

QM-Prozess: Gerinnungs-Management

Geltungsbereich: LKH-Feldkirch

Mitgeltende Dokumente: Fachinformationen (Beipackzettel) der jeweiligen genannten Medikamente

**Neue Orale Anti-Koagulantien (NOAK)
Direkte Orale Anti-Koagulantien (DOAK)
APIXABAN (ELIQUIS®) / DABIGATRAN (PRADAXA®) / RIVAROXABAN (XARELTO®)
Management im klinischen Alltag**

Empfehlung (Kurzversion)

Geltungsbereich:

Medizinisches Personal des LKH Feldkirch

Zweck:

Gibt die wesentlichen Hintergrundinformationen zu den „Neuen Oralen AntiKoagulantien“ (NOAKs) - synonym „Direkte Orale Antikoagulantien“ (DOAKs)

Beschreibt das korrekte klinische Management folgender Szenarien unter DOAKs:

Inhalt:

- 1) Indikation, Dosierung und Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion, Kontraindikationen, Überdosierung / Intoxikation. 1
- 2) Rückenmarksnahe Verfahren / tiefe Nervenblockaden mit hohem Blutungsrisiko 4
- 3) Labor-Diagnostik: gezieltes Monitoring..... 4
- 4) Elektive Eingriffe (Operationen, Interventionen) mit Blutungsrisiko 5
- 5) Noteingriffe 5
- 6) Lebensbedrohliche Blutung..... 6

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!	
Einnahme		OP-Tag: 12-24 h postop.: 1 x 2,5 mg postop. Tag: 2 x 2,5 mg	2 x tgl. 5 mg		
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:		Keine präop. Gabel! 1. Dosis 12-24 h	Einnahme unabhängig von Mahlzeit		

	nach Nahtende
	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis-Anpassung (2 x tgl. 2,5 mg) bei 2 der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alter > 80 Jahre ○ Gewicht < 60 kg ○ Serumkreatin ≥ 1,5 mg/dl ○ Lebererkrankung mit Koagulopathie • Klinische Blutungszeichen beachten bei Co-Medikation <ul style="list-style-type: none"> ○ Tc-Inhibitoren (v.a. duale Plättchenhemmung!) ○ NSAR (COX-I-Hemmer) ○ SSRI (Antidepressiva) • CAVE Nierenfunktion (v.a. in „Risikosituationen“!)
Kontraindikationen:	<ul style="list-style-type: none"> • 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:	<ul style="list-style-type: none"> • Aktivkohle** <ul style="list-style-type: none"> ○ 2 und 6 h nach letzter Eliquis®-Einnahme

* Risikoauflklärung 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 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		
		<ul style="list-style-type: none"> • Dosis-Anpassung (2x110mg/d) aufgrund von: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alter (> 80 Jahre) ○ Gewicht (< 50kg) ○ Lebererkrankung mit Koagulopathie. • Tablette darf nicht gemörsert, suspendiert oder per Ernährungssonden appliziert werden. • Tablette muss vor Feuchtigkeit geschützt werden (Tages/Wochen-Dispender somit problematisch) • Unversehrtheit der Kapselhülle beachten. • Dosis-Anpassung (2x110mg/d) bei Co-Medikation: <ul style="list-style-type: none"> ○ Amiodaron ○ Chinidin ○ Verapamil ○ Tc-Inhibitoren (v.a. duale Plättchenhemmung!) • Klinische Blutungszeichen beachten bei Co-Medikation 		

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Tc-Inhibitoren (v.a. duale Plättchenhemmung!) ○ NSAR (COX-I-Hemmer) ○ SSRI (Antidepressiva) • CAVE Nierenfunktion (v.a. in „Risikosituationen“!)
Kontraindikationen:	<ul style="list-style-type: none"> • 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:	<ul style="list-style-type: none"> • 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-	> 50 ml/min	10mg	20mg	15mg	20mg
	30-50ml/min	10mg	15mg	15mg	15mg
	< 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			
		<ul style="list-style-type: none"> • KEINE Dosis-Anpassung aufgrund von: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alter (> 18 Jahre), Gewicht ○ Lebererkrankung mit ??? ○ Co-Medikation • Tablette darf gemörsert, suspendiert oder per Ernährungssonden appliziert werden. • Tablette darf in Wochen-Dispenser verteilt werden • Klinische Blutungszeichen beachten bei Co-Medikation <ul style="list-style-type: none"> ○ Tc-Inhibitoren (v.a. duale Plättchenhemmung!) ○ NSAR (COX-I-Hemmer) ○ SSRI (Antidepressiva) • CAVE Nierenfunktion (v.a. in „Risikosituationen“!) 			
Kontraindikationen:		<ul style="list-style-type: none"> • 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:		<ul style="list-style-type: none"> • <u>Aktivkohle</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ bis 3 h nach Xarelto®-Einnahme sinnvoll • <u>Xarelto®-Karenz</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ bis Rivaroxaban-Spiegel < 100ng/ml 			

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

2) Rückenmarksnahe Verfahren / tiefe Nervenblockaden mit hohem Blutungsrisiko

Intervention:

Punktion, Platzierung und Ziehen eines Katheters haben gleiches Blutungsrisiko!

Blutungsrisiko wird ident zu jenem „**blutungsrisikanter Eingriffe**“ eingestuft.

ELIQUIS® 2,5 / 5 mg	Pause vor Intervention	Punktion Katheter- Ex	Pause nach Intervention	Bemerkungen
CrCl > 50ml/min	48 h		5 h	Nach traumatischer Punktion: 48 h Pause!
CrCl < 50ml/min	Keine Angaben		5 h	

PRADAXA® 110 / 150 mg	Pause vor Intervention	Punktion Katheter- Ex	Pause nach Intervention	Bemerkungen
CrCl > 50ml/min	2-3 Tage		4 h	Nach traumatischer Punktion: 48 h Pause!
CrCl < 50ml/min	≥ 4 Tage !		4 h	

XARELTO®	Pause vor Intervention	Punktion Katheter- Ex	Pause nach Intervention	Bemerkungen
10 mg (1x1)	18 h*		6 h	Nach traumatischer Punktion: 24 h Pause!
15 mg (2x1)	48 h**/***			
20 mg (1x1)			6 h	

* Strenge Nutzen-Risiko-Abwägung

** In Analogie zur Karenzzeit bei „blutungsrisikanten Eingriffen“

*** Wenn **Xarelto®-Talspiegel < 50ng/ml**: Pkt/Kath.-Ex möglich (in Analogie zum Vorgehen bei „blutungsrisikanten Eingriffen“)

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)

ELIQUIS®		
BIOPHEN® DiXa-I: Spiegelangabe in ng/ml	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: Spiegelangabe in ng/ml	Spitzenspiegel:	Talspiegel:
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

XARELTO®*		
BIOPHEN® DiXa-I: Spiegelangabe in ng/ml	Spitzenspiegel:	Talspiegel:
1 x 10 mg (VTE-Prophylaxe)	125 (91 – 196)	9 (1,3 – 38) Blutungsgefahr: > 200 OP-Freigabe: < 50
1 x 20 mg (VHFL)	223 (160 - 360)	22 (4 - 96) Blutungsgefahr: > 200 OP-Freigabe: < 50
2 x 15 mg (VTE-Therapie)	Keine Daten vorliegend	Keine Daten vorliegend Blutungsgefahr: > 200 OP-Freigabe: < 50

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

Ausgedruckt am: 22.4.2013	ACHTUNG: gültig ist nur die aktuelle elektronische Version!
Erstellt von: G. Pfanner, / Geprüft von : AMK	Seite 4 von 6
Freigabe von: R. Germann u. R. Mathies	

4) 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 – eine Operation unter Beibehaltung der DOAK-Medikation empfohlen.

Spiegelbestimmung: (s. Pkt. 3)

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

Medikation	Pause vor OP / Intervention	Operation Intervention	Pause nach Intervention	Bemerkungen
ELIQUIS® 2,5 / 5 mg	Pause vor OP / Intervention	Operation Intervention	Pause nach 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	Pause vor Intervention	Operation Intervention	Pause nach Intervention	Bemerkungen
Mittleres Blutungs-Risiko	CrCl >50: 1-2 d 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	Pause vor OP / Intervention	Operation Intervention	Pause nach 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!

5) Noteingriffe

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.

Spiegelbestimmung: (s. Pkt. 3)

Zur Einschätzung des Blutungsrisikos sinnvoll!

1. **Eingriff verschiebbar:**
 - o **Karennzeiten** beachten (s. Pkt. 5)
2. **Eingriff NICHT verschiebbar** (sofortige, vitale Indikation!):
 - a. **Geringes Blutungsrisiko:**
 - o Keine Gerinnungskorrektur
 - o weiteres Vorgehen je nach Blutung
 - b. **Hohes Blutungsrisiko:**
 - o Sofortige Gerinnungskorrektur (s. „lebensbedrohliche Blutung“ - Pkt. 7)

Ausgedruckt am: 22.4.2013	ACHTUNG: gültig ist nur die aktuelle elektronische Version!
Erstellt von: G. Pfanner, / Geprüft von : AMK	Seite 5 von 6
Freigabe von: R. Germann u. R. Mathies	

6) 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: ⇒ Apixaban 25% ⇒ Dabigatran 80% ⇒ Rivaroxaban 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.(Hämocomplettan®) ⇒ F-XIII-Konz. (Fibrogamin®)
anhaltend diffuse, bedrohliche Blutung (ohne ersichtliche Blutungsquelle) ↓↓↓	
" KORREKTUR " einer evtl. Verlust-Koagulopathie	ROTEM®-Monitoring empfohlen (s. Pkt. 4) ⇒ Fibrinogen-Konz. (Hämocomplettan®) ⇒ EK, TK, FFP
" REVERSIERUNG " einer DOAK-Wirkung Indikation = klinische Blutung! Labor-Hinweise bzgl. DOAK-Wirkung : ⇒ Eliquis® Keine Spiegelangaben ⇒ Pradaxa® Blutungsgefahr bei > 200ng/ml ⇒ Xarelto® Blutungsgefahr bei > 200ng/ml	⇒ PPSB-Konzentrat (Beriplex®) ○ 25 IE/kgKG als Erstdosis ○ Repetition nach Labor/Klinik: 25 IE/kgKG
" 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
" ULTIMA-RATIO-REVERSIERUNG " einer DOAK-Wirkung	⇒ rFVIIa (Novoseven®)* ○ 50mcg/kgKG ⇒ Aktiviertes PPSB-Konz. (FEIBA®)** ○ 25 IE/kgKG

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

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

Ausgedruckt am: 22.4.2013	ACHTUNG: gültig ist nur die aktuelle elektronische Version!
Erstellt von: G. Pfanner, / Geprüft von : AMK	Seite 6 von 6
Freigabe von: R. Germann u. R. Mathies	