HIT II), CVVH und C(A)VVHD beobachtet

Murray. Kidney International 2004;66:2446. Tang. Ann Pharmacother 2005;231.

Reddy. Ann Pharmacother 2005;39:1601. Dager. Ann Pharmacother 2003;37:1232.

Clearance über Filter klinisch nicht signifikant

Tang. Ann Pharmacother 2005;231. Murray. Kidney Int 2004; 66:2446.

Krieger. karl-georg.fischer@uniklinikum-freiburg.de 2007

© 2009, Krieger, karl-georg.fischer@uniklinikum-freiburg.de

Argatroban zur CRRT: eigene Erfahrungen

kein Priming

0,015 (0,13-1) µg/kg/min ± Prostacyclin 2-5 ng/kg/min

Link. Crit Care Med 2009;37:105

aPTT: 1,5-3 x Norm (< 100 s) alle 2 h

Dosisanpassung in Schritten zu 0,25 µg/kg/min

zwischen den Spulen: 0,3 µg/kg/min

IHD: 0,07 µg/kg/min

H. M. Oudemans-van Straaten
J. P. J. Wester
A. C. J. M. de Pont
M. R. C. Schetz

**Anticoagulation strategies
in continuous renal replacement therapy:
can the choice be evidence based?**

für Argatroban spricht:

gute Steuerbarkeit und gutes Sicherheitsprofil

laboranalytisch überall verfügbares Monitoring (aPTT, ACT)

keine relevante Kumulation bei Niereninsuffizienz

bisher keine nachgewiesene Antikörperbildung

gegen Argatroban spricht:

Erfahrungen begrenzt

O'Shea. Semin Dial 2003;16:61-7

DTIs und Herzlungenmaschine

Warkentin. N Engl J Med 2001; 344:1286

Pötsch. N Engl J Med 2000; 343:515

Kozek. Anaesthesist 2008; 57: 597

- 1.) Abwarten bis zum Verschwinden der HIT-Antikörper (> 100 Tage)
dann Verwendung von unfraktioniertem Heparin (Grade 1C)
- 2.) Verwendung von alternativen Antikoagulanzen
mit Vermeidung von unfraktioniertem Heparin intra- und postoperativ

**Argatroban: 0,1-0,35 mg/kg Bolus, 2-20 µg/kg/min
ACT: 400 s (on-pump), 300 s (off-pump)**

- 3.) Verwendung von unfraktioniertem Heparin
in Kombination mit einem Thrombozytenfunktionshemmer
(z.B. Tirofiban oder Epoprostenol)

Monitoring

Welsby. Anesthesiology 2004; 101:1048
La Monte. Expert Rev Cardiovascular Ther 2005;3:31
Pötsch. Marcel Dekker, 2004:531
Swan. Pharmacotherapy 2000;20:318
Fisher. Hemodial Int 2007;11:178

- Lepirudin:
 - aPTT für Bereich $< 1 \mu\text{g/ml}$
 - aPTT-Reagenz „Actin FS“ oder „Neothromtin“
 - laborinterne Eichkurve für den relevanten Bereich ($< 70 \text{ s}$)
 - ECT für Bereich $> 2 \mu\text{g/kg}$ (CPB), Ecarintest im ROTEM
 - PTZ und Einzelgerinnungsfaktoren verfälscht
- Bivalirudin:
 - ACT (on-pump CPB: 270-310 s), ECT, aPTT
- Argatroban:
 - aPTT (1,5-3fache Norm, $< 100 \text{ s}$), ECT, ACT
 - PTZ falsch niedrig (Assay Quicktyp $>$ Owrentyp)

Monitoring „Tradition“	Point-of-care-Testung	Outcome-orientiert
PTZ	low-tissue factor TEM	Thrombingeneration
aPTT	INTEM-HEPTEM	
Anti-Xa	mod. INTEM	
Ecarintests	mod. ECATEM	
Fibrinogenkonzentration	Fibrinpolymerisation FIBTEM	
Thrombozahl	MEA, PFA-100	Primäre Hämostasekapazität

Kostenvergleich

nach Schaden E. 2008

- ✓ 1 Amp **Argatra**[®], (250mg) €278,-
70 kg: $0,5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}=2,1\text{mg}/\text{h}$; rd. 50mg/d, d.h 1
Amp/5d, d.h **€55,6** pro Tag
- ✓ 1 Amp **Orgaran**[®] (750 anti-Xa-E) €18,17
70 kg: Bolus 750 IE + $1,5\text{E}/\text{kg}/\text{h}=105\text{E}/\text{h}$; 2520 E/d d.h.
rd. 3,3 Amp/d, d.h. **€59,9** pro Tag (€78,13 am ersten
Therapietag)
- ✓ zusätzlich Therapiekontrollkosten (aPTT € 13,16, antiXa €
41,14)

Orale Thromboseprophylaxe

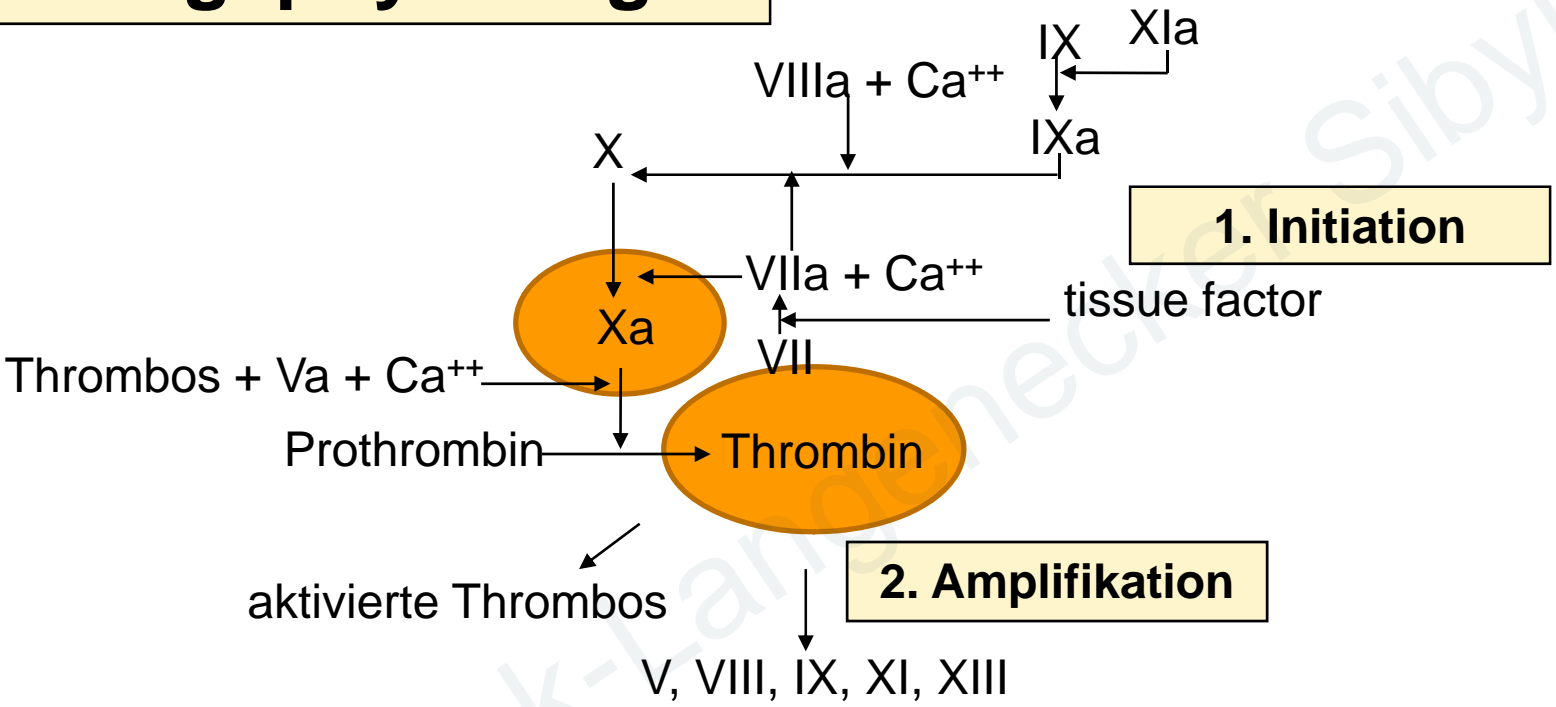
Turpie. ASH Meeting 2008

Revolution der klinischen Praxis

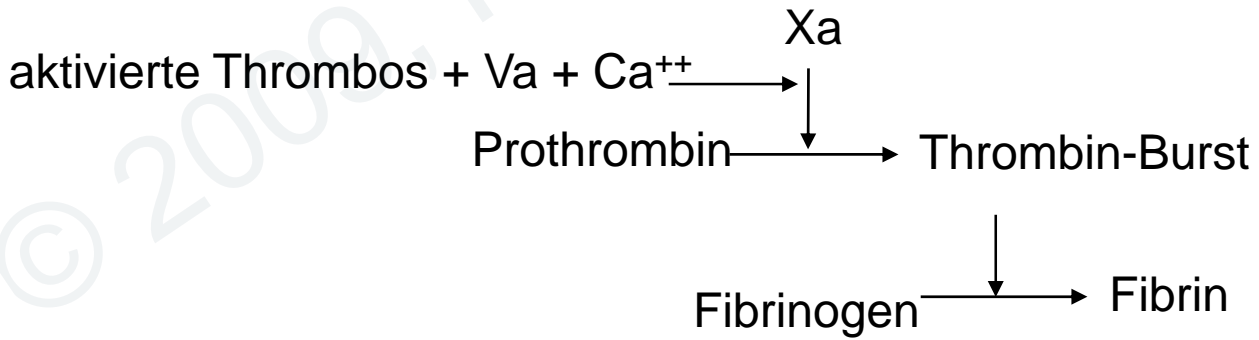
entwickelt, um Menschenleben zu schützen

© 2009, Kozek-Landenecker Sibylle

Gerinnungsphysiologie



3. Propagation



Dabigatranetexilat

Pradaxa®, Boehringer Ingelheim Int., Ingelheim

- **75 mg und 110 mg Hartkapseln**
- **Thromboseprophylaxe nach elektivem Hüft- und Kniegelenkersatz**
- **110 mg 1-4 h postOP (> 75 Jahre: 75 mg)**
weiter **220 mg 1x täglich über 10 Tage (> 75 Jahre: 150 mg)**
- **bei nicht gesicherter Hämostase, Beginn aufschieben**
- **keine Gewichts-adaptierte Dosierung, kein Drug-Monitoring**
- **Umstellung auf LMWH: 24 h nach letzter Einnahme**
- **Umstellung von LMWH: keine Daten, aber nicht vor Fälligkeit**

Anwendungseinschränkung: Dabigatranetexilat

- **KI: CreaClear < 30 ml/min, Allergie, Blutung, Lebererkrankung mit Auswirkung auf das Überleben, gleichzeitige Behandlung mit Chinidin, spontane oder pharmakologisch bedingte Einschränkung der Hämostase (u.a. Dextran; Ausnahme: Katheterflush, NSAR)**
- **nicht empfohlen: Transaminase > 2 x Norm, < 18 J., SS, Hüftfraktur**
- **Warnhinweis ± Dosisreduktion (150 mg/d):
Niereninsuffizienz (CreaClear 30-50 ml/min), Amiodaron,
Thrombopathien und –penie, Ulcus, St. p. chirurgischer Eingriff**

Interaktionen und NW: Dabigatranetexilat

- **Resorptionsverstärkung durch P-Glykoproteininhibitoren:
Chinidin, Amiodaron, Verapamil, Clarithromycin**
- **Resorptionsverringierung durch P-Glykoproteininduktoren:
Johanniskraut, Rifampicin**
- **Protonenpumpenhemmer: keine relevante Interaktion**
- **NW: Erhöhung der Transaminasen**

Dabigatranetexilat

Pradaxa®[®], Boehringer Ingelheim Int., Ingelheim

Studien zur VTE-Prävention: ~ 8.100 PatientInnen

RE-MODEL (Knie) und RE-NOVATE (Hüfte): **non-inferiority**

NW	Dabigatran Etexilat 150 mg (%)	Dabigatran Etexilat 220 mg (%)	Enoxaparin 40 mg (%)
Blutungen			
schwer	1,3	1,8	1,5
insgesamt	13,8	13,8	13,4
GI-Trakt	1,2	0,6	0,6
Hämatom	2,4	1,7	2,5
Leberfunktion			
AST erhöht	0,3	0,2	0,5
ALT > 3xNorm	2,5	2,2	3,5

Kernaussagen zu Rivaroxaban Xarelto®[®], Bayer HealthCare AG, Leverkusen

- **10 mg Filmtabletten**
- **Thromboseprophylaxe nach elektivem Knie- und Hüftgelenkersatz**
- **1. Dosis 6-10 h postOP, weiter einmal täglich über 2-5 Wochen**
- **direkter Faktor Xa-Inhibitor (gelöst, im Prothrombinasekomplex)**
- **KI: Allergie, Blutung, Lebererkrankung, SS, nach Hüftfraktur, < 18**
- **Vorsicht: Niereninsuffizienz, Lebererkrankung, Ulcus, Retinopathie, St. p. intrakranielle Blutung, Hypertonie, Koagulopathie**

Interaktionen und NW: Rivaroxaban

- **Wirkungsverstärkung durch:**
Antimykotika, antivirale Substanzen, Gerinnungshemmer
- **Wirkungsverringeringung durch:**
Antiepileptika, Johanniskraut, Rifampicin
- **NW: Erhöhung der Transaminasen**

Wirkung, Nebenwirkungen von Xarelto®

Studien zur VTE-Prävention: ~ 9.500 PatientInnen

RECORD1-4 (Knie und Hüfte): **superiority**

RRR 31% gegenüber Enoxaparin (gesamt VTE 6,9% vs. 10,1%)

NW in RECORD 3	Rivaroxaban 10 mg (%)	Enoxaparin (%)
Blutungen schwer insgesamt	0,5 4,8	0,6 4,9
Leberfunktion ALT > 3xNorm	1,7	1,7

Eigenschaften der oralen Thromboseprophylaxe

	Pradaxa® Dabigatranetexilat	Xarelto® Rivaroxaban
Halbwertszeit (h)	13 (12-14)	8 (5-11)
Plasmaproteinbindung	gering (35%)	hoch (93%)
Dialysierbarkeit	ja	nein
Elimination	80% renal gering hepatisch	66% renal CYP-Metabolisierung
Monitoring	Ecarinzeit (aPTT nicht dosisabhängig)	Neoplastin-PTZ (in s) (aPTT, Anti-Xa)

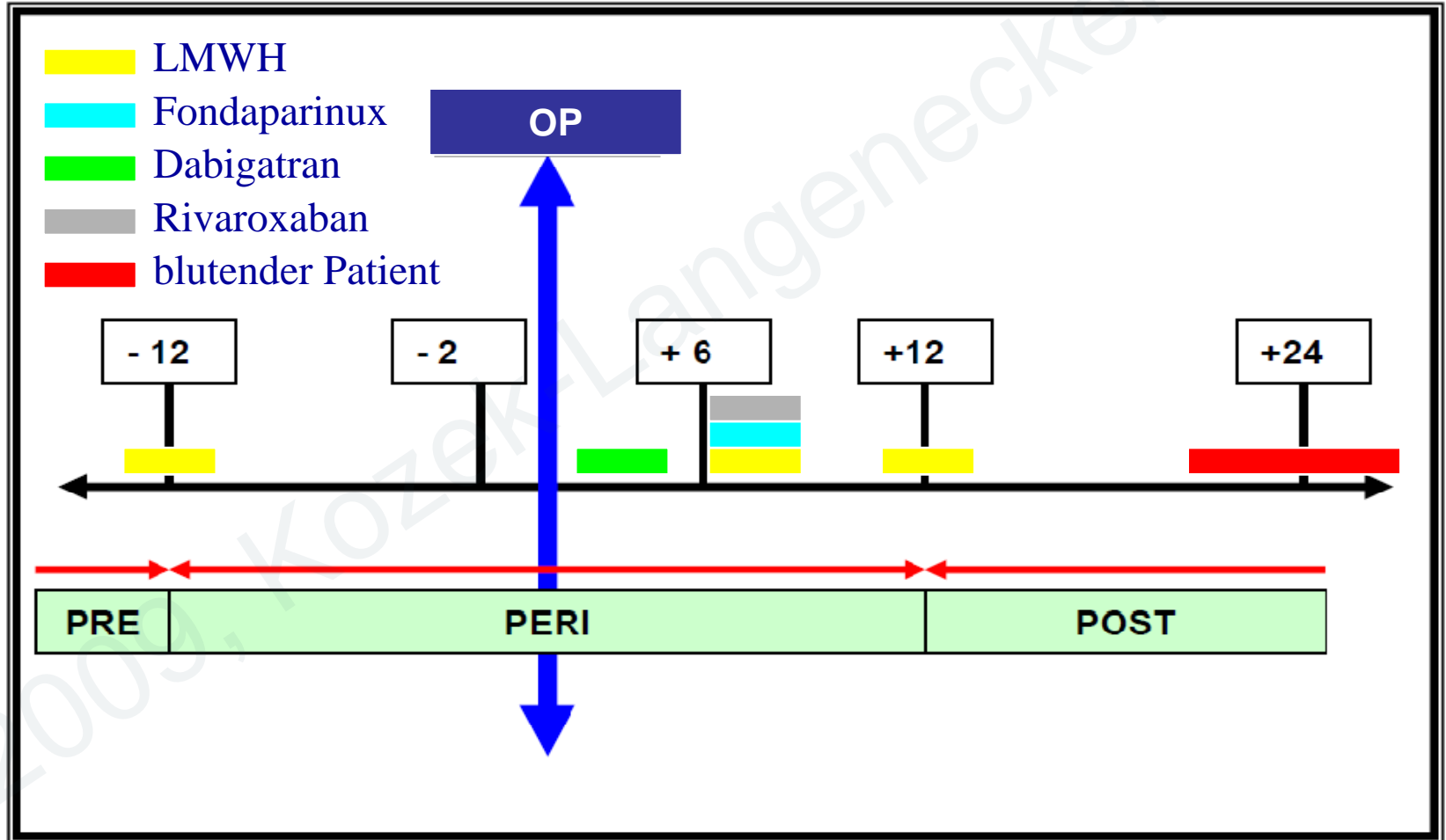
Therapiekosten

Quelle: Apotheke MUW 12/2008

Therapiedauer	Lovenox®	Pradaxa®	Xarelto®	Arixtra®
2 Wochen	105	57	119	264
5 Wochen	264	144	296	659

© 2009, Kozek-Parzanecker Sibylle

Beginn der Thromboseprophylaxe



Spinale Blutung durch Gefäßverletzung

💣 **Nadel- oder Katheter-induziertes Trauma**

💣 **Technik-assoziiertes Risiko**

spinal < epidural

single shot < Katheter

💣 **Patienten-assoziiertes Risiko**

Arteriosklerose

Diabetes mellitus

Alter

Schwangerschaft

Gerinnungsstatus



Therapiepausen

www.oegari.at

mod. nach A&IC News 2004;54:20

Anaesthesist 2005;54:476

- ❖ blutungsrisikante Intervention im pharmakokinetischen Talspiegel
- ❖ Tabellen ff. gelten nur bei normaler Elimination
- ❖ bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion:
 - Therapieumstellung
 - Drug-Monitoring

REVIEW ARTICLE

Selected new antithrombotic agents and neuraxial anaesthesia for major orthopaedic surgery: management strategies

N. Rosencher,¹ M.-P. Bonnet¹ and D. I. Sessler²

Summary

We propose recommendations to reduce the risk of haemorrhagic events associated with regional anaesthesia in patients treated with newer anticoagulants after orthopaedic surgery. The risk/benefit ratio should be individualised for each patient according to the type and dose of anticoagulant, the type of regional anaesthesia and patient risk factors. **Neuraxial anaesthetic management strategy can be based on the pharmacokinetic properties of specific anticoagulants, including the time required to reach maximal concentration, half-life, and dose regimen. Central neuraxial blocks should not be performed and epidural catheters should not be removed until at least two half-lives after the last injection of anticoagulant, the half-life depending on renal function.** After removing a catheter or after a haemorrhagic puncture, the timing of the next anticoagulant injection should be based on the time required for an anticoagulant dose to reach maximum activity. Vigilance remains paramount during the initial days after removal of a neuraxial catheter.

Therapiepausen

	HWZ (h) mean (range)	Pause (h) vor Intervention (2 x HWZ)	Cmax (h)	Folgedosis (h) (6-Cmax)
UFH prophylaktisch	1,5	3 Erfahrung: 4	sofort (i.v.)	6 Erfahrung: 1-4
LMWH Prophylaktisch	5,5 (4-7)	11 Erfahrung: 12	4	2
Fondaparinux	17	34 Evidenz: 36-42	2	4
Argatroban	0,85 (52 min)	1,8	2 (1-3)	4
Rivaroxaban	8 (5-11)	16 Hersteller: 18	3 (2-4)	3 Hersteller: 6
Dabigatran	13 (12-14)	26	2,5 (2-3)	3,5 Hersteller: 2
Lepirudin	2,2 (1,3-3)	4,4	2	4
Apixaban	11,5 (9-14)	23	3	3

Notfallmäßige Reversierung

mod. Kozek. Hämostaseologie 2006;26:S41 und A&I 2007;48: S153

	medikamentöse Therapieoptionen	Elimination
unfraktioniertes Heparin	<u>Antidot</u> : Protamin	
LMWH	<u>Antidot</u> : Protamin (eingeschränkt wirksam), rVIIa	
Fondaparinux (Arixtra®)	rVIIa	Plasmapherese
Rivaroxaban (Xarelto®)	rVIIa	
Dabigatran (Pradaxa®)	(Frischplasma) PPSB	Hämodialyse
Argatroban (Argatra®)	(Frischplasma) PPSB	
Bivalirudin (Angiox®)	Frischplasma, PPSB, rVIIa	Hämofiltration
Lepirudine (Refludan®)	PPSB, rVIIa; DDAVP (Meizothrombin)	Hämofiltration
Vitamin K-Antagonisten	<u>Antagonist</u> : Vitamin K ₁ ; PPSB, rVIIa, (FFP)	
Heparinoide (Orgaran®)	PPSB, rVIIa	Plasmapherese

rVIIa: rekombinanter aktivierter Faktor VII; PPSB: Konzentrat der Faktoren II, VII, IX, X; DDAVP: Desmopressin

Wenn Heparin Probleme macht ...

- **alternative Antikoagulation:**

 - direkte Thrombinhemmung im aktiven Zentrum**

 - frei und im Thrombus gebunden**

- **Argatroban: gut steuerbar, hepatische Elimination**

- **zur CRRT: 0,015-2 µg/kg/min**

- **Gerinnungsmonitoring kann Management erleichtern**

Orale Thromboseprophylaxe

- **neues Wirkprinzip:**

 - direkte Faktorhemmung im aktiven Zentrum (Xa, IIa)**

 - Faktorhemmung: frei und im Thrombus gebunden**

- **beachte Pharmakokinetik: Eliminationsweg, HWZ, Cmax**

- **Dosisfindung in speziellen Gruppen (ICU, Kinder) fehlt**

Workshops & Weiterbildung:

NATA Linz (4/2009) www.nataonline.com

ESA Mailand (6/2009) www.euroanesthesia.org

St. Gilgen (10/2009)

www.gerinnungskurs.com

www.perioperativebleeding.org (6/2009)