Thomas Stadlbauer

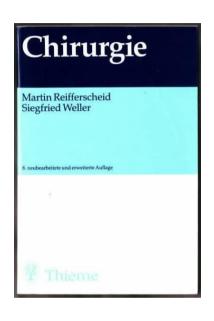
Klinik für Gefässchirurgie Universitätsspital Zürich

Swiss INF

Gerinnungsaktive Therapie 2024: Wo kommen wir her, wo stehen wir und wohin geht es

Basel, den 09.11.2024





Vor 35 Jahren:

KHK / ACVB: ASS

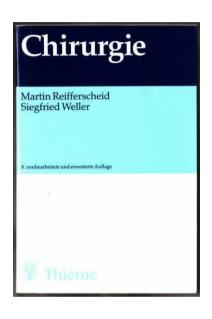
St.n. AKE: Marcumar

Quick: 25-35%

St.n. MKE: Marcumar

Quick: 15 -25 %





Vor 30 Jahren:

KHK / ACVB: ASS

St.n. AKE: Marcumar

Quick: 25-35%

St.n. MKE: Marcumar

Quick: 15 -25 %

«Denn sie wissen nicht was sie tun»



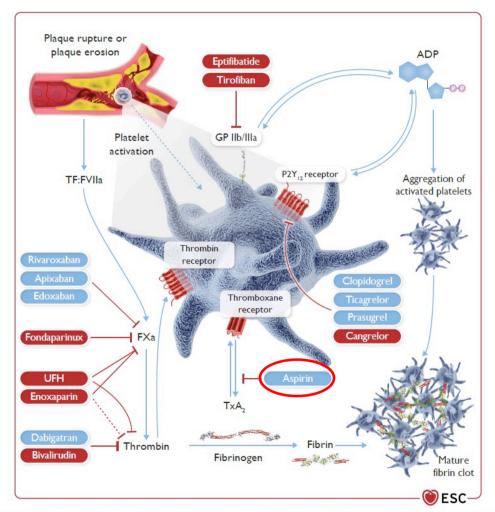


Figure 9 Antithrombotic treatments in acute coronary syndrome: pharmacological targets. ADP, adenosine diphosphate; FVIIa, Factor VIIa; FXa, Factor Xa; GP, glycoprotein; TF, tissue factor; TxA_2 , thromboxane A_2 ; UFH, unfractionated heparin. Drugs with oral administration are shown in blue and drugs with preferred parenteral administration in red.

Vitamin K Antagonisten:

- Phenprocoumon
- Warfarin



Colds Pain Headache Neuralgia Neuritis Toothache Lumbago Rheumatism

DOES NOT AFFECT THE HEART



Accept only "Bayer" package
which contains proven directions.
Handy "Bayer" boxes of 12 tablets
Also bottles of 24 and 100—Druggists.

Aspirm is the trade mark of Bayer Manufacture of Monoaceticacidester of Salicylicacid

Warfarin

Geschichte

Warfarin wie auch andere Cumarine => Rattengift

- In den frühen 1920er Jahren gab es wiederholt vielfache unerklärliche Todesfälle bei Rindern in den USA und in Kanada. 1921 wurde der Verzehr von verschimmeltem Klee als Todesursache erkannt; 1929 wurde gezeigt, dass die gestorbenen Kühe kein Prothrombin bilden konnten. Im Jahre 1940 wurde eine die Blutgerinnung hemmende Substanz hergestellt, die zur Stoffgruppe der 4-Hydroxycumarine gehört.
- Die WARF, die Wisconsin Alumni Research Foundation, finanzierte die Erforschung von künstlich herstellbaren Cumarin-Blutgerinnungshemmern, worauf der WARF das Patent auf die Warfarin-Herstellungsmethode zugesprochen wurde.
- Warfarin erhielt 1952 in den USA die Zulassung als Gift zur Nager-Ausrottung. 1951 versuchte ein Mitglied der US Navy, sich mit Warfarin das Leben zu nehmen – doch er erholte sich vollständig. Dies war der Anstoß dazu, die Nutzung von Warfarin als Heilmittel zu erkunden.
- 1978 wurde dann der Wirkmechanismus des Warfarins nämlich die Hemmung der Vitamin-K-Verarbeitung – erkannt.



Phenprocumon / Marcumar® / Marcoumar®®

Geschichte

Der Wirkstoff wurde 1953 von Alfred Winterstein mit seinem Team entwickelt und 1955 von Hoffmann – La Roche patentiert

- Die blutgerinnungshemmende Wirkung ergibt sich aus der Reduktion der Menge an verfügbaren funktionstüchtigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X. Als indirekter Vitamin-K-Antagonist wirkt Phenprocoumon wie Warfarin durch Hemmung der Carboxylierung der genannten Gerinnungsfaktoren sowie von Protein C und Protein S.
- Phenprocoumon wirkt als <u>kompetitiver Inhibitor</u> des Enzyms Vitamin-K-Epoxid-Reduktase, wodurch eine geringere Menge an <u>Vitamin K</u> in reduzierter Form als <u>Cofaktor</u> für das Enzym <u>y-Glutamylcarboxylase</u> zur Verfügung steht. Nach dieser Inhibition nicht oder nur teilweise <u>carboxylierte</u> Gerinnungsfaktoren bleiben inaktiv oder sind nur eingeschränkt aktiv.



Unterschied WARFARIN / Marcoumar

Gleiches Wirkprinzip: Anfluten + Wirkungsdauer

Die Wahl einer geeigneten antithrombotischen Behandlung des Patienten ist eine wichtige Entscheidung im Rahmen des Patienten-Managements

RISIKOBALANCE

Effektivität



Sicherheit

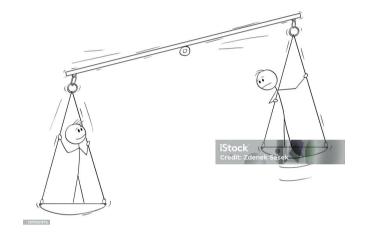
Effektivität

RISIKOBALANCE

Sicherheit

MACE

- Cardiovascular death
- Myocardial infarction
- Stroke



Blutungen



Ziel: Verringerung des Risikos thrombotischer Ereignisse bei einem akzeptablen Anstieg der Blutungskomplikationen

Ist Marcoumar® ein gutes Medikament

Ja, aber?

Ist Marcoumar® ein gutes Medikament?

Limitationen von VKA:

- Enges therapeutisches Fenster
- Starke Abhängigkeit von Vit. K-Aufnahme mit der Nahrung
- Schlechte Antagonisierbarkeit
- Verzögerter Wirkungseintritt
- Lange Halbwertzeit
- Viele Wechselwirkungen
- Regelmäßiges Monitoring notwendig
- Gute INR-Einstellung schützt nicht vor intrakraniellen Blutungen
- Hohes Blutungsrisiko
- Ausbildung: INR Selbstmessung

Ist Marcoumar ein gutes Medikament?

Ja, aber?

N(V)OAKs

- Nicht
- Vitamin K abhänige
- Orale
- Antikoagulatien
- Ziele:
 - Wie ASS
 - Wenig Wechselwirkungen
 - Kein Monitoring

Limitationen von VKA:

- Enges therapeutisches Fenster
- Starke Abhängigkeit von Vit. K-Aufnahme mit der Nahrung
- Schlechte Antagonisierbarkeit
- Verzögerter Wirkungseintritt
- Lange Halbwertzeit
- Viele Wechselwirkungen
- Regelmäßiges Monitoring notwendig
- Gute INR-Einstellung schützt nicht vor intrakraniellen Blutungen
- Hohes Blutungsrisiko

Vitamin K Antagonisten: Prodrug

- Warfarin
- Marcoumar[®]
- t_{1/2} Tage (Wirkung)

Klinische Pharmakologie von Nicht-Vitamin K-Antagonist-orale-Antikoagulanzien (NOAK)

	Apixaban ¹	Rivaroxaban²	Edoxaban ³	Dabigatran ⁴
Wirkmecha- nismus	Direkter Faktor-Xa- Inhibitor	Direkter Faktor-Xa-Inhibitor	Direkter Faktor-Xa- Inhibitor	Direkter Thrombin- Inhibitor
Mittlere Halbwertszeit (t _{1/2})	~ 12 Stunden	5–9 Stunden bei jüngeren Patienten und 11–13 Stunden bei älteren Patienten	10–14 Stunden	12–14 Stunden*
Renale Elimination	~ 27 %	~ 33 % unverändert + ~ 33 % metabolisiert	50 %	85 %

Hauptindikation: Vorhofflimmern (90%), Tiefe Beinvenenthrombose/Lungenembolie (10%)



Indikationen zur therapeutischen Antikoagulation:

- Hauptindikation: Vorhofflimmern (90%)
- Tiefe Beinvenenthrombose / Lungenembolie (10%)
- Z.n. prothetischem Klappenersatz oder sonstige (<1%)



Wie:

- Vitamin K Antagonisten
- NOAK/DOAK

Nicht bei prothetischem Klappenersatz (Bridging mit UFH oder Clexane® = Enoxaparin) Nicht bei Antiphospholipid-Syndrom



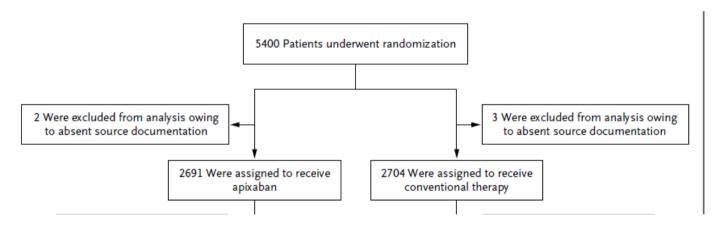


Was ist der Vorteil der neuen oralen Antikoagulanzien (NOAK)?



Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous
Thromboembolism





1 Woche:

2 x 10 mg

INR 2,0 - 3,0

6 Monate

2 x 5 mg



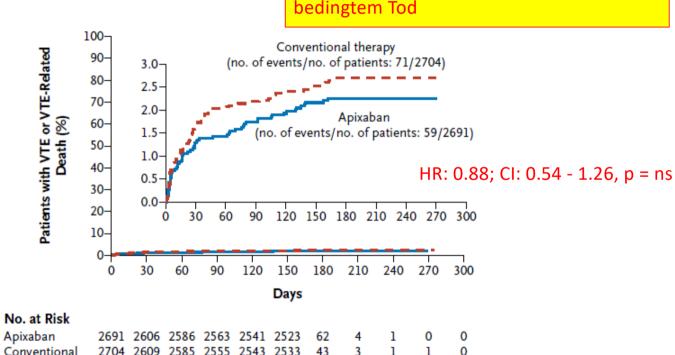
ESTABLISHED IN 1812

Α

AUGUST 29, 2013

Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism

Nicht unterlegen gegenüber konventioneller Therapie zur Prophylaxe von rezidivierenden VTE und VTEbedingtem Tod



Apixaban Conventional therapy

2704 2609 2585 2555 2543 2533

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

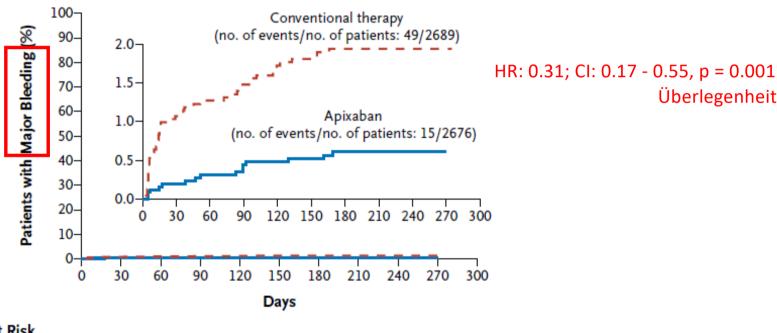
AUGUST 29, 2013

Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism

Klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Reduktion schwerer Blutungen (RRR 69 %)

Überlegenheit





No. at Risk

Apixaban Conventional therapy

2676 2519 2460 2409 2373 2339 0 2689 2488 2426 2383 2339 2310 0



Indikationen zur therapeutischen Antikoagulation:

- Hauptindikation: Vorhofflimmern (90%)
- Tiefe Beinvenenthrombose / Lungenembolie (10%)
- Z.n. prothetischem Klappenersatz oder sonstige (<1%)



Wie:

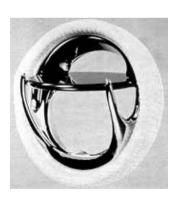
- Vitamin K Antagonisten
- NOAK/DOAK

Nicht bei prothetischem Klappenersatz (Bridging mit UFH oder Clexane® = Enoxaparin) Nicht bei Antiphospholipid-Syndrom



Sollen wir alle Patienten Umstellen?

- Nein!
- Kontraindikationen
- Neueinstellungen, temporäre Dauer?



Ich nehme Marcoumar® und muss operiert werden

Wichtigste Frage: Warum nehme ich Marcoumar® ein? Individualentscheidung

ORIGINAL ARTICLE

Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation

James D. Douketis, M.D., Alex C. Spyropoulos, M.D., Scott Kaatz, D.O., Richard C. Becker, M.D., Joseph A. Caprini, M.D., Andrew S. Dunn, M.D., David A. Garcia, M.D., Alan Jacobson, M.D., Amir K. Jaffer, M.D., M.B.A., David F. Kong, M.D., Sam Schulman, M.D., Ph.D., Alexander G.G. Turpie, M.B., Vic Hasselblad, Ph.D., and Thomas L. Ortel, M.D., Ph.D., for the BRIDGE Investigators*

N ENGL J MED 373;9 NEJM.ORG AUGUST 27, 2015

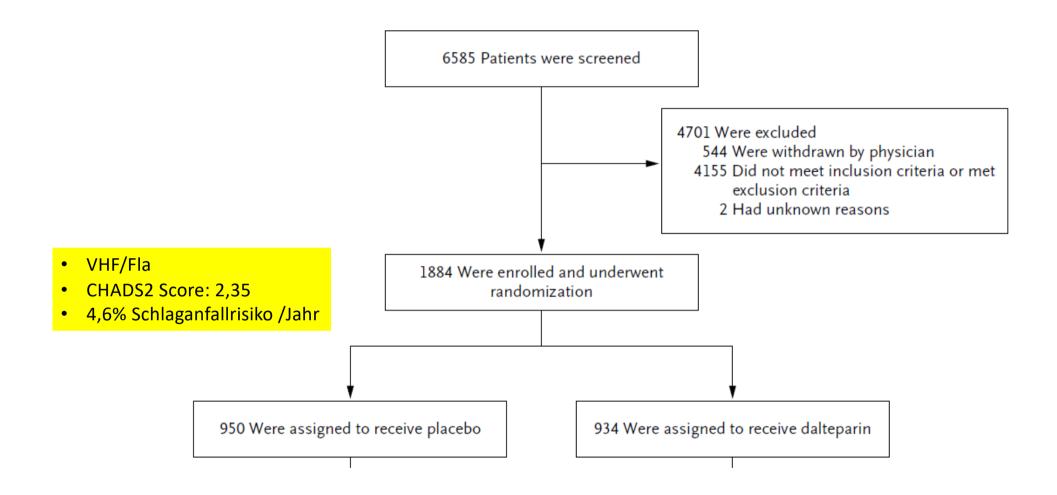


Table 3. Study Outcomes.				
Outcome	No Bridging (N = 918)	Bridging (N = 895)	P Value	
number of patients (percent)				
Primary Arterial thromboembolism	4 (0.4)	3 (0.3)	0.01*,0.73†	
Stroke	2 (0.2)	3 (0.3)		
Transient ischemic attack	2 (0.2)	0		
Systemic embolism	0	0		
Major bleeding	12 (1.3)	29 (3.2)	0.005;	
Secondary				
Death	5 (0.5)	4 (0.4)	0.88†	
Myocardial infarction	7 (0.8)	14 (1.6)	0.10†	
Deep-vein thrombosis	0	1 (0.1)	0.25†	
Pulmonary embolism	0	1 (0.1)	0.25†	
Minor bleeding	110 (12.0)	187 (20.9)	<0.001†	

Individuelles Vorgehen!!
Fragen Sie Ihren
FACHARZT

CONCLUSIONS

In patients with atrial fibrillation who had warfarin treatment interrupted for an elective operation or other elective invasive procedure, forgoing bridging anticoagulation was noninferior to perioperative bridging with low-molecular-weight heparin for the prevention of arterial thromboembolism and decreased the risk of major bleeding. (Funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute of the National Institutes of Health; BRIDGE ClinicalTrials.gov number, NCT00786474.)

^{= &}gt;

^{*} P value for noninferiority.

[†] P value for superiority.

Take Home Message

- «Gerinnungsaktive» Pharmakotherapie gibt es seit 100 Jahren.
- Aspirin und Marcoumar[®] sind die Leitsubstanzen.
- NOAKs sind die Weiterentwickungen von Marcoumar®
 - Ausnahmen: Prothetischer Herzklappenersatz
 (nur Marcoumar®) Sonderindikationen
- Zukunft: Individual-Entscheidung / Klinische Studien
- Spezifische Hemmer einzelner Gerinnungsfaktoren
 - Bessere Wirksamkeit bei geringerer Blutungsneigung



Danke für Ihr Interesse

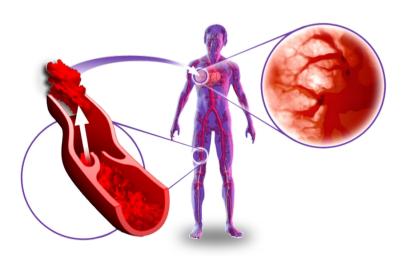








Fragen?



Blutung bei Vitamin K Antagonisten:

Situation	Vorgehen	Wirkungseintritt
INR erhöht, aber < 6	•nächste Gaben aussetzen •reduzieren	
INR 6–10	•1-2 mg p.o. Vitamin K1 oder •1-2 mg Vitamin K1 langsam i.v. (10–20 Min.)	nach 8-16 h
INR > 10	•Vitamin K1 3 mg i.v. •Kontrolle der INR alle 6 h •ggf. erneut Vit. K1	8-12 h
INR > 20	•Vit. K1 10 mg wiederholt alle 12 h i.v. •evtl. PPSB i.v. •INR alle 6 h kontrollieren	8-12 h, bei PPSB-Gabe sofort

Blutung bei NOAK:

Major bleeding	Direct thrombin inhibitors (dabigatran)	FXa inhibitors (apixaban, edoxaban, rivaroxaban)	
Non-life threatening	Assess type and dose of DOAC and last intake		
	Local haemostatic measures		
	Fluid replacement Red blood cell substitution, if necessary		
	Platelet substitution (in case of thrombocytopenia or thrombopathy)		
	FFP as plasma expander, if necessary (not as reversal agent) Tranexamic acid can be considered as adjuvant (1 g IV, repeat every 6 h, if necessary) Desmopressin can be considered in special cases		
	Estimate normalisation of plasma levels: Normal renal function: 12–24 h	Estimate normalisation of plasma levels: 12–24 h	
	CrCl 50-80 mL/min: 24-36 h		
	CrCl 30-50 mL/min: 36-48 h		
	CrCl < 30 mL/min: > 48 h		
	Maintain diuresis	Maintain diuresis	
	Consider idarucizumab (see below)		
Life threatening	All of the above measures	All of the above measures	
	Idarucizumab	Andexanet alpha	
	Alternatively, PCC 50 U/kg (with additional 25 U/kg if clinically needed)		

 $FFP = fresh\ frozen\ plasma;\ IV = intravenous;\ CrCl = creatinine\ clearance;\ PCC = prothrombin\ complex\ concentrate.$

Blutung bei Vitamin K Antagonisten:

Situation	Vorgehen	Wirkungseintritt
INR erhöht, aber < 6	•nächste Gaben aussetzen •reduzieren	
INR 6–10	•1-2 mg p.o. Vitamin K1 oder •1-2 mg Vitamin K1 langsam i.v. (10–20 Min.)	nach 8-16 h
INR > 10	•Vitamin K1 3 mg i.v. •Kontrolle der INR alle 6 h •ggf. erneut Vit. K1	8-12 h
INR > 20	•Vit. K1 10 mg wiederholt alle 12 h i.v. •evtl. PPSB i.v. •INR alle 6 h kontrollieren	8-12 h, bei PPSB-Gabe sofort