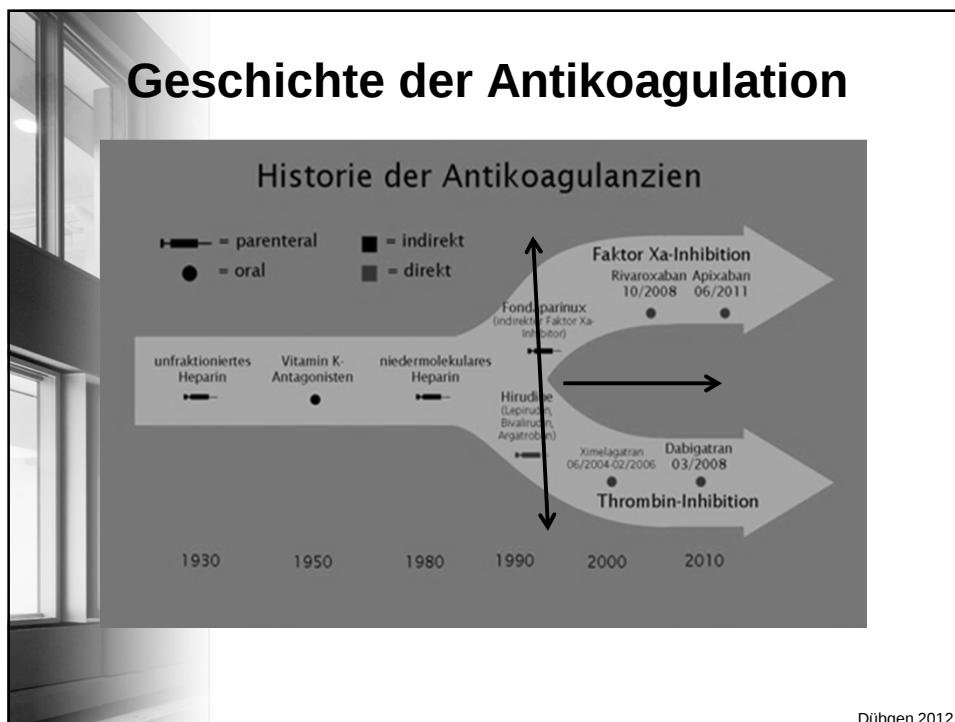


Kantonsspital
Frauenfeld
Spital Thurgau AG

Antithrombotika heute: *Mehr Wahl, mehr Qual*

10. Thurgauer Symposium für Innere Medizin 3.9.2015

Prof. Dr. med. B. Frauchiger, Chefarzt Medizinische Klinik, KSF

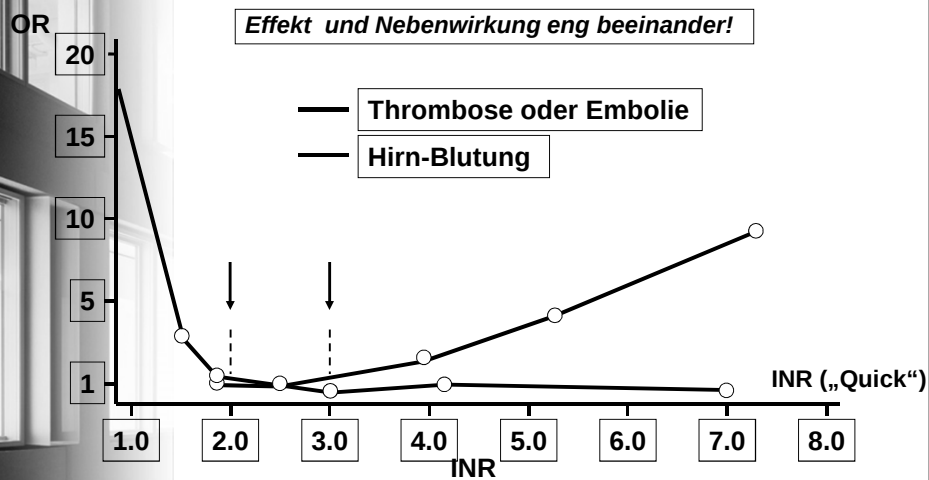


Ein kleines Stück Geschichte seit 1997

1. Thurgauer Symposium für Innere Medizin

- Fondaparinux (2002)
- LMH 1 x tgl (2008)
- Ximelagatran (Einführung und Rückzug 2006)
- Rivoraxaban und andere NOAK's ab 2008

Kumarine: Kleine therapeutische Breite und Notwendigkeit der Kontrollen



Mod. nach Hylek EM et al, N Engl J Med 1996;335:540-6
 Mod. nach Hylek EM et al, Ann Intern Med 1994;120:897-902

5

We have a dream... ... vom idealen Antikoagulans

...die Aerzte und Patienten ab Ende 80-er Jahre

- Peroral
- 1 x täglich
- Keine Quick/INR-Kontrolle
- Wirksam und sicher

Ximelagatran (Exanta®)

In vielen Ländern, so auch in den USA und in weiten Teilen Europas, war das Medikament zugelassen zur Thromboseprophylaxe bei orthopädischen Eingriffen

Kieler Nachrichten
Partner in der **nördClick**-Gruppe

Wird der Quick-Wert überflüssig?

Ein neues blutgerinnungshemmendes Arzneimittel wurde von AstraZeneca im schwedischen Göteborg in Kooperation mit der Pharmazie der Uni Kiel entwickelt. Ximelagatran heißt die Tablette, die der Thrombose vorbeugt. Der Arzneistoff wurde inzwischen von der europäischen Zulassungsbehörde für die Thromboseprophylaxe nach Hüft- und Kniegelenkoperationen anerkannt. Ximelagatran hat nach Angaben von Prof. Bernd Clement deutliche Vorteile gegenüber anderen gerinnungshemmenden Präparaten, die die Entstehung einer Thrombose frühzeitig verhindern können. So müssen Heparinpräparate unter die Haut gespritzt werden.



Fokus heute

- Medikamente die die Gerinnung beeinflussen
 - Keine Thrombozytenaggregationshemmer

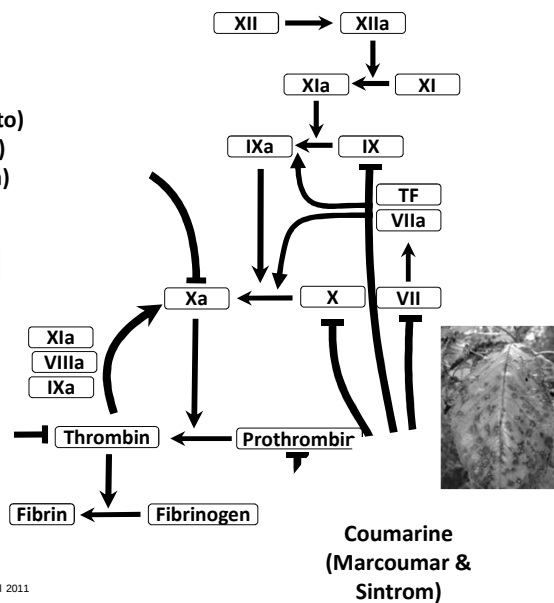
Beleuchtung von einzelnen, interessanten Aspekten der antithrombotischen Therapie

Angriffspunkte der Antikoagulantien

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



Dabigatran etexilate
(Pradaxa)



Modifiziert nach Steffel & Braunwald, European Heart Journal 2011

Alle Antikoagulantien Stand Sept. 2015 - 11 x Qual der Wahl

Nr.	Name	Generic Name
1.	<u>Liquemin®</u>	<u>Heparin</u>
2.	<u>Clexane®</u>	<u>Enoxaparin</u>
3.	<u>Fraxiparine®</u>	<u>Nadroparin</u>
4.	<u>Fraxiforte®</u>	<u>Nadroparin</u>
5.	<u>Arixtra®</u>	<u>Fondaparinux</u>
6.	<u>Marcoumar®</u>	<u>Phenprocoumon</u>
7.	<u>Sintrom®</u>	<u>Acenocoumarol</u>
8.	<u>Xarelto®</u>	<u>Rivaroxaban</u>
9.	<u>Pradaxa®</u>	<u>Dabigatran</u>
10.	<u>Eliquis®</u>	<u>Apixaban</u>
11.	<u>Lixiana®</u>	<u>Edoxaban</u>

7 Fälle- welches Medikament?

- 31j. 3-Etagen-Thrombose, 22. Schwangerschaftswoche
- 80 Jahre, m., polymorbid, Herzinsuffizienz, neu entdecktes Vorhofflimmern, mittelschwere bis schwere MI, Niereninsuffizienz, Crea, um 200, GFR 15-31
- 56j, m, leichte Anstrengungsdyspnoe, Puls 80, BD 130/80, leichte Halsvenenstauung, d-Dimer 4.0, vor 2 Monaten Hüft-TP, CT erst in 3 h möglich
- 45, w., an Dialyse, seit 2 Tagen arr. Puls, im EKG VHF, bisher Aspirin
- 62, m, Bronchus-CA unter Chemotherapie, vor 4 Wochen oberflächliche Thrombophlebitis, jetzt 2-Etagen-TVT mit Dyspnoe
- 75, w, seit mehreren Wochen arr. Puls, im EKG VHF, kompensiert, kein Herzgeräusch, normale Nierenfunktion
- 65, m, LE frisch diagnostiziert, BD 90/60, Puls 100, hatte vor 4 Jahren TVT, damals sei "ein Problem mit den Blutplättchen" gewesen

Guidelines für Schwangerschaft

3.0.1. For women receiving anticoagulation for the treatment of VTE who become pregnant, we recommend LMWH over VKAs during the first trimester (Grade 1A), in the second and third trimesters (Grade 1B), and during late pregnancy when delivery is imminent (Grade 1A).

2.2.1. For pregnant patients, we recommend LMWH for the prevention and treatment of VTE, instead of UFH (Grade 1B).

Guyatt 2012

Anti-Faktor Xa Aktivität Kontrolle

Indikationen

- **Schwangerschaft**
- **Niereninsuffizienz**
- **Spiegelmessung NOAK**

Anti-Faktor Xa Aktivität

Sinn der Kontrolle in SS

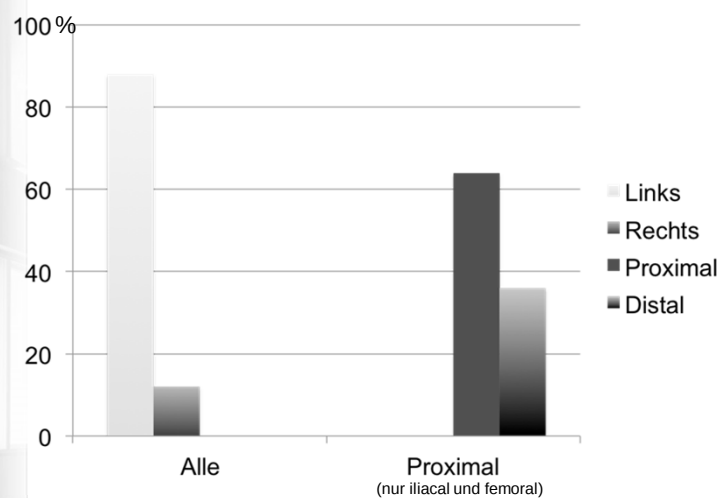
Start der Behandlung gewichtsadaptiert

- 26 % der Pat. subtherapeutisch
- 15 % suprathérapeutisch

Fox, 2009

Ein Krankheitsbild mit Schlagseite

In der Schwangerschaft: Li-und prox. Betonung



Chan 2010

Krebs und Antikoagulation

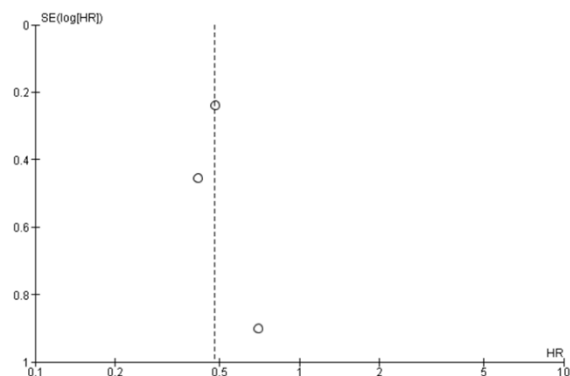
In mehreren Studien belegt:

Niedermolekulare Heparine sind den Kumارين
bei aktivem Krebs überlegen

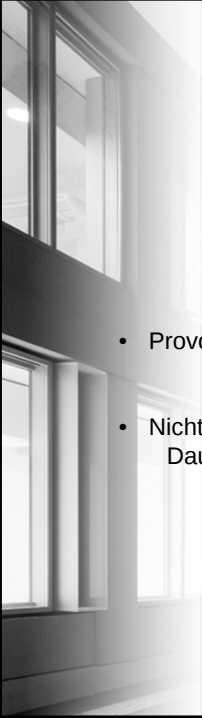
Kearon 2012, Akl 2014, Lee 2003, Meyer 2002

NHM vs VKA bei Carcinom-Patienten

Figure 6. Funnel plot of comparison: I Low molecular weight heparin (LMWH) versus vitamin K antagonist (VKA), outcome: I.5 Recurrent venous thromboembolism (time-to-event).



Akl, 2014



Dauer AK bei venöser Thromboembolie

- Provoziert 3 Monate
- Nicht provoziert mind. 3 Monate, dann Risikoevaluation und ev Dauer-AK

Guyatt 2012



Was ist provoziert....?

Risikofaktoren und Risikosituationen

Die „Klassiker“

Risikofaktoren:

- frühere TVT
- Malignom
- Alter (> 40 J.)
- familiäre Belastung
- Gerinnungsstörung

Risikosituationen:

- Bettlägerigkeit, Operation
- Trauma, lange Reise
- SS/Wochenbett
- u.a. !

Risikofaktoren-und Situationen

Häufiges Phänomen bei genauem Nachfragen

- **587 Pat. mit gesicherter TE**
- Immobilisation über 48 h im vorausgehenden Monat: 45 %
- Hospitalisation in den letzten 3 Monaten: 39 %
- Operativer Eingriff in den letzten 3 Monaten 34%
- Malignom innerhalb der letzten 3 Monate diagn/behandelt 34%
- Infekt in den letzten 3 Monaten 34 %
- Aktuelle Hospitalisation 26 %
- 1-3 dieser Risiken 36-53 %
- Keines dieser Risiken 11 %

Frage der «nicht-provozierten Thromboembolie...»

Spencer, 2006

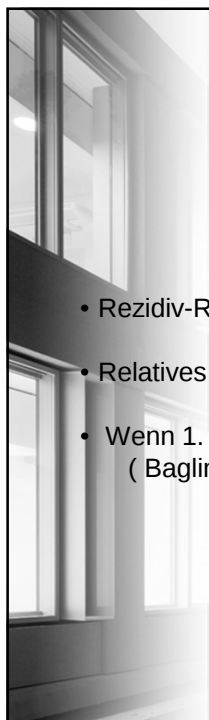


Risikofaktoren-und Situationen

Weitere Kombinationsphänomene – Akkumulation des Risikos

- **4311 Pat mit TE vs 5768 Kontrollen**
- Selbstberichtete schwere Krankheiten mit Risikofaktor Faktor 1.5- 4.9
- Selbstber. schwere Krankheiten und Immobilisation Faktor 10.9
- Selbstber. schwere Krankheiten plus Immob plus Gerinnungsdefekt Faktor 35-80 !

Ocak, 2013



Frühere Thromboembolie

Einmal TE- immer TE?

- Rezidiv-Risiko nach 2,5,8 Jahren 18, 25 resp. 30 % (Prandoni 1996)
- Relatives Risiko nach früherer TE 7.9 (Samama 2000)
- Wenn 1. Ereignis provoziert- Rezidivgefahr geringer 8.8 vs 19.4 % (Baglin 2003)

Ocak, 2013

Andere Risiken- der Vollständigkeit halber

- Hormonelle Ersatztherapie
- Langstreckenreisen
- Testosteron-Therapie
- Tamoxifen
- Steroide
- Nierenkrankheiten, spez. mit neph. Syndrom
- Leberkrankheiten
- Kardiovaskuläre Erkrankungen
- Rauchen, Uebergewicht, Alter
- Hämatologische Erkrankungen
- Heparininduzierte Thrombopenie
- Chron. Entz. Darmerkrankungen
- Anatomische Varianten, z.B. Venensporn (May-Thurner)
- Nicht Blutgruppe O

Provoziert vs nicht-provoziert

Die Dichotomie "provoziert - nicht provoziert" ist eine **Uebersimplifikation**.

Eher existiert ein **Kontinuum** von
 Provoziert orthopädische Intervention
 Andere chirurgische Intervention
 Krebs
 Oestrogene (Pille, Menopause)

Nicht-provoziert die meisten Thrombophilien
 Immobilisierung
 Lange Reisen
 Keine Risikofaktoren

Provoziert heisst von einem (mehr oder weniger) reversiblen Faktor verursacht



Frage der „*nicht-provozierten*“ Thromboembolie

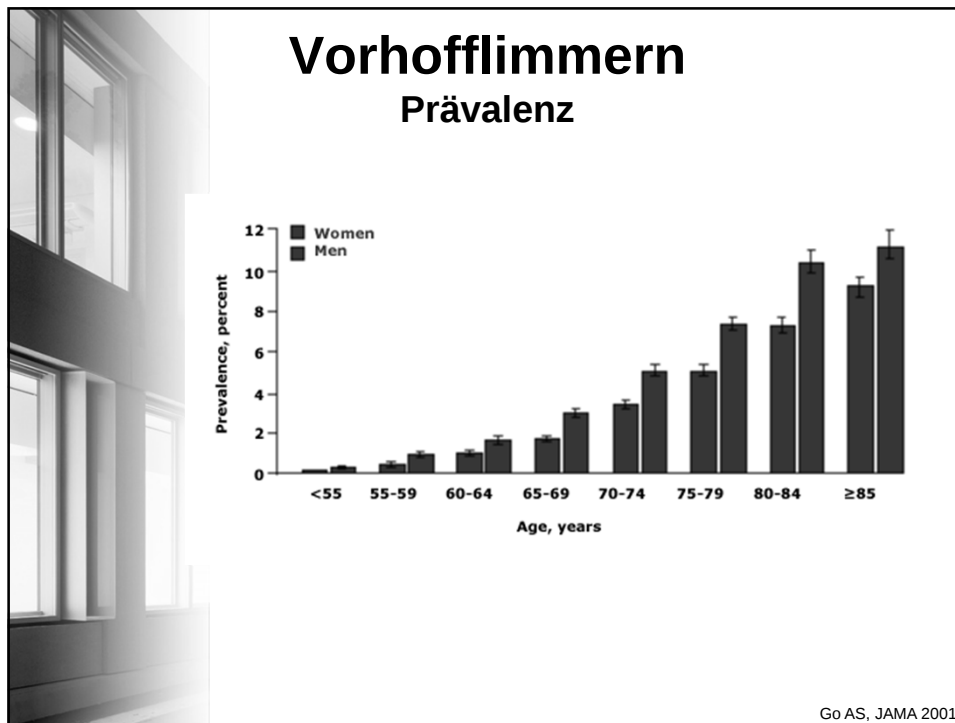
Wenn man diese enorme Liste sieht...

- Genaues Nachfragen ergibt oft Risiken in der Anamnese
- Abschätzung wichtig wegen Dauer der Antikoagulation
 - Tendenz heute: Länger, deshalb Cave!
- *Vor allem auch: Druck der Industrie zur Ausdehnung der Antikoagulation!*



Vorhofflimmern

Häufiges Krankheitsbild



Grundsätzliche Aussagen zu NOAK's und VHF

- Wirksamkeit, d.h. Verhinderung von Schlaganfällen/syst. Embolien, bei allen NOAK's **mind. so effektiv** wie VKA
 - (RRR ca 19 %, absolute RR VKA vs Placebo 1.6 vs 4.5 %/Jahr, dh. die absolute RRR NOAK vs VKA liegt bei ca 0.46 %/a...!, NNT= mind. 200)
- Sicherheitsendpunkt: Schwere Blutungen
 - Rel. Risiko gepoolt 0.86 zugunsten NOAK, n.s.
 - Nur intrakranielle Blutungen Rel. Risiko 0.48, p <0.0001
 - Absolutes Risiko 0.69 % vs 1.45 %, NNH ca 120
 - dh unter NOAK mehr GI- und weniger intrakranielle Blutungen

Mod. nach Hohnloser, 2015

Pharmakologie der NOAK

Die Unterschiede

	Apixaban Eliquis®	Dagigatran Pradaxa®	Edoxaban Lixiana®	Rivaroxaban Xarelto®	Kumarin Marcoumar®	
Mechanismus	Xa- Ant.	Th-Ant.	Xa- Ant.	Xa- Ant.	VK-Inhib.	
Orale B-Verf.	Ca 50 %	Ca 6.5 %	Ca 62 %	Ca 80-100 %	> 95 %	
Pro-Drug	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	
Nahrungseffekt	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	
Clearance renal	ca 27 %	ca 85 %	ca 49 %	ca 33 %	0	
Peak	3-4 h	0.5-2 h	1-2 h	2-4 h	3-5 Tage	
HWZ	12 h	12-17 h	6-11 h	5-9 h (jün. P.) 11-13 h (ält. P.)		
Limite gem. Kompodium	GFR <15	GFR <30	GFR <15	GFR <30	keine	

Mod. nach Hohnloser, 2015

Niereninsuffizienz- zählt der Packungsprospekt?

- Nein!
- 15- 30 ml GFR ist Problemzone
- Deshalb Expertenmeinung vorerst bei Marcoumar bleiben
 - Trotz gewisser Subgruppenanalysen die sehr plakativ ausgeschlachtet werden

NOAK – NOGOS!

Verboten oder nicht empfohlen	Weitere Kontraindikationen – Vorsichtsmassnahmen
NOAK + • Vit-K-Antagonisten • NMH • ASS+Thienopyridin • Heparin • GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten • Konazole • HIV-Protease-Inhibitoren • Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin, Phenytoin	• Dialyse • Schwangerschaft /Stillzeit • Aktive Blutung • Aktives Magenulkus • Akute bakterielle Endokarditis • Störungen der Homöostase, schwere Lebererkrankungen • Mechanische Herzklappe • Makrolide: Können Spiegel erhöhen bei NI • Valvuläres VHF= mittelschwere oder schwere Mitralklappenstenose!

Die Zukunft- massgeschneiderte Therapie?

**Thurgauer Symposium für Innere Medizin
2025**

Lancet. 2015 Jun 6;385(9884):2280-7. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61994-2. Epub 2015 Mar 11.

Genetics and the clinical response to warfarin and edoxaban: findings from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial.

Mega JL¹, Walker JR², Ruff CT³, Vandell AG⁴, Nordio E³, Deenadayalu N³, Murphy SA³, Lee J⁴, Mercuri MF⁴, Giugliano RP³, Antman EM³, Braunwald E³, Sabatine MS³.

Author information

Abstract

BACKGROUND: Warfarin is the most widely used oral anticoagulant worldwide, but serious bleeding complications are common. We tested whether genetic variants can identify patients who are at increased risk of bleeding with warfarin and, consequently, those who would derive a greater safety benefit with a direct oral anticoagulant rather than warfarin.

METHODS: ENGAGE AF-TIMI 48 was a randomised, double-blind trial in which patients with atrial fibrillation were assigned to warfarin to achieve a target international normalised ratio of 2.0-3.0, or to higher-dose (60 mg) or lower-dose (30 mg) edoxaban once daily. A subgroup of patients was included in a prespecified genetic analysis and genotyped for variants in CYP2C9 and VKORC1. The results were used to create three genotype functional bins (normal, sensitive, and highly sensitive responders to warfarin). This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00781391.

FINDINGS: 14,348 patients were included in the genetic analysis. Of 4833 taking warfarin, 2982 (61.7%) were classified as normal responders, 1711 (35.4%) as sensitive responders, and 140 (2.9%) as highly sensitive responders. Compared with normal responders, sensitive and highly sensitive responders spent greater proportions of time over-anticoagulated in the first 90 days of treatment (median 2.2%, IQR 0.20-2; 8.4%, 0.25-8; and 18.3%, 0.32-6; p -trend<0.0001) and had increased risks of bleeding with warfarin (sensitive responders hazard ratio 1.31, 95% CI 1.05-1.64, p =0.0179; highly sensitive responders 2.66, 1.69-4.19, p <0.0001). Genotype added independent information beyond clinical risk scoring. During the first 90 days, when compared with warfarin, treatment with edoxaban reduced bleeding more so in sensitive and highly sensitive responders than in normal responders (higher-dose edoxaban pinteraction=0.0066; lower-dose edoxaban pinteraction=0.0036). After 90 days, the reduction in bleeding risk with edoxaban versus warfarin was similarly beneficial across genotypes.

INTERPRETATION: CYP2C9 and VKORC1 genotypes identify patients who are more likely to experience early bleeding with warfarin and who derive a greater early safety benefit from edoxaban compared with warfarin.

FUNDING: Daiichi Sankyo.

Copyright © 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Comment in

Pharmacogenomic testing and response to warfarin. [Lancet. 2015]

PMID: 25760573 (PubMed) is *****

Lancet. 2015 Jun 6;385(9884):2288-95. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61943-7. Epub 2015 Mar 11.

Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial.

Ruff CT¹, Giugliano RP², Braunwald E², Morrow DA², Murphy SA², Kuder JF², Deenadayalu N², Jarolim P², Belcher J³, Shi M⁴, Brown K⁴, Patel LJ⁴, Mercuri M⁴, Antman EM².

Author information

Abstract

BACKGROUND: New oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation were developed to be given in fixed doses without the need for the routine monitoring that has hindered usage and acceptance of vitamin K antagonists. A concern has emerged, however, that measurement of drug concentration or anticoagulant activity might be needed to prevent excess drug concentrations, which significantly increase bleeding risk. In the ENGAGE AF-TIMI 48 trial, higher-dose and lower-dose edoxaban were compared with warfarin in patients with atrial fibrillation. Each regimen incorporated a 50% dose reduction in patients with clinical features known to increase edoxaban drug exposure. We aim to assess whether adjustment of edoxaban dose in this trial prevented excess drug concentration and the risk of bleeding events.

METHODS: We analysed data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. We correlated edoxaban dose, plasma concentration, and anti-Factor Xa (FXa) activity and compared efficacy and safety outcomes with warfarin stratified by dose reduction status. Patients with atrial fibrillation and at moderate to high risk of stroke were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to receive warfarin, dose adjusted to an international normalised ratio of 2.0-3.0, higher-dose edoxaban (60 mg once daily), or lower-dose edoxaban (30 mg once daily). Randomisation was done with use of a central, 24 h, interactive, computerised response system. International normalised ratio was measured using an encrypted point-of-care device. To maintain masking, sham international normalised ratio values were generated for patients assigned to edoxaban. Edoxaban (or placebo-edomaxaban in warfarin group) doses were halved at randomisation or during the trial if patients had creatinine clearance 30-50 mL/min, bodyweight 60 kg or less, or concomitant medication with potent P-glycoprotein interaction. Efficacy outcomes included the primary endpoint of all-cause stroke or systemic embolism, ischaemic stroke, and all-cause mortality. Safety outcomes included the primary safety endpoint of major bleeding, fatal bleeding, intracranial haemorrhage, and gastrointestinal bleeding. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00781391.

FINDINGS: Between Nov 19, 2008 and Nov 22, 2010, 21 105 patients were recruited. Patients who met clinical criteria for dose reduction at randomisation (n=5356) had higher rates of stroke, bleeding, and death compared with those who did not have a dose reduction (n=15 749). Edoxaban dose ranged from 15 mg to 60 mg, resulting in a two-fold to three fold gradient of mean trough drug exposure (16.0-48.5 ng/mL in 6760 patients with data available) and mean trough anti-FXa activity (0.35-0.85 IU/mL in 2865 patients). Dose reduction decreased mean exposure by 29% (from 48.5 ng/mL [SD 45.8] to 34.6 ng/mL [30.9]) and 35% (from 24.5 ng/mL [22.7] to 16.0 ng/mL [14.5]) and mean anti-FXa activity by 25% (from 0.85 IU/mL [0.76] to 0.64 IU/mL [0.54]) and 20% (from 0.44 IU/mL [0.37] to 0.35 IU/mL [0.28]) in the higher-dose and lower-dose regimens, respectively. Despite the lower anti-FXa activity, dose reduction preserved the efficacy of edoxaban compared with warfarin (stroke or systemic embolic event: higher dose pinteraction=0.85, lower dose pinteraction=0.99) and provided even greater safety (major bleeding: higher dose pinteraction 0.02, lower dose pinteraction=0.002).

INTERPRETATION: These findings validate the strategy that tailoring of the dose of edoxaban on the basis of clinical factors alone achieves the dual goal of preventing excess drug concentrations and helps to optimise an individual patient's risk of ischaemic and bleeding events and show that the therapeutic window for edoxaban is narrower for major bleeding than thromboembolism.

FUNDING: Daiichi-Sankyo Pharma Development.

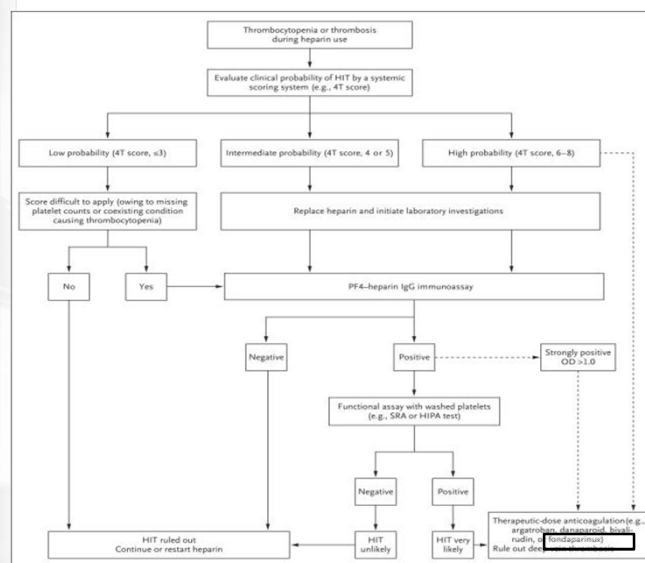
Copyright © 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Ist ein NOAK besser als das andere?

Problem der Subgruppenanalysen

- Keine direkt vergleichenden Studien
- Vergleich immer mit Kumarinen
- Studienpopulationen ähnlich aber nie ganz gleich
- Aber: Die Medikamente haben unterschiedliche Pharmakokinetik, Wirkmechanismen und Dosierungen
- Die Studienanlagen waren anders, bspw. Edoxaban zwar 1 xtlg für ven. TE aber erste 5 Tage NMH- Rivaroxaban ab Diagnose der Krankheit
 - Das schafft gewisse Vor- und Nachteile
 - Und: The proof of the pudding lies in the eating
 - Vielleicht kristallisiert sich im Verlauf ein definitiver Favorit heraus

Heparin-induzierte Thrombopenie



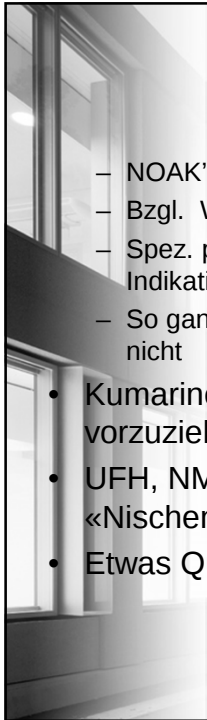
Greinacher 2015

Alle Antikoagulantien- die Qual der Wahl

Nr.	Name	Generic Name	Kategorie	Wirkmechanismus	Halbwertszeit	Interaktionen beachten	Nieren-leistungs-fähigkeit	Oral	Parenteral	Gerinnungs-Kontrolle nötig	1 x tgl	Zulassung	Bemerkungen
1.	Liquemin®	Heparin	Unfraktioniertes Heparin	Via AT-II	1 h	ja	Gut steuerbar	-	+	Ja, PTT	-	Alle Indikationen	Goldstandard parenteral
2.	Clexane®	Enoxaparin	Niedermolekulares Heparin	Xa-Antagonist	4h (Einmaldosis) 7h (Mehrfachdosis)	ja	Oste < 30ml/h Dosisanpassung	-	+	Nein*	x	Alle Indikationen	
3.	Fraxiparine®	Nadroparin	ditto	ditto	3,5h	ja	Kontraindiziert bei Prophylaxe: Oste < 30ml/h Therapeutisch: Oste < 50ml/h	-	+	Nein*	x	Alle Indikationen	Achtung: nicht geeignet für SS- und KLEB!
4.	Fraxiforte®	Nadroparin	ditto	ditto	8-10h	ja	Kontraindiziert bei Prophylaxe: Oste < 30ml/h Therapeutisch: Oste < 50ml/h	-	+	Nein*	x	Alle Indikationen	
5.	Arixtra®	Fondaparinux	Polysynthetisches Pentasaccharid	Xa-Antagonist	13-21	ja	Kontraindiziert bei Prophylaxe: Oste < 30ml/h Therapeutisch: Oste < 30ml/h	-	+	Nein*	x	Alle Indikationen	Gesegnet für Heparin-induzierte Thrombozytopenie
6.	Marcoumar®	Phenprocoumon	Vita K-Antagonist	Vita K-Antagonist	160h	ja	Gut steuerbar	+	-	Ja, INR/Quick	x	Alle Indikationen	Oral Antikoagulant
7.	Sintrom®	Acenocoumarol	Vita K-Antagonist	Vita K-Antagonist	8-11h	ja	Kontraindiziert bei schwerer Niereninsuffizienz	+	-	Ja, INR/Quick	x	Alle Indikationen	
8.	Xarelto®	Rivaroxaban	NOAK	Xa-Antagonist	6-8 h	ja	Kontraindiziert bei Niereninsuffizienz: GFR < 30 ml/min Oste < 30 ml/h	+	-	Nein*	x	TE venös proph. und ther., VHF, Orthopädie proph.	Verboten bei: Meds. Herzklappe, Mitralkl., Aortenkl., Längs VHF
9.	Pradaxa®	Dabigatran	NOAK	Thrombin-Antagonist	12-14h	ja	Kontraindiziert bei Niereninsuffizienz: GFR < 30 ml/min Oste < 30 ml/h	+	-	Nein*	-	VHF, TE venös proph. und ther., Orthopädie proph.	Verboten bei: Meds. Herzklappe, Mitralkl., Aortenkl., Längs VHF TE proph. erst nach 5 d Längs oder NMH
10.	Eliquis®	Apixaban	NOAK	Xa-Antagonist	ca. 12h	ja	Kontraindiziert bei Niereninsuffizienz: GFR < 30 ml/min Oste < 30 ml/h	+	-	Nein*	-	VHF, TE venös proph. und ther., Orthopädie	Verboten bei: Meds. Herzklappe, Mitralkl., Aortenkl., Längs VHF TE proph. erst nach 5 d Längs oder NMH
11.	Lixiana®	Edoxaban	NOAK	Xa-Antagonist	10-14h	ja	Kontraindiziert bei Niereninsuffizienz: GFR < 30 ml/min Oste < 30 ml/h	+	-	Nein	x	VHF, TE venös proph. und ther., Orthopädie	Verboten bei: Meds. Herzklappe, Mitralkl., Aortenkl., Längs VHF TE proph. erst nach 5 d Längs oder NMH

7 Fälle- welches Medikament?

- 31j. 3-Etagen-Thrombose, 22. Schwangerschaftswoche
Niedermolekulares Heparin s.c.
- 80 Jahre, m., polymorbid, Herzinsuffizienz, neu entdecktes Vorhofflimmern, mittelschwere bis schwere MI, Niereninsuffizienz, Crea um 200, GFR 15-31
Marcoumar
- 56j, m, leichte Dyspnoe, Puls 80, BD 130/80, leichte Halsvenenstauung, d-Dimer 4.0, vor 2 Monaten Hüft-TP, CT erst in 3 h möglich
15 mg Rivaroxaban
- 45, w., an Dialyse, seit 2 Tagen arr. Puls, im EKG VHF, bisher Aspirin
Marcoumar
- 62, m, Bronchus-CA unter Chemotherapie, vor 4 Wochen oberflächliche Thrombophlebitis, jetzt 2-Etagen-TVT mit Dyspnoe
Niedermolekulares Heparin s.c.
- 75, w, seit mehreren Wochen arr. Puls, im EKG VHF, kompensiert, kein Herzgeräusch, normale Nierenfunktion
Start mit Abixaban, Edoxaban, Rivaroxaban oder Dabigatran
- 65, m, LE frisch diagnostiziert, BD 90/60, Puls 100, hatte vor 4 Jahren TVT, damals sei "ein Problem mit den Blutplättchen" gewesen
Fondaparinux



Take Home Messages

- NOAK's sind tolle Medikamente und massiv auf dem Vormarsch
- Bzgl. Wirkung und Nebenwirkung keine Ueberlegenheit unterein.
- Spez. pharm. Eigenschaften und Studiendesigns beeinflussen Indikationsspektren und Grenzbereiche
- So ganz über dem Berg bzgl. Langzeitauswirkungen sind sie noch nicht
- Kumarine bleiben Goldstandard und sind im Zweifelsfall vorzuziehen
- UFH, NMH und Fondaparinux werden zunehmend in «Nischenindikationen» verwendet
- Etwas Qual (Denkarbeit) bei der Wahl schadet nicht!