

Zeitschrift für Gefäßmedizin

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie •
Hämostaseologie • Konservative und endovaskuläre Therapie •
Lymphologie • Neurologie • Phlebologie

Extended Abstracts: Grazer

Gerinnungstage. 13. Sailersymposium

für Innere Medizin und

Laboratoriumsmedizin, 21. und 22.

Juni 2018, Graz

Zeitschrift für Gefäßmedizin 2018;

15 (2), 14-16

Homepage:

www.kup.at/gefaessmedizin

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
für Phlebologie und
dermatologische Angiologie



Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für
Internistische Angiologie (ÖGIA)



Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOBASE/SCOPUS

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files der Zeitschrift für Gefäßmedizin und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe der Zeitschrift für Gefäßmedizin. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Zeitschrift für Gefäßmedizin

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Grazer Gerinnungstage

13. Sailersymposium für Innere Medizin und Laboratoriumsmedizin

21. und 22. Juni 2018
LKH Universitätsklinikum Graz

Blutungskomplikationen unter der Therapie mit direkten oralen Antikoagulantien

P. Gressenberger

Die Verwendung von direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) zur Behandlung von Patienten mit venösen thrombotischen Ereignissen (VTE) bzw. zur Behandlung von Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern ist mittlerweile Standard. In zahlreichen klinischen Studien wurde die klinische Wirksamkeit und Sicherheit demonstriert [1]. In der Regel haben diese Substanzen eine geringere Gesamtmortalität und ein geringeres Risiko für Gehirnblutungen, aber je nach Substanz und Studie ein höheres Risiko für gastrointestinale Blutungen als Vitamin-K-Antagonisten (VKA), das Medikament zur Antikoagulation in den Jahrzehnten davor [2].

Bisher war der Faktor-IIa-Inhibitor Dabigatran (Pradaxa®) das einzige DOAK, für das mit Idarucizumab (Praxbind®) ein spezifisches Antidot verfügbar war. Kürzlich wurde von der US-Zulassungsbehörde FDA für die Anti-Xa-Hemmer Apixaban (Eliquis®), Rivaroxaban (Xarelto®) und Edoxaban (Lixiana®) das erste spezifische Gegenmittel namens Andexanet alfa (AndexXa®) in den USA zugelassen.

Es handelt sich dabei um ein rekombinantes, modifiziertes Faktor-Xa-Protein, das intravenös verabreicht wird und so durch eine hohe Affinität zum Faktor-Xa-Inhibitor das Medikament bindet. An eine initiale Bolusgabe folgt eine zweistündige Infusion. Die dabei verabreichte Dosis ist davon abhängig, welcher Anti-Xa-Hemmer eingenommen wurde und wie lange die letzte Einnahme zurückliegt. Im Rahmen der Zulassungsstudie zeigte die Substanz bei 79 % der Patienten ein gutes Ansprechen im Sinne einer adäquaten Hämostase [3].

Bisher kamen bei schwerwiegenden, lebensbedrohlichen Blutungen Prothrombinkomplex-Präparate (PPSB) zum Einsatz. Die Anwendung solcher Präparate zeigt bei einer Dosierung von 25–50 IE/kg Körpergewicht meist ebenso eine suffiziente plasmatische Hämostase [4].

Da die Wirksamkeit von PPSB in Studien mit der Wirksamkeit von Andexanet alfa (AndexXa®) vergleichbar war und Head-to-head-Studien nicht in Planung sind, ist sicherlich unklar, ob sich das Antidot Andexanet alfa (AndexXa®) speziell angesichts des deutlich höheren Preises in der Praxis wirklich durchsetzen wird.

Derzeit werden auch noch andere Wirkstoffe zur Antagonisierung von DOAK in klinischen Studien getestet. Erste Ergebnisse zu dem noch in Entwicklung befindlichen Wirkstoff Ciraparantag zeigen bei Überdosierungen von Faktor-Xa-Hemmern (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban), Thrombinhemmern (Dabigatran) sowie Heparin eine rasche Aufhebung der Wirkung nach einer intravenösen Infusion [5]. Speziell angesichts des extrem breiten Einsatzgebietes ist diese Substanz für die Zukunft womöglich eine sehr gute Option zur Antagonisierung beinahe aller Antikoagulantien. Die Zulassung wird jedoch noch einige Jahre auf sich warten lassen.

Wichtig vor jeder Verschreibung einer Antikoagulation ist jedenfalls eine ausführliche Krankheitsanamnese der Patienten, auch unter Berücksichtigung gewisser Lifestylefaktoren wie z. B. Hobbys mit erhöhter Verletzungsgefahr. Zudem ist es empfehlenswert, vor jeder Verschreibung einer OAK mithilfe von Scores das Blutungsrisiko (HASBLED-Score) bzw. das Thromboembolierisiko (CHA₂DS₂-VASc-Score) zu bestimmen. Durch die Vielzahl uns zur Verfügung stehender DOAK und durch die große Dosierungs- und Indikationsvielfalt haben wir sehr viele Möglichkeiten, individuell für jeden Patienten das am besten geeignete Medikament in Abhängigkeit der Pharmakokinetik herauszufiltern und zu verschreiben. Blutungen unter DOAK sind meist multifaktoriell, durch die Berücksichtigung dieser Punkte kann man schon vorab die Gefahr von Blutungen gering halten.

Speziell die Nierenfunktion sollte bei Patienten, die Dabigatran (Pradaxa®) verordnet bekommen sollen, vorab beachtet werden, da diese Substanz zu 80 % renal eliminiert wird.

Abschließend bleibt zu sagen, dass auch spezifische Gegenmittel nicht alle Probleme bei Blutungskomplikationen unter DOAK lösen werden, aber sie können, insbesondere bei lebensbedrohlichen Blutungen, helfen, diese zu stoppen.

Nach der Gabe des Antidots im Rahmen von Blutungskomplikationen ist natürlich auch an das Wiedereinleiten der Antikoagulation zu denken, da die Indikation dafür ja bestehen bleibt und sonst vaskuläre Endpunkte drohen.

Literatur:

1. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–510.
2. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–62.
3. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 2015; 373: 2413–24.
4. Majeed A, Ågren A, Holmström M, Bruzelius M, Chaireti R, et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood* 2017; 130: 1706–12.
5. Hu TY, Vaidya VR, Asirvatham SJ. Reversing anticoagulant effects of novel oral anticoagulants: role of ciraparantag, andexanet alfa, and idarucizumab. *Vasc Health Risk Manag* 2016; 12: 35–44.

Korrespondenzadresse:

Ass. Dr. Paul Gressenberger
 Klinische Abteilung für Angiologie
 Universitätsklinikum für Innere Medizin
 A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15
 E-Mail: paul.gressenberger@medunigraz.at

DOAK bei Tumorpatienten

V. Muster

VTE (venöse Thromboembolien) bei Tumorpatienten sind eine häufige Komplikation und erhöhen signifikant die Morbidität und Mortalität. Eine VTE ist die zweithäufigste Todesursache bei Tumorpatienten, nach dem Tumor selbst.

Gerade bei dieser Patientengruppe sind Entscheidungen über die Therapiedauer, Dosierung und Risiko-Nutzen-Abwägung hinsichtlich Blutungskomplikationen sehr individuell zu beurteilen, weswegen es häufig zu Unsicherheiten im klinischen Alltag kommt. Viele Faktoren wie Thrombozytopenie, Niereninsuffizienz, Chemotherapie-assoziierte Mukositis und gastrointestinale Läsionen, Begleitmedikation, Übelkeit/Erbrechen, Inappetenz und Diarrhö sollten bei der Entscheidungsfindung berücksichtigt werden.

In den unterschiedlichen Guidelines werden verschiedene Empfehlungen ausgesprochen. So empfiehlt die ESMO (European Society of Medical Oncology) in den aktuell gültigen Guidelines von 2011 eine Langzeittherapie (6 Monate) mit LMWH (Low-molecular weight heparin), wobei die genaue Zeitdauer vom Tumortyp, der tumorspezifischen Therapie und dem Stadium der Tumorerkrankung abhängig ist. Die ESC- (European Society of Cardiology-) Guidelines empfehlen, die Antikoagulation mit LMWH für die ersten 3–6 Monate in Erwägung zu ziehen, danach wird weiterführend die Therapie mit LMWH oder Vitamin-K-Antagonisten empfohlen. Die zuletzt 2018 aktualisierten Guidelines der ACCP (American College of Chest Physicians) empfehlen, dass LMWH über Vitamin-K-Antagonisten und DOAK (direkte orale Antikoagulantien) präferiert wird und die Therapie länger als 3 Monate bei Patienten mit einem geringen Blutungsrisiko fortgeführt werden soll.

Jedoch werden Daten aus neuen Studien in den genannten Guidelines noch nicht berücksichtigt. So zeigte sich in den im Dezember 2017 veröffentlichten Daten der Hokusai-Cancer-Studie, dass Edoxaban einer Therapie mit subkutan appliziertem Dalteparin bei Tumorpatienten mit dem kombinierten Endpunkt von VTE-Rezidivrate und schweren Blutungen nicht unterlegen ist. Die Rate an schweren Blutungen unter Edoxaban war höher, hingegen war unter Dalteparin die VTE-Rezidivrate erhöht.

Bei den Blutungskomplikationen zeigte es sich, dass die erhöhte Rate an schweren Blutungen unter Edoxaban im oberen Gastrointestinaltrakt vor allem bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren auftrat.

Somit ist erstmals ein DOAK einem subkutan applizierten LMWH nicht unterlegen. Bei Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes ist aufgrund der erhöhten Blutungsrate jedoch Vorsicht geboten.

Welche Patienten mit einer tumorassoziierten VTE nun mit LMWH oder Edoxaban und in welcher Dosierung und Dauer therapiert werden, muss weiterhin umfassend beurteilt und individuell entschieden werden.

Literatur: bei der Verfasserin**Korrespondenzadresse:**

Ass. Dr. Viktoria Muster
 Klinische Abteilung für Angiologie
 Universitätsklinik für Innere Medizin Graz
 A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15
 E-Mail: viktoria.muster@medunigraz.at

Antikoagulation mit direkten oralen Antikoagulantien (DOAKs) bei übergewichtigen Patienten – *Does size matter?*

K. Gütl

■ Einleitung

Die Prophylaxe und Therapie der venösen Thromboembolie sowie die Insultprophylaxe bei Vorhofflimmerarrhythmie stellen die Hauptindikationen zur Antikoagulation dar. Gemäß den aktuellen Leitlinien gelten die direkten oralen Antikoagulantien (DOAKs) als Therapie der ersten Wahl. Im europäischen Raum stehen die Substanzen Dabigatran (Pradaxa®), Rivaroxaban (Xarelto®), Apixaban (Eliquis®) und Edoxaban (Lixiana®) zur Verfügung. Sicherheit und Wirksamkeit der DOAKs wurden in internationalen Zulassungsstudien belegt, dennoch ist die Datenlage zum Einsatz dieser Substanzen bei übergewichtigen Patienten limitiert.

Zum Einsatz der DOAKs bei Übergewicht liegt eine Subgruppenanalyse aus der EINSTEIN-Zulassungsstudie für Rivaroxaban vor. Eine Assoziation zwischen einem erhöhten BMI und einem erhöhten Rezidivrisiko für eine venöse Thromboembolie konnte nicht nachgewiesen werden, ebenso konnte kein vermehrtes Auftreten von schweren sowie klinisch relevanten Blutungsereignissen dokumentiert werden [1]. Eine randomisierte, placebokontrollierte Studie untersuchte die pharmakokinetischen sowie pharmakodynamischen Effekte von Rivaroxaban in einem übergewichtigen Patientengut (> 120 kg) im Vergleich zu Normalgewichtigen. Auch im Rahmen dieser Untersuchung konnten keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich maximaler Plasmakonzentration, Halbwertszeit und Faktor-Xa-Aktivität festgestellt werden [2]. Betrachtet man hingegen die Ergebnisse einer Subgruppenanalyse der RELY-Studie für Dabigatran, so zeigte sich hier eine negative Korrelation zwischen den gemessenen Talspiegeln und dem Körpergewicht: im Vergleich zu Normalgewichtigen konnte eine Reduktion des Talspiegels um 21 % verzeichnet werden [3]. Eine Untersuchung zur Pharmakokinetik von Apixaban konnte bei Patienten mit einem Körpergewicht > 120 kg eine Reduktion der Halbwertszeit im Vergleich zu Normalgewichtigen nachweisen (8,8 vs. 12 Stunden), die maximale Plasmakonzentration war im Mittel in der Gruppe der Übergewichtigen um 31 % erniedrigt [4].

Der ISTH-Empfehlung zum Einsatz der DOAKs bei Übergewicht aus dem Jahre 2016 zufolge gelten DOAKs in diesem Patientengut anhand der Daten aus den Subgruppenanalysen der Zulassungsstudien als sicher und effektiv, verwiesen wird jedoch auf die begrenzte Datenlage. Betrachtet man die Gesamtheit der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Studien, so scheinen die Bedenken einer eventuellen Unterdosierung der DOAKs bei ausgeprägter Adipositas gerechtfertigt. Demzufolge wird von einem Einsatz der DOAKs bei einem BMI > 40 oder einem Körpergewicht > 120 kg generell abgeraten. Wird in diesem Patientengut dennoch eine Antikoagulation mit einem DOAK eingeleitet, ist ein Monitoring mittels Anti-Faktor-Xa-Messungen für die Substanzen Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban und die Bestimmung der

Ecarin-Clotting-Time (ECT) oder einer kalibrierten Thrombinzeit (TZ) für Dabigatran empfohlen. Im Falle einer daraus resultierenden subtherapeutischen Antikoagulation soll von einer Dosissteigerung des DOAK abgesehen und auf eine andere Substanzklasse umgestellt werden [5].

Kürzlich publizierte Real-World-Daten aus dem Dresden-NOAK-Register verweisen hingegen darauf, dass selbst bei Patienten mit einem BMI > 40 keine verminderte Sicherheit und Wirksamkeit unter der Standarddosierung eines DOAK zu erwarten ist [6].

■ Zusammenfassung

Subgruppenanalysen der großen randomisierten Zulassungsstudien der DOAKs konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit im übergewichtigen Patientenkollektiv im Vergleich zu Normalgewichtigen nachweisen. Die klinische Relevanz der pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Unterschiede wird kritisch hinterfragt und ist bislang nicht gänzlich geklärt. Für eine Antikoagulation mit einem DOAK bei Patienten mit einem BMI > 40 oder einem Körpergewicht > 120 kg kann keine generelle Behandlungsempfehlung ausgesprochen werden, sollte dennoch mit einem DOAK behandelt werden, ist ein Monitoring zu erwägen. Von einer Dosissteigerung bei insuffizienter Antikoagulation aufgrund von Übergewicht wird abgeraten. Bezüglich des Einsatzes der DOAKs bei Übergewicht ist die Datenlage weiterhin limitiert, rezente Real-World-Beobachtungen konnten jedoch eine gute Eignung der DOAKs auch bei massiver Adipositas aufzeigen.

Literatur:

- Di Nisio M, Vedovati MC, Riera-Mestre A, et al. Treatment of venous thromboembolism with rivaroxaban in relation to body weight; A sub-analysis of the EINSTEIN DVT/PE studies. *Thromb Haemost* 2016; 116: 739–46.
- Kubitza D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 2018–26.
- Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 321–8.
- Upreti VV, Wang J, Barrett YC, et al. Effect of extremes of body weight on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of apixaban in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 76: 908–16.
- Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 1308–13.
- Tittl L, Endig S, Marten S, Reitter A, Beyer-Westendorf J, Beyer-Westendorf J. Impact of BMI on clinical outcomes of NOAC therapy in daily care – Results of the prospective Dresden NOAC Registry (NCT01588119). *Int J Cardiol* 2018; 262: 85–91.

Korrespondenzadresse:

Dr. Katharina Gütl
Klinische Abteilung für Angiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin Graz
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15
E-Mail: katharina.guetl@medunigraz.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)