

# Periinterventioneller Antikoagulanzenwechsel



*4. Albertinen Kolloquium, Hamburg, April 2006*

# Bridging...

---



**... coming from one side to the other**



# Antikoagulanzenwechsel

---

**bridging  
anticoagulant therapy**

**oral anticoagulant  
treatment**

**intervention**

**oral anticoagulant  
treatment**



# **Antikoagulanzenwechsel**

---

- **Konstellationen/Indikationen**
- **Optionen**
- **Realisationsmöglichkeiten**
- **Spezielle Konstellationen**

# **Kasuistik 1: Antikoagulanzenwechsel**

---

- **33-jährige Patientin**
- **Z. n. mechanischem Mitralklappenersatz  
orale Antikoagulation mit INR 2,5 – 3,5**
- **Schwangerschaft  
Beendigung der oralen Antikoagulation  
Clexane 40 mg, 1 x tgl.**

# **Kasuistik 1: Antikoagulanzenwechsel**

---

- **29 SSW progrediente Übelkeit, Dyspnoe  
V. a. EPH-Gestose  
stationäre Aufnahme in Gynäkologie**
- **Diagnose: akute Klappenthrombose**
- **Verlegung in Uni-Klinikum Bonn  
reanimationspflichtig bei Aufnahme  
notfallmäßige Klappenrevision  
Not-Section**
- **Mutter und Kind exitus letalis**

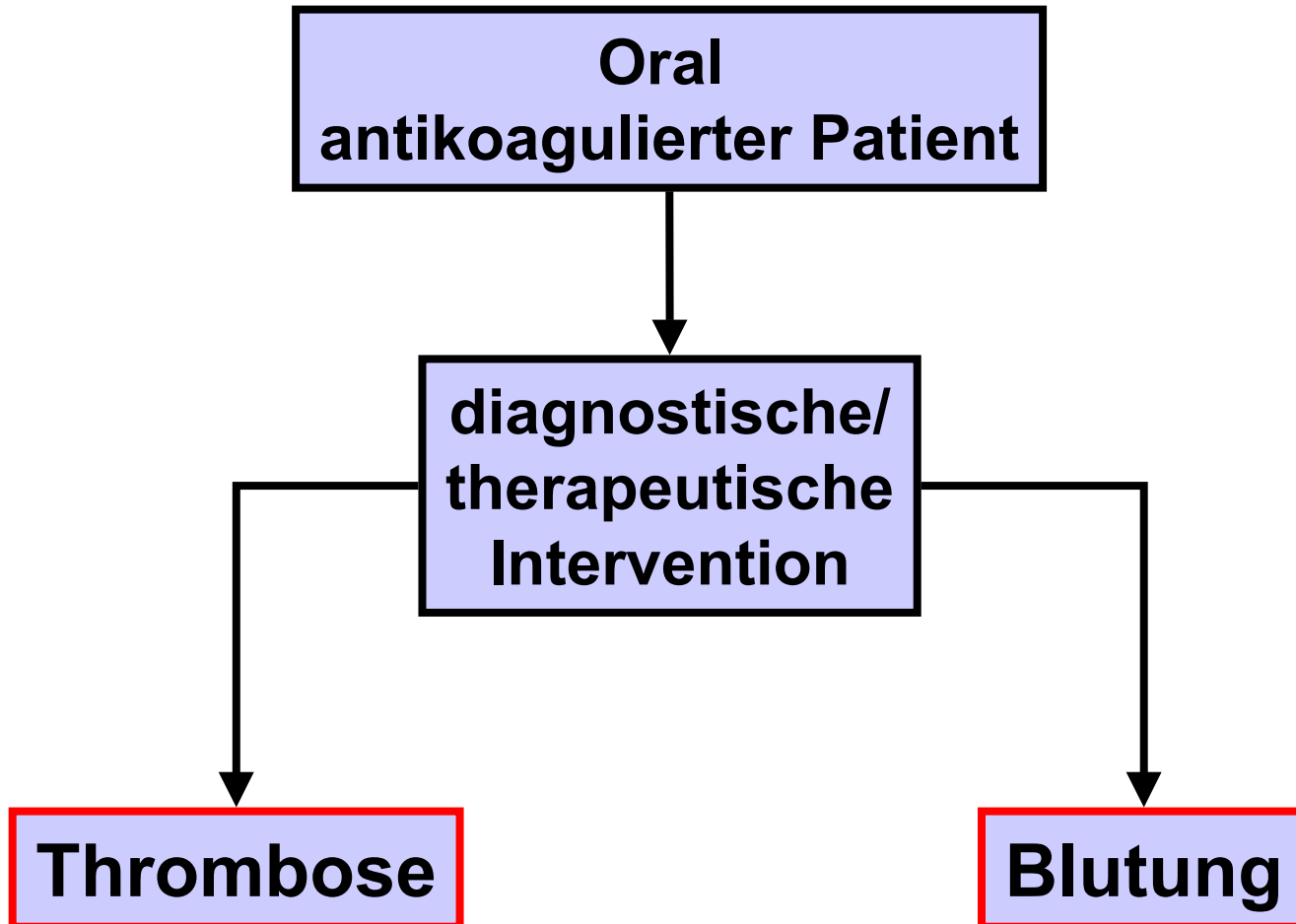
# **Kasuistik 2: Antikoagulanzenwechsel**

---

- **67-jähriger Patient**
- **Arythmia absoluta, INR 2 – 3**
- **2 Zahnextraktionen ohne vorherigen Antikoagulanzenwechsel**
- **stationäre Aufnahme am nächsten Tag mit Hb 7,8 mg/dl**

# Risikokonstellationen

---



# **Risikobewertung?**

---

- **Biomarker**
- **Individuelle Faktoren**
- **Klinische Konstellationen**

# **Orale Antikoagulation: Indikationen**

---

- **Z. n. mechanischem Herzklappenersatz**
- **Prophylaxe kardiogener Thromboembolien**
- **Therapie/Sekundärprophylaxe nach venöser Thrombose**

# Risikoevaluation: Marcumarpause\*

---

<b>Design:</b>	<b>retrospektiv</b>
<b>Beobachtungszeitraum:</b>	<b>12 Monate</b>
<b>Einschlusskriterium:</b>	<b>kardiogener cerebraler Infarkt</b>

---

\* *Akopov SE et al., Cerebrovasc Dis. 2005; 19: 337 - 342*

# **Risikoevaluation: Marcumarpause\***

---

## **Anzahl**

- **kardiogener Infarkte: 197**
- **nach Marcumarpause: 14 (7.1 %)**

## **Dauer**

- **der Marcumarpause: 5,4 (3 – 8) Tage**

---

**\* Akopov SE et al., *Cerebrovasc Dis.* 2005; 19: 337 - 342**

# **Risikostratifikation: Thrombose**

---

**Sehr hoch:            Rezidivrisiko > 30 %  
Ereignis akut lebensbedrohend**

**Hoch:                Rezidivrisiko 10 – 30 %  
Ereignis bedrohlich**

**Erhöht:              Rezidivrisiko < 10 %**

# Risikobewertung\*: Thrombose

---

- **Z. n. mechanischem Herzklappenersatz**  
**Mitralposition: sehr hoch**  
**Aortenposition: hoch**
- **Prophylaxe kardiogener Thromboembolien**  
**hoch**
- **Therapie/Sekundärprophylaxe**  
**Abstand zur letzten Thrombose:**  
**< 3 Monate: hoch**  
**> 3 Monate: erhöht**

---

*\* abgeleitet von der Indikation zur oralen Antikoagulation*

# **Risikostratifikation: Blutung**

---

**Sehr hoch:** Blutung akut lebensbedrohend/  
führt zu dauerhafter Schädigung

**Hoch:** regelhaft transfusionspflichtiger  
Eingriff

**Erhöht:** keine regelmäßiger Transfusions-  
bedarf, gute Blutstillungsmöglich-  
keiten



# Antikoagulanzenwechsel

---

- **Konstellationen/Indikationen**
- **Optionen**
- **Realisationsmöglichkeiten**
- **Spezielle Konstellationen**

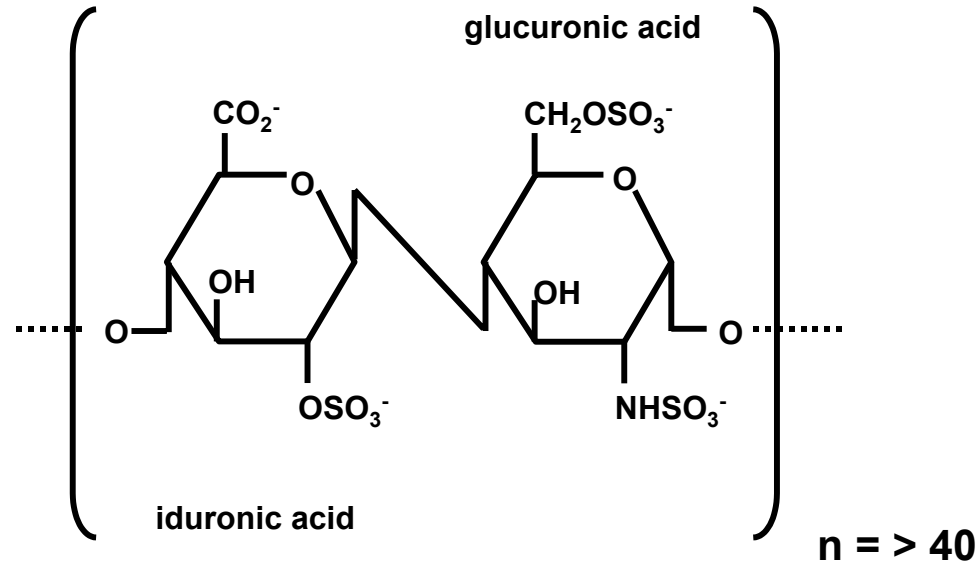
# **Parenterale Antikoagulanzen**

---

- **Heparine**
  - Unfraktionierte Heparin**
  - Niedermolekularen Heparine**
  - synthetischen Heparine**
- **Heparinoide**
  - Danaparoid-Natrium**
- **Thrombininhibitoren**
  - Hirudine**
  - Argatroban**

# Unfraktioniertes Heparin (UFH)

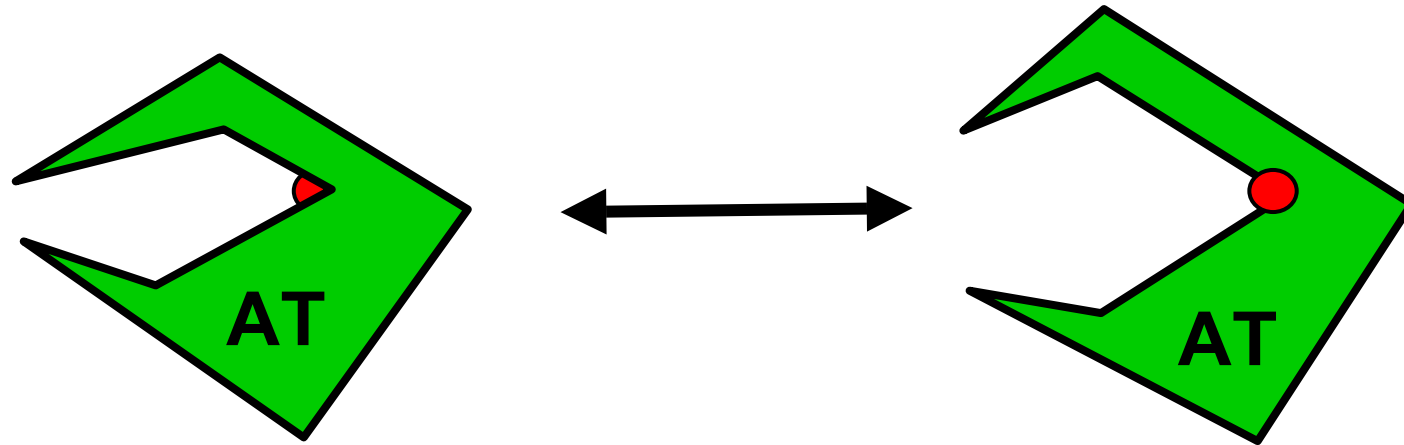
---



- **parenterales Antikoagulans**
- **Entdeckungsjahr 1916**

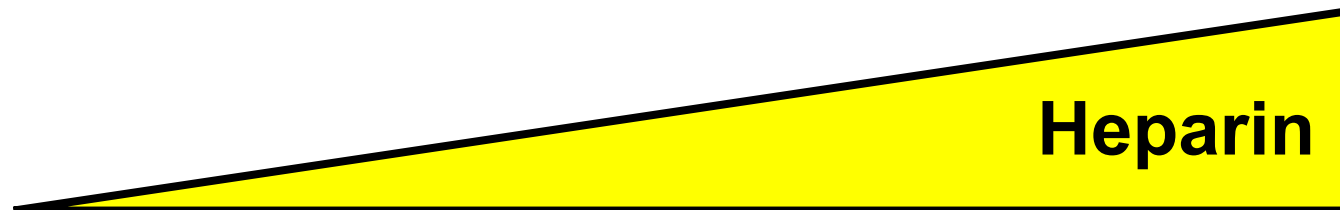
# Antithrombin und Heparin

---



**cis-Form**

**trans-Form**

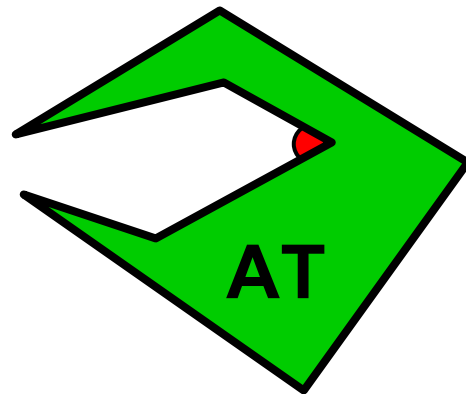


**Heparin**

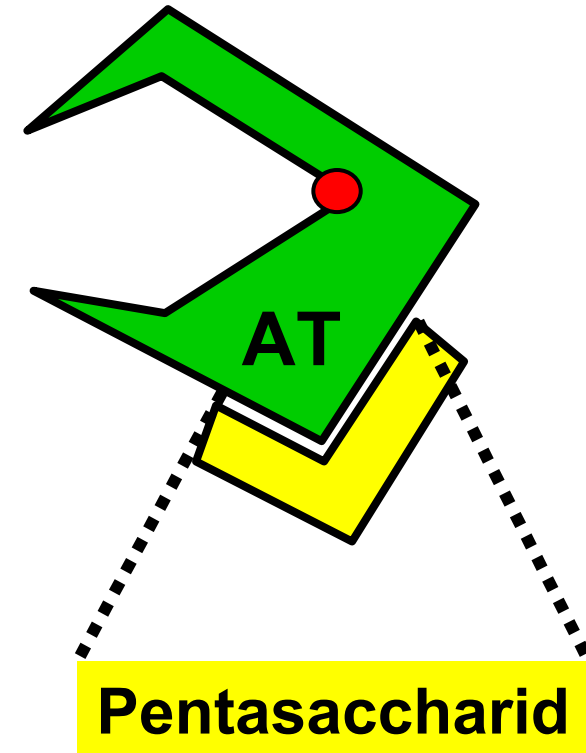
# Antithrombin: Molekölzustände

---

cis-Form

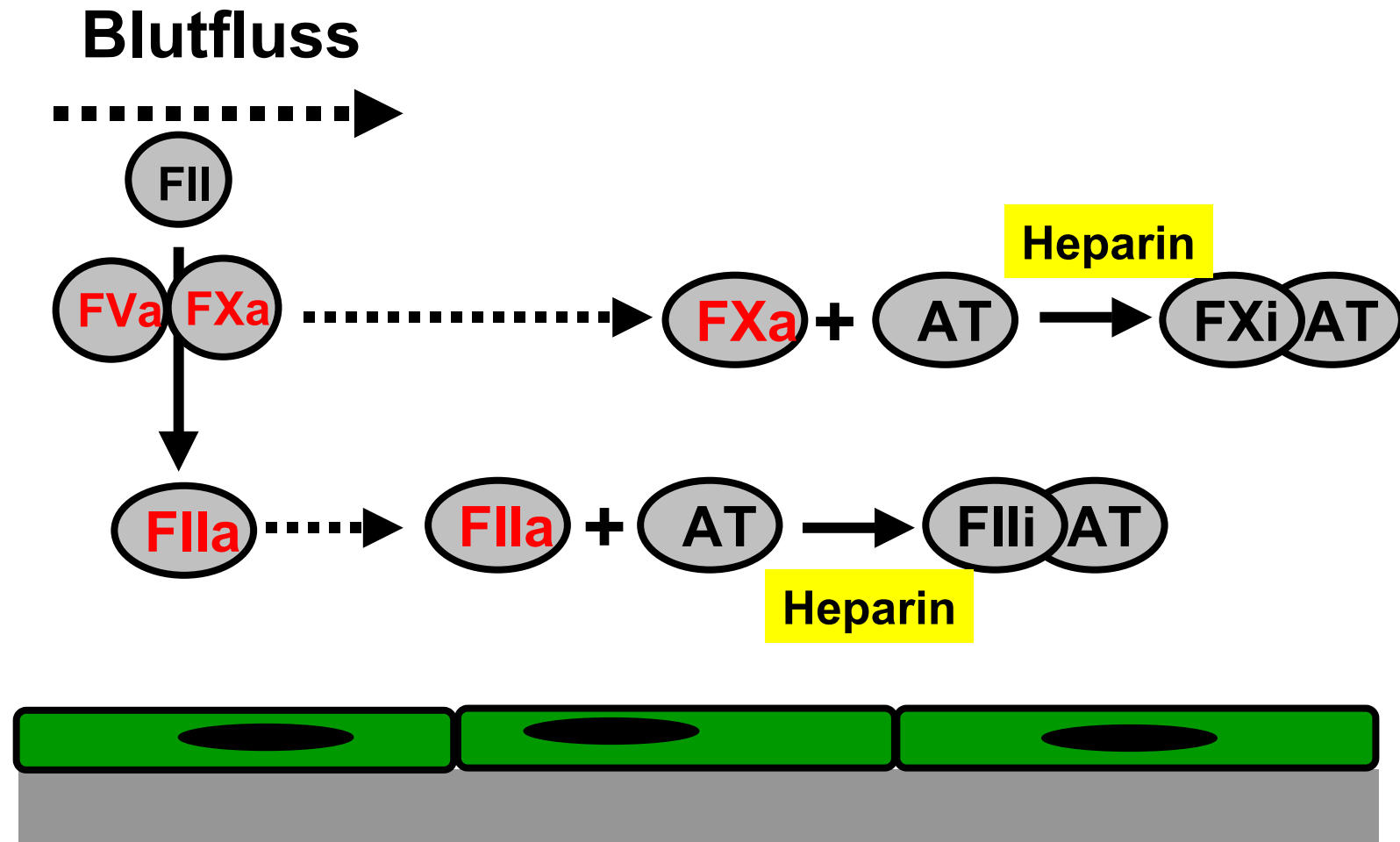


trans-Form



# UFH\*: Wirkmechanismus

---

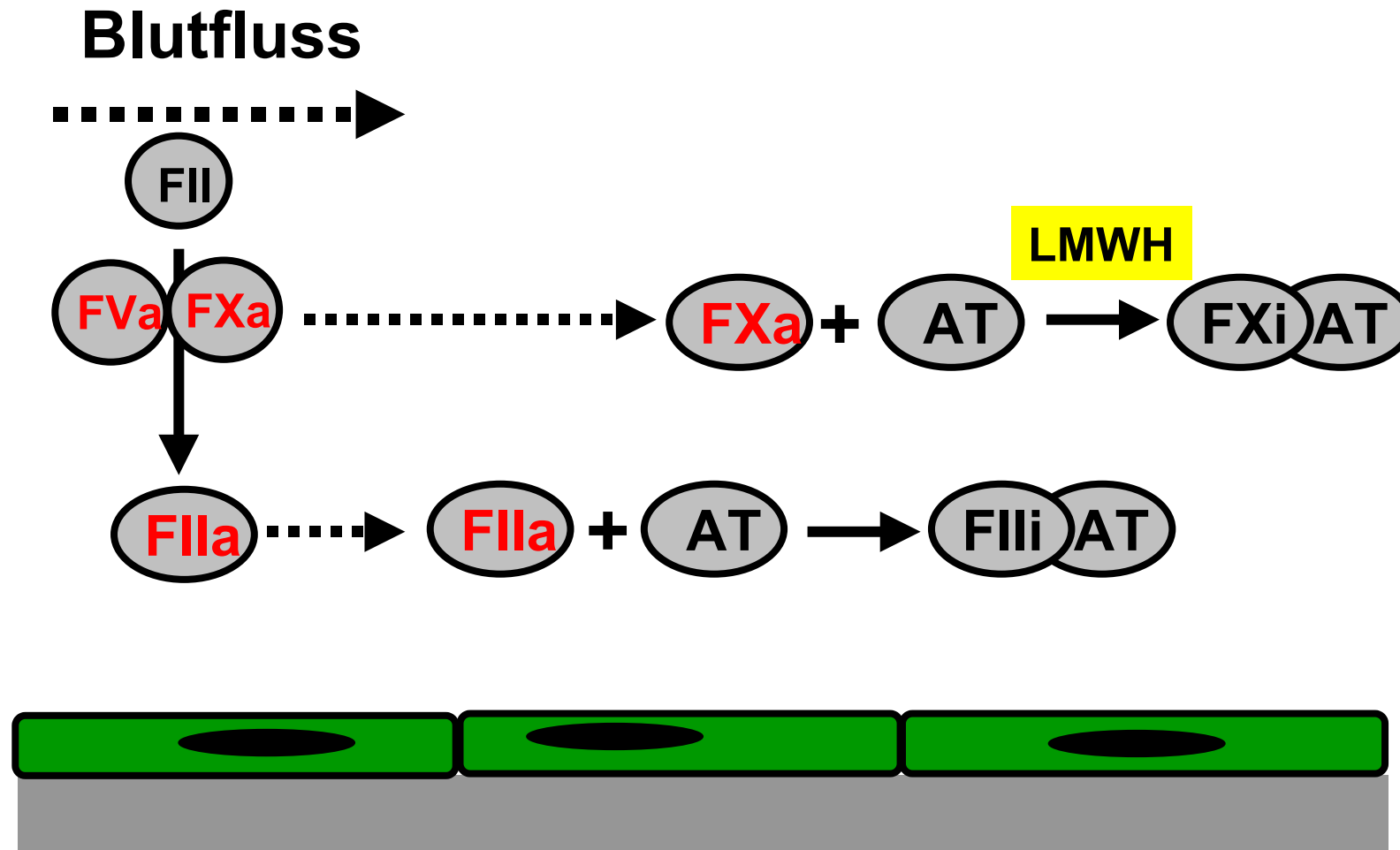


---

*UFH, unfraktioniertes Heparin*

# Niedermolekulare Heparine (LMWH)

---



# LMWH: Präparate

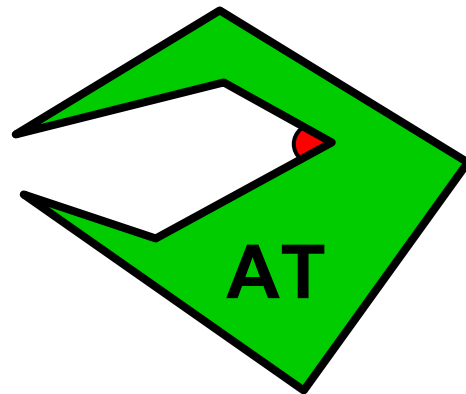
---

<b>Substanz</b>	<b>Handelsname</b>	<b>MW-Bereich</b>
<b>Certoparin</b>	<b>Mono-Embolex</b>	<b>4200 - 6200</b>
<b>Dalteparin</b>	<b>Fragmin</b>	<b>5600 - 6400</b>
<b>Enoxaparin</b>	<b>Clexane</b>	<b>3500 - 5500</b>
<b>Nadroparin</b>	<b>Fraxiparin</b>	<b>3600 - 5000</b>
<b>Reviparin</b>	<b>Clivarin</b>	<b>3150 - 5150</b>
<b>Tinzaparin</b>	<b>Innohep</b>	<b>5600 - 7500</b>

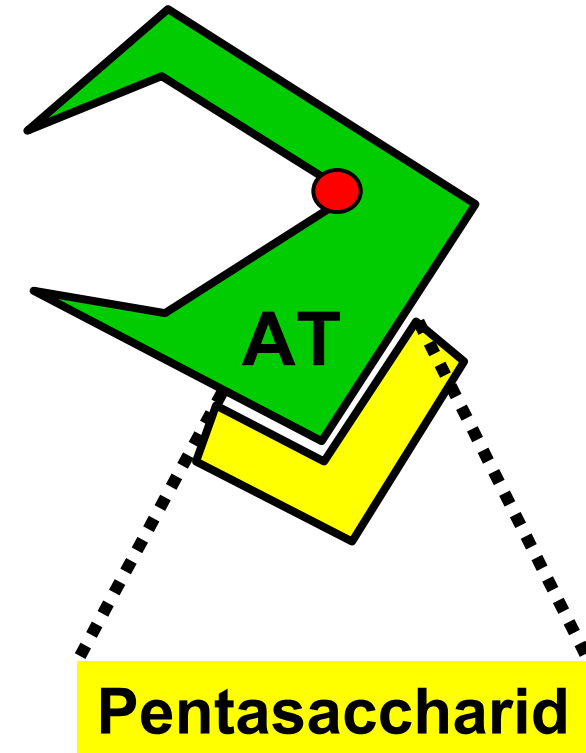
# Antithrombin: Molekölzustände

---

cis-Form



trans-Form



# LMWH: Präparate

---

Substanz	Handelsname	MW-Bereich
Certoparin	Mono-Embolex	4200 - 6200
Dalteparin	Fragmin	5600 - 6400
Enoxaparin	Clexane	3500 - 5500
Nadroparin	Fraxiparin	3600 - 5000
Reviparin	Clivarin	3150 - 5150
Tinzaparin	Innohep	5600 - 7500
<b>Fondaparinux</b>	<b>Arixtra</b>	<b>1780</b>

# Pharmakologie\*: UFH versus LMWH

---

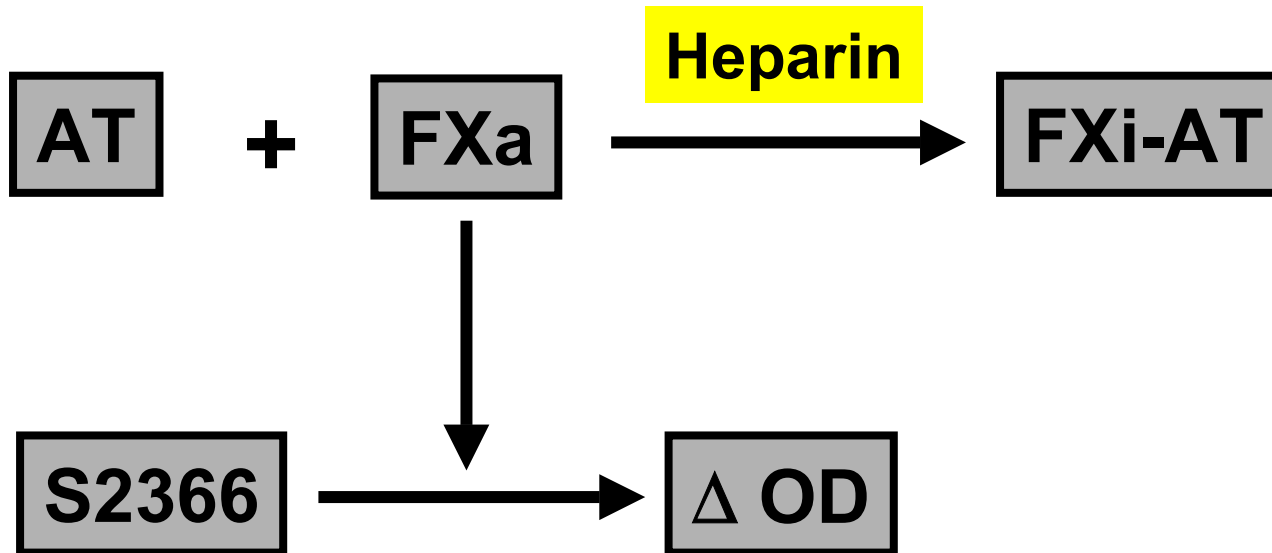
Parameter	UFH	LMWH
$t_{1/2}$ aFXa:	0,5 h	3 – 4 h
$T_{max}$ :	0,5 h	2,5 – 3,5 h
Bioverfügbarkeit:	30 – 40 %	85 – 98 %

---

\* *Dosierung: Thromboseprophylaxe*

# Anti-FXa-Einheiten: Bestimmung

---



---

Thromboseprophylaxe: 0,1 – 0,3 aFXa-Einheiten

Systemische Antikoagulation: 0,8 – 1,2 aFXa-Einheiten

# LMWH: Präparate

---

Substanz	Handelsname	MW-Bereich
Certoparin	Mono-Embolex	4200 - 6200
Dalteparin	Fragmin	5600 - 6400
Enoxaparin	Clexane	3500 - 5500
Nadroparin	Fraxiparin	3600 - 5000
Reviparin	Clivarin	3150 - 5150
Tinzaparin	Innohep	5600 - 7500
<b>Fondaparinux</b>	<b>Arixtra</b>	<b>1780</b>

# Antikoagulanzenstärken

---

- **Therapeutisch:**

**UFH: aPTT 2 – 2,5fach**

**LMWH: 175 E/kg KG/Tag**

**Fondaparinux: 7,5 mg/Tag**

- **Halbtherapeutisch:**

- **Prophylaktisch:**

**UFH: 2 x 7.500 IE/s.c.**

**LMWH: präparatespezifisch**

**Fondaparinux: 2,5 mg/Tag**

# Antikoagulanzenwechsel: Planung

Thrombose- risiko	Blutungsrisiko		
	sehr hoch	hoch	erhöht
sehr hoch	UFH <sup>b-c</sup>	UFH <sup>b</sup>	LMWH <sup>a</sup>
hoch	UFH <sup>c</sup>	LMWH <sup>c</sup>	LMWH <sup>a-b</sup>
erhöht	UFH <sup>c</sup>	LMWH <sup>c</sup>	LMWH <sup>c</sup>

*a: therapeutisch, b: halbtherapeutisch, c: prophylaktisch*



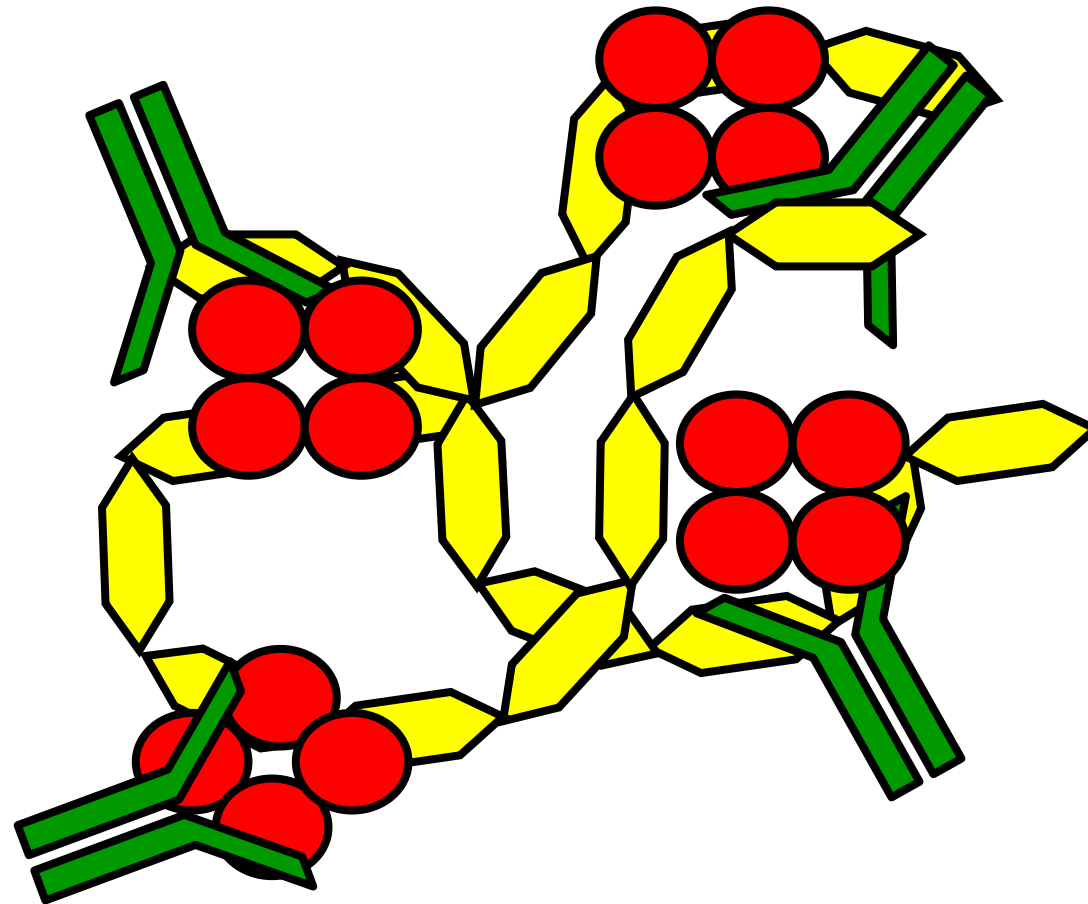
# Antikoagulanzenwechsel

---

- **Konstellationen/Indikationen**
- **Optionen**
- **Realisationsmöglichkeiten**
- **Spezielle Konstellationen**

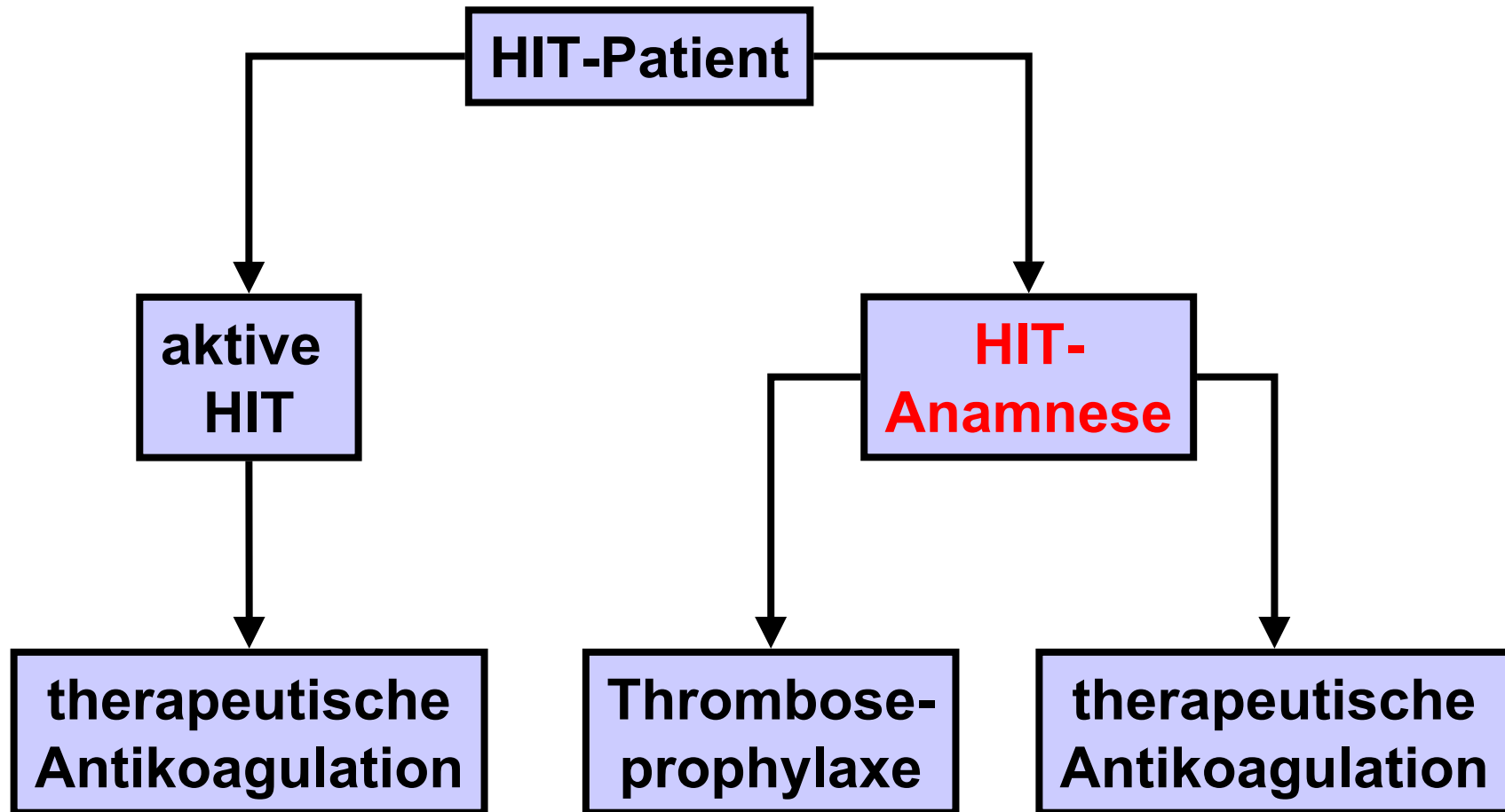
# Heparin-PF4-Antikörper-Komplexe

---



# HIT\*: Patientenkollektive

---



---

\* *heparin*induzierte *Thrombozytopenie*

# **HIT: Alternative Antikoagulanzen\***

---

- **Danaparoid (Orgaran®)**
- **Hirudin (Refludan®)**
- **Argatroban (Argatra®)**
- **Bivalirudin (Angiox®)**
- **Fondaparinux (Arixtra®)**

---

*\* historische Abfolge*

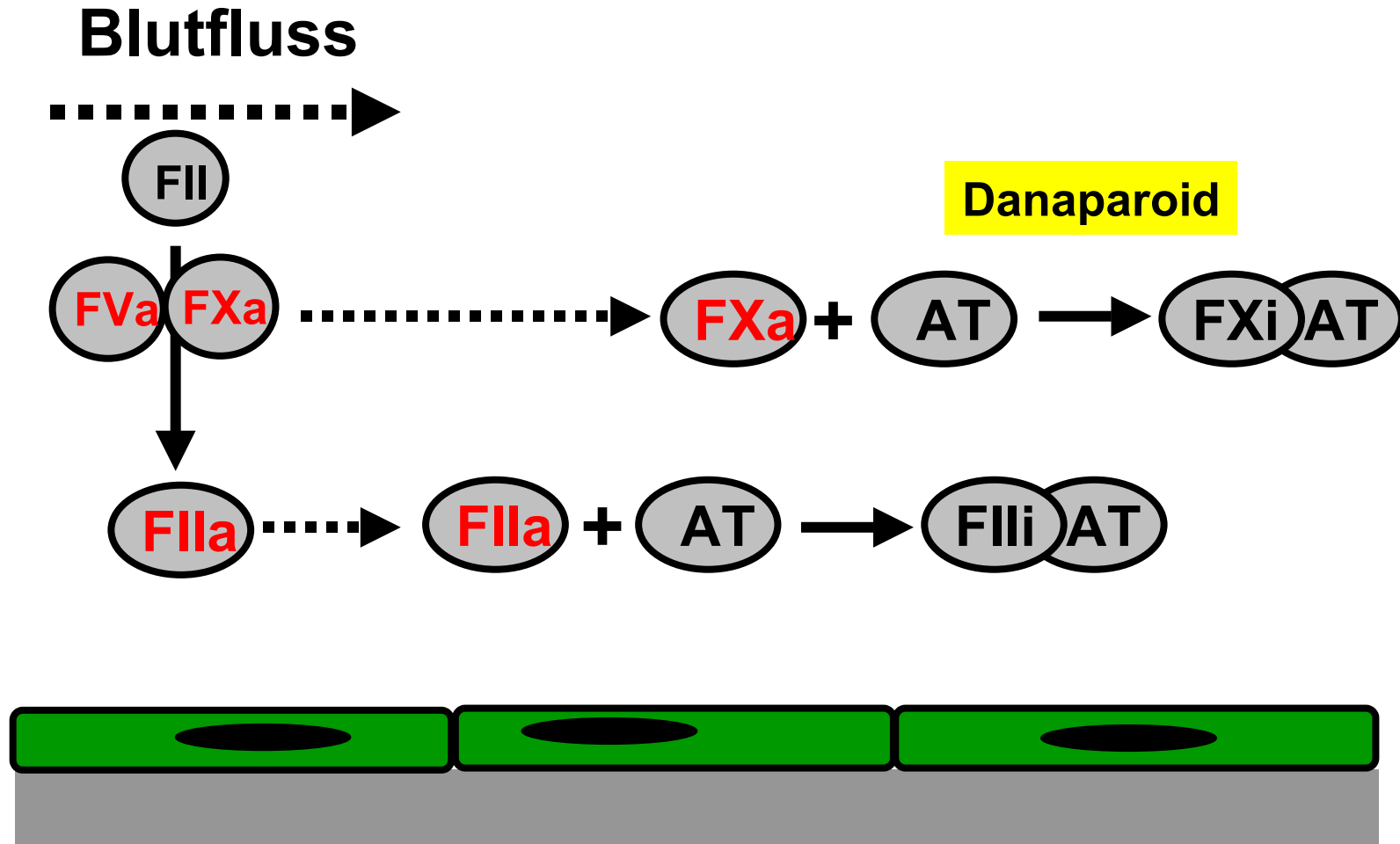
# Danaparoid-Natrium: Profil

---

<b>Stoffklasse:</b>	<b>Heparansulfat Dermatansulfat Chondroitinsulfat</b>
<b>Bioverfügbarkeit:</b>	<b>87 - 94 %</b>
<b>Halbwertszeit:</b>	<b>≈ 17 h</b>
<b>Elimination:</b>	<b>renal</b>

# Danaparoid-Wirkung

---



# **Danaparoid: Dosierung**

---

**Therapeutische Antikoagulation:**

**100 – 150 aFXa-Einheiten/h i.v.**

**Thromboseprophylaxe:**

**2 x 750 aFXa-Einheiten s.c.**

**Monitoring:**

**anti-FXa-Einheiten (aFXa)**

**Zielbereiche:**

**Therapie: 0,5 – 0,8 aFXa-Einheiten**

**Prophylaxe: 0,1 – 0,3 aFXa-Einheiten**

# Danaparoid: Wertung

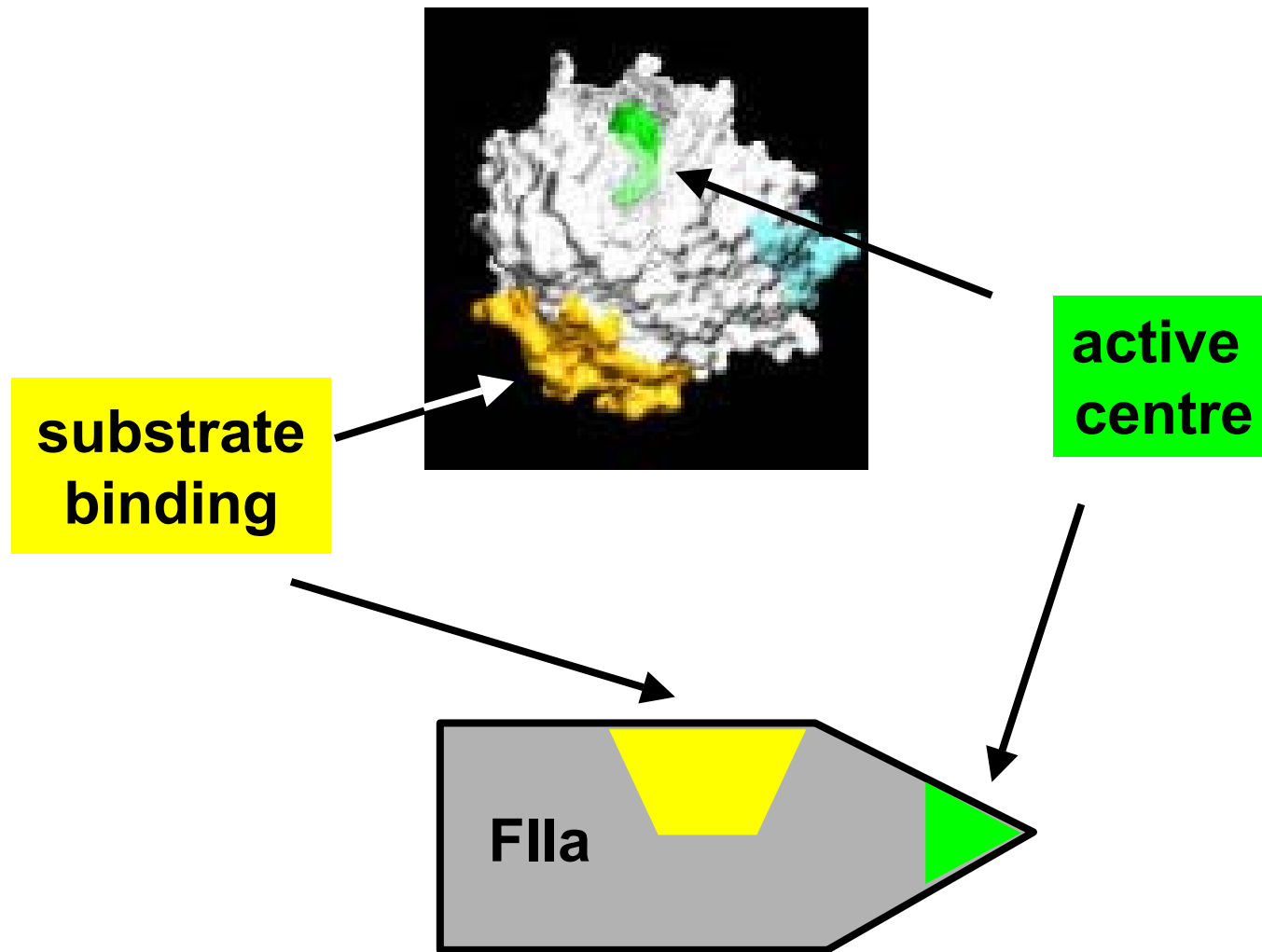
---

<b>Kreuzreaktivität:</b>	<b>möglich, selten</b>
<b>Effektiv:</b>	<b>in Studien belegt</b>
<b>Blutungsrisiko:</b>	<b>leicht erhöht?*</b>
<b>Steuerbarkeit:</b>	<b>schwierig</b>
<b>Applikation:</b>	<b>s.c. und i.v.</b>
<b>Kosten*:</b>	<b>++</b>

---

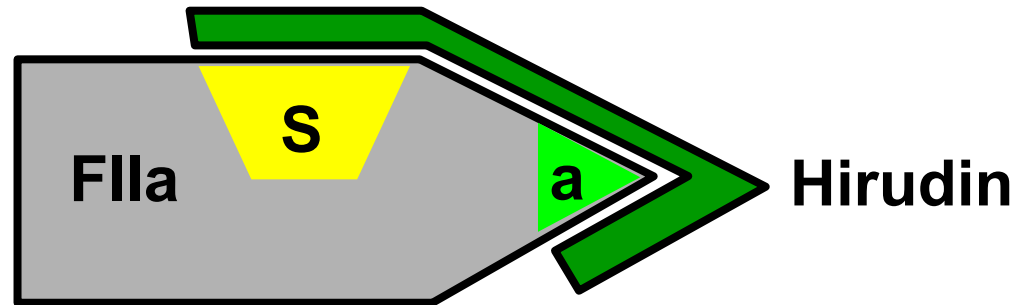
***\* bezogen auf unfraktioniertes Heparin***

# Molecular model of thrombin (FIIa)



# Hirudin: Wirkprinzip

---



---

FIIa: Thrombin, S: Substratbindung, a: aktives Zentrum

# R-Hirudine: Profil

---

**Molekulargewicht:** 7.000 Da

**Bioverfügbarkeit:** 85 - 93 %

**Halbwertszeit:** 1,7 – 4 h

**Elimination:** renal\*

---

\* 100 % !

# **Hirudin: Therap. Antikoagulation**

---

- **keine Bolusgabe**
- **normale Nierenfunktion:  
0,1 mg/kg KG/h**
- **eingeschränkte Nierenfunktion  
Kreatinin > 1,5 mg/dl:  
0,01 mg/kg KG/h**

# Hirudin: Therapiesteuerung

---

- **aPTT-adjustiert:**  
**Zielwert: 1,5 – 2fache Verlängerung  
des mittleren Referenzbereiches**
- **ECT-adjustiert:**  
**0,6 – 0,9 µg Hirudin/ml**
- **Häufigkeit der Kontrollen:**  
**bis zum Erreichen stabiler Spiegel  
mehrmals täglich**

# Hirudin: Wertung

---

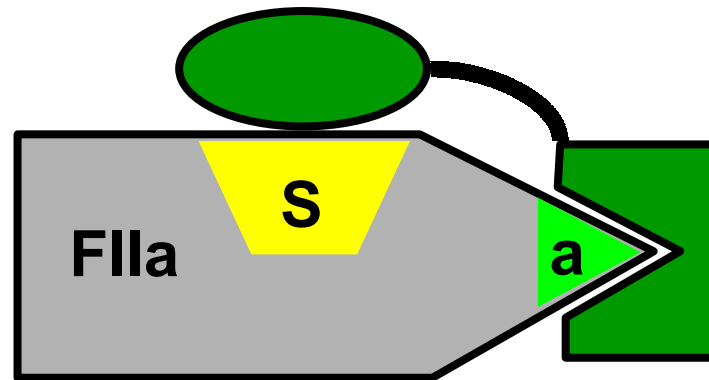
<b>Kreuzreaktivität:</b>	<b>nein</b>
<b>Effektiv:</b>	<b>in Studien belegt</b>
<b>Blutungsrisiko:</b>	<b>erhöht</b>
<b>Steuerbarkeit:</b>	<b>einfach - schwierig</b>
<b>Applikation:</b>	<b>s.c. und i.v.</b>
<b>Kosten*:</b>	<b>+++</b>

---

*\* bezogen auf unfraktioniertes Heparin*

# Bivalirudin: Wirkprinzip

---



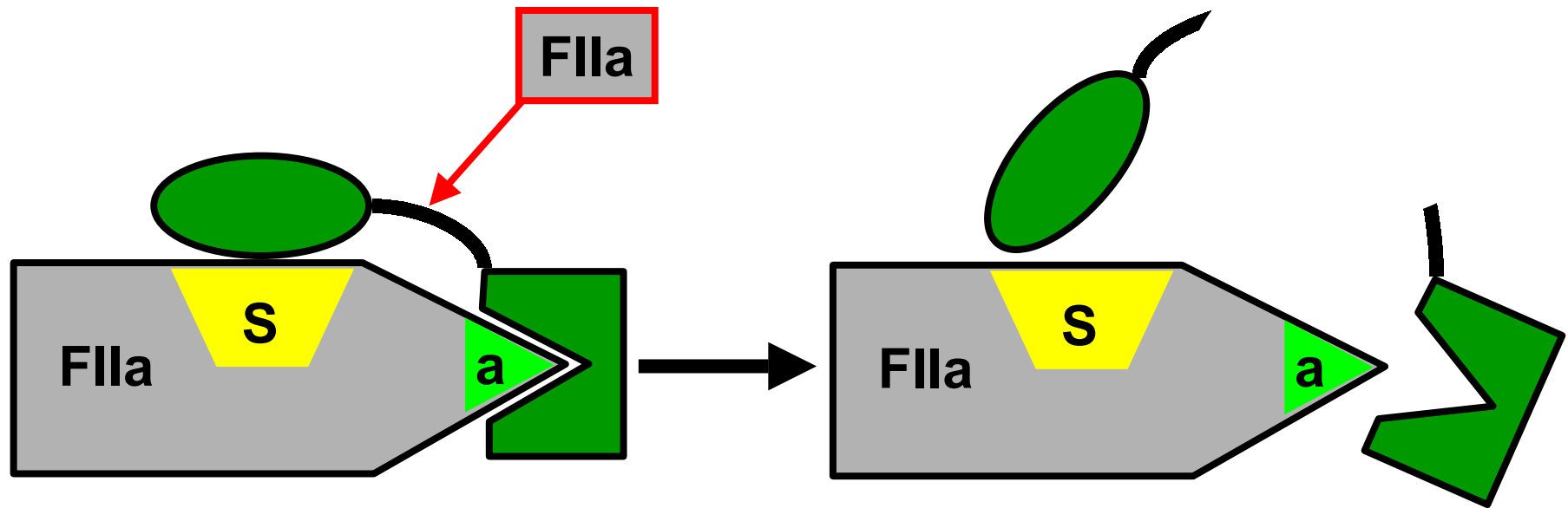
**Bivalirudin**

---

**FIIa: Thrombin, S: Substratbindung, a: aktives Zentrum**

# Bivalirudin: Proteolytischer Abbau

---



---

FIIa: Thrombin, S: Substratbindung, a: aktives Zentrum

# **Bivalirudin: Charakteristik**

---

**Wirkprinzip:** Thrombininhibitor

**Elimination:** hepatisch  
renal  
proteolytisch

**Halbwertszeit:** 20 – 30 min

---

*Wittkowsky AT, Pharmacotherapy 2002, 22: 97 - 104*

# Bivalirudin: **Fiktive Wertung**

---

<b>Kreuzreaktivität:</b>	<b>nein</b>
<b>Effektiv:</b>	<b>wahrscheinlich</b>
<b>Blutungsrisiko:</b>	<b>nicht erhöht</b>
<b>Steuerbarkeit:</b>	<b>einfach</b>
<b>Applikation:</b>	<b>nur i.v.</b>
<b>Kosten*:</b>	<b>+++</b>

---

*\* bezogen auf unfraktioniertes Heparin*

# Argatroban: Profil

---

**Molekulargewicht:** 562 Da

**Halbwertszeit:** < 60 min

**Elimination:** hepatisch

**Wirkprinzip:** kompetitiver  
Thrombininhibitor

# Argatroban: Anwendung

---

**Dosierung:** 1 - 2  $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{min}$  i.v.

**Monitoring:** aPTT

**Ziel-aPTT:** 2 – 2,5fach verlängert

**subcutane Gabe nicht möglich**

# Argatroban: Wertung

---

<b>Kreuzreaktivität:</b>	<b>nein</b>
<b>Effektiv:</b>	<b>ja</b>
<b>Blutungsrisiko:</b>	<b>leicht erhöht</b>
<b>Steuerbarkeit:</b>	<b>einfach</b>
<b>Applikation:</b>	<b>nur i.v.</b>
<b>Kosten*:</b>	<b>+++</b>

---

*\* bezogen auf unfraktioniertes Heparin*

# Fondaparinux: Wertung

---

**Kreuzreaktivität:**                      **wahrscheinlich nein**

**Effektiv:**                                      **ja**

**Blutungsrisiko:**                              **leicht erhöht?**

**Steuerbarkeit:**                              **einfach**

**Applikation:**                                **s.c.**

**Kosten\*:**                                      **+**

---

*\* bezogen auf unfraktioniertes Heparin*

# **HIT: Alternative Antikoagulanzen\***

---

- **Danaparoid (Orgaran®)**
- **Hirudin (Refludan®)**
- **Argatroban (Argatra®)**
- **Fondaparinux (Arixtra®)**

---

**\* *historische Abfolge***

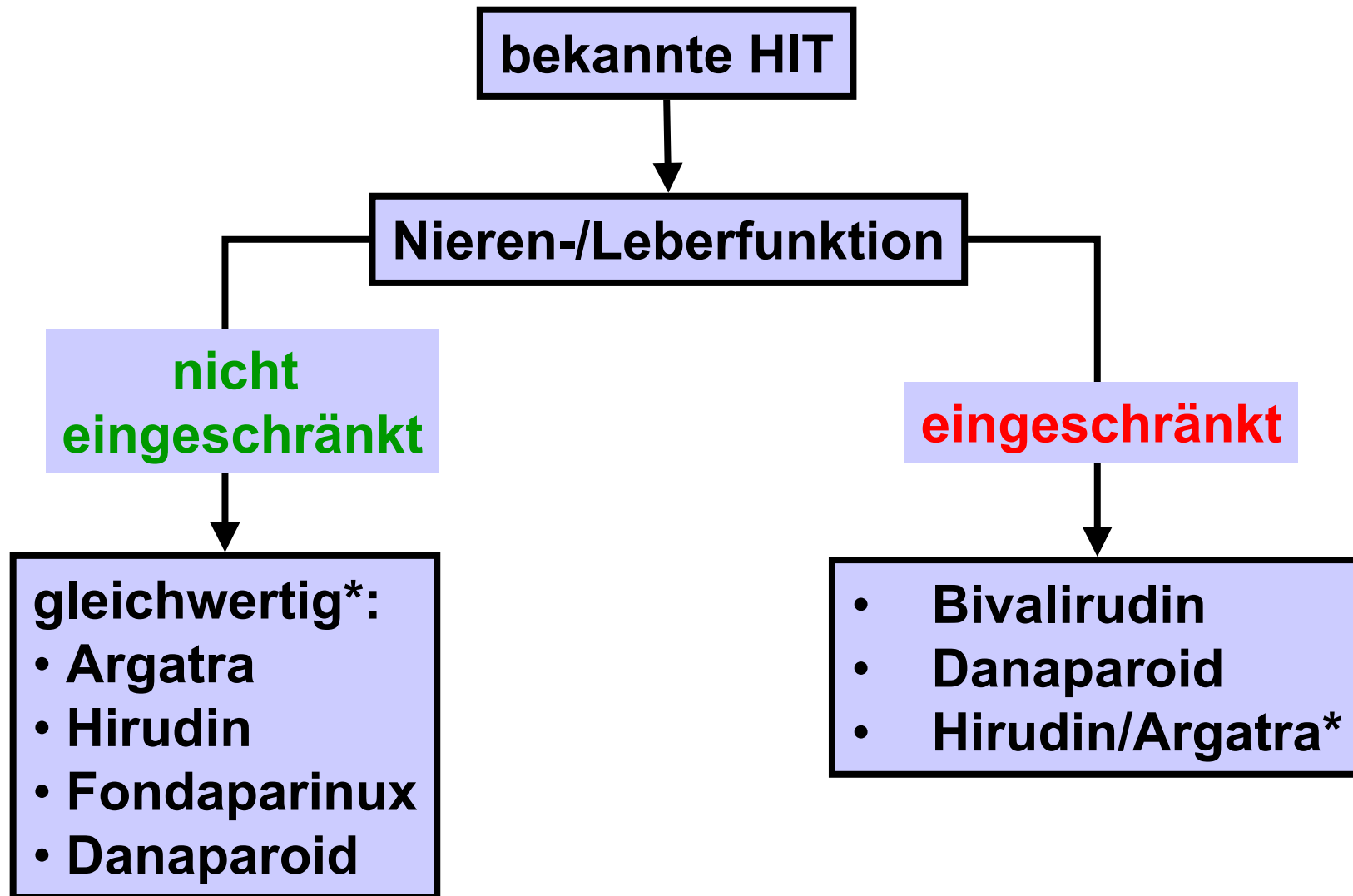
# **Antikoagulation: Auswahlkriterien**

---

- **Nieren- und Leberfunktion**
- **Monitoringmöglichkeiten**
- **individuelle Erfahrung des Arztes**

# HIT: Antikoagulanzenwahl

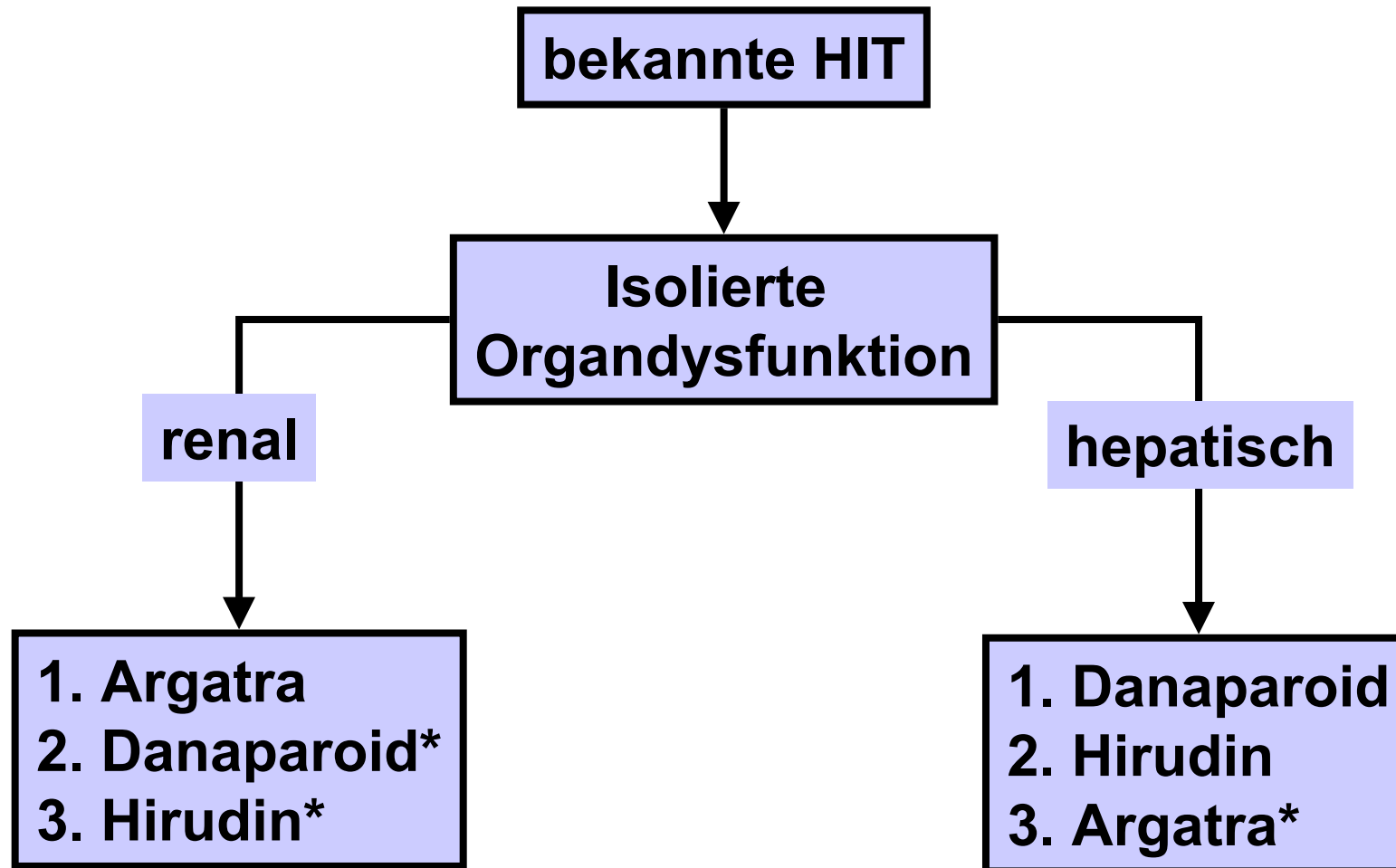
---



\* Auswahl abhängig vom Blutungsrisiko, \* dosisadaptiert

# HIT: Antikoagulanzenwahl

---



---

*\* dosisadaptiert*

# Antagonisation: Möglichkeiten

---

**UFH:** 5.000 E. Protamin initial anschließend  
aPTT-adjustiert

**LMWH:** 1. 5.000 E. Protamin  
2. rFVIIa (2,4 KIE/kg KG)

**OAK:** 25 IE/kg KG PPSB plus  
10 mg Vitamin-K i.v.

**Hirudin:** Hämofiltration



# Antikoagulanzenwechsel

---

**bridging  
anticoagulant therapy**

**Intervention**

**oral anticoagulant  
treatment**

# **LMWH & postoperative switch to VKA\***

**Design:** Prospective, single-center

**Intervention:** Enoxaparin (100 U/kg BID)  
until VKA treatment is fully  
active

**Patients:** 695 patients undergoing  
mechanical heart valve  
replacement

---

**\* Meurin et al. *Circulation* 2006; 113: 564 – 569.**

# **Adverse events\***

---

**Total: n = 3 of 695**

**Types: 1 tamponade  
1 abdominal muscle hematoma  
1 TIA 30 days after LMWH**

---

**\* Meurin et al. *Circulation* 2006; 113: 564 – 569.**

# Konsequenz

---

- Nach mechanischem Herzklappen-ersatz ist LMWH als „Bridging“-Medikament geeignet.
- Dosierung und Beginn:  
Aortenklappenersatz: 100 E/kg  
ab 1. postop. Tag  
Mitralklappenersatz: 100 E/kg  
ab 4 – 6 h postop.  
175 E/kg  
ab 1. postop. Tag
- alternativ:  
UFH → LMWH mit Beginn der VKA-Gabe



# Antikoagulanzenwechsel

---

- **Ziel ist die Minimierung des Blutungs- und Thromboserisikos.**
- **Das Thromboserisiko kann von der Indikation zur oralen Antikoagulation abgeleitet werden.**
- **Das Blutungsrisiko von der Art des Eingriffs.**
- **UFH ist Mittel der ersten Wahl bei sehr hohem/hohem Blutungsrisiko.**
- **Ansonsten sind LMWH Mittel der ersten Wahl**



# Antikoagulanzenwechsel

---

- **Die gewählte Antikoagulanzendosierung wird durch das Thromboserisiko bestimmt.**
- **Bei Patienten mit heparininduzierter Thrombozytopenie sind Argatroban, Danaparoid, Hirudin und Bivalirudin geeignete Alternativen.**
- **Die Auswahl wird bestimmt durch Nieren- und Leberfunktion.**
- **Ein Verzicht auf das Bridging gefährdet den Patienten.**

# Ausblick

---

**Nematode**

**anticoagulant**

**protein c2**

**(NAPc2)**



*\* hookworm*

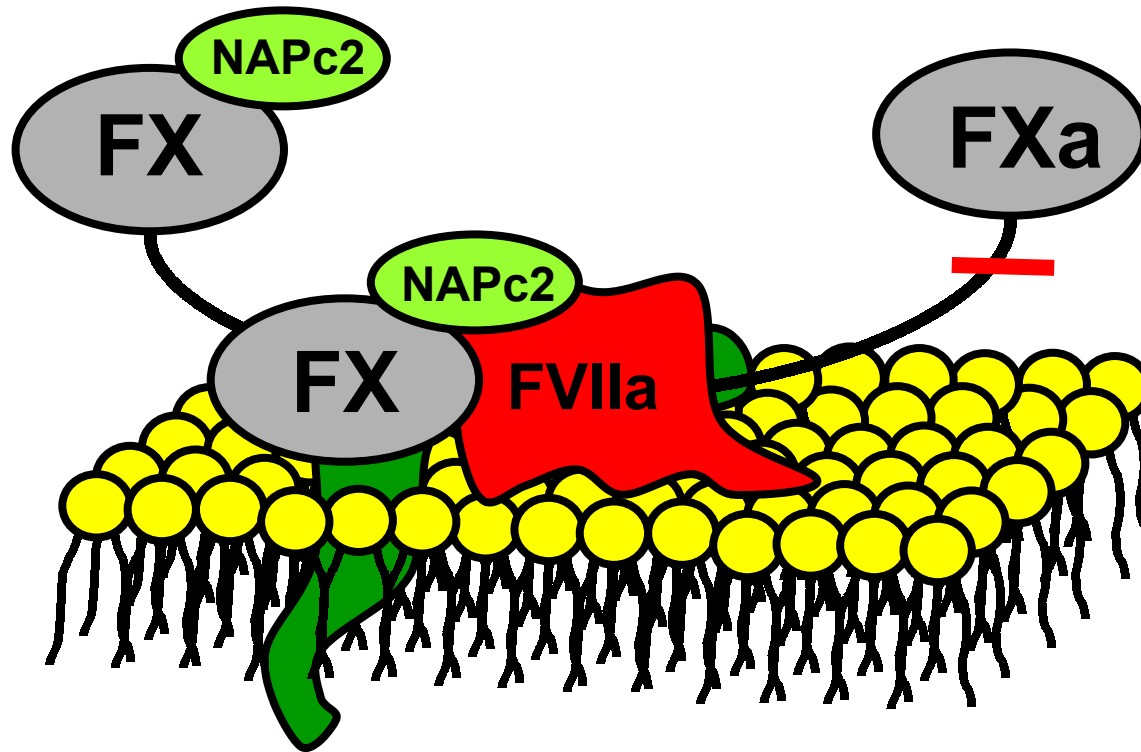
# Ancylostoma caninum „saugend“



\* Darmzotte

# NAPc2: Mode of action

---



---

TF, tissue factor; FVIIa, factor VIIa