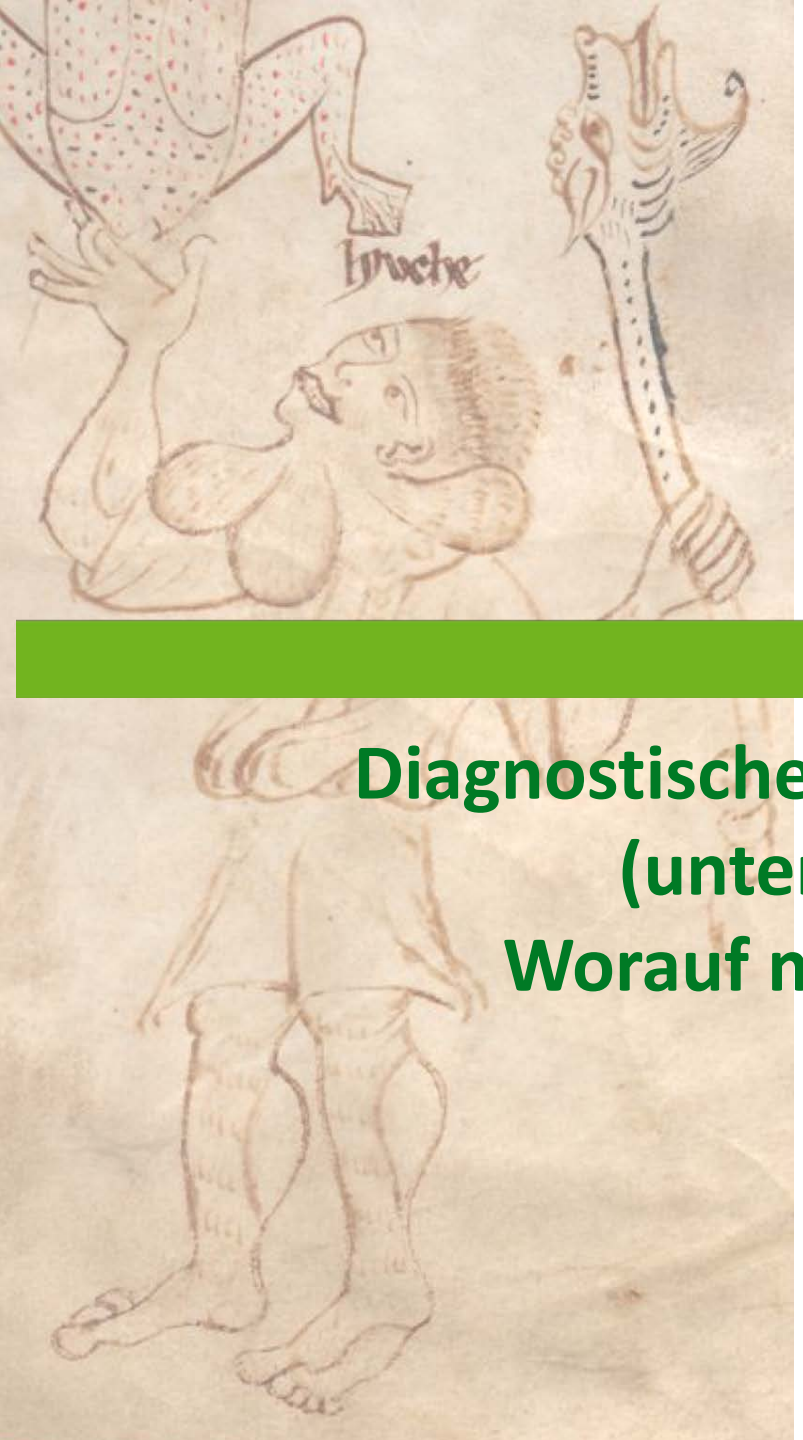


2. Gleisdorfer Expertengespräch
Schilddrüsenkarzinom, Schilddrüse und Psyche

Medizinische Universität Graz

Diagnostische & therapeutische Eingriffe (unter Antikoagulantien) Worauf muss geachtet werden?

OA PD Dr. Florian Prüller
Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik Graz

10. November 2017

Disclaimer

Keine Interessenskonflikte beim Vortragenden!

Diese Fortbildungsveranstaltung wird ermöglicht durch

Vortragsübersicht

- (Patho)Physiologie
- Labordiagnostik
- Interpretation

- Angeborene Gerinnungsstörungen
  - Hämophilie
  - Von Willebrand Syndrom
- Erworbene Gerinnungs"störungen"
  - Coumarine
  - NOAKs
  - DAPT

- Procedere und Zusammenfassung

(Patho)
Physiologie

Gerinnungskaskade

Intrinsischer Aktivierungsweg

Kontaktfaktoren,
XII, XI, IX, VIII
vWF

Gewebefaktor,
VII

Extrinsischer Aktivierungsweg

X, V

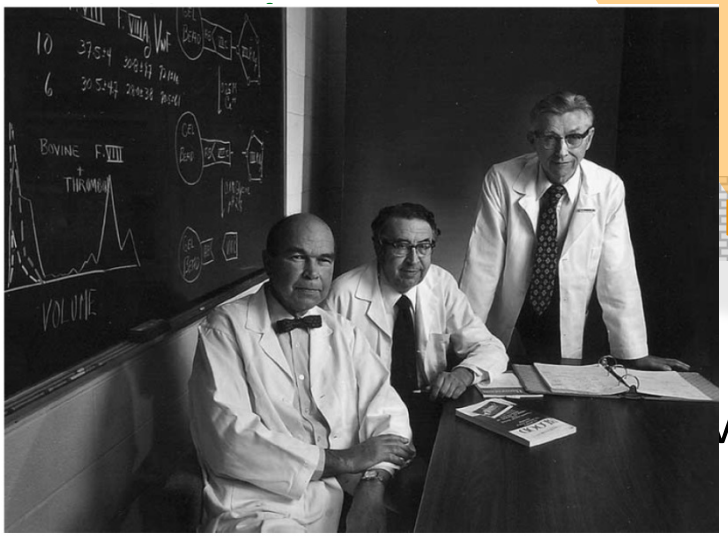
Prothrombin (**II**) → Thrombin (IIa)

Fibrinogen (**I**)

lösliches Fibringerinn

Faktc

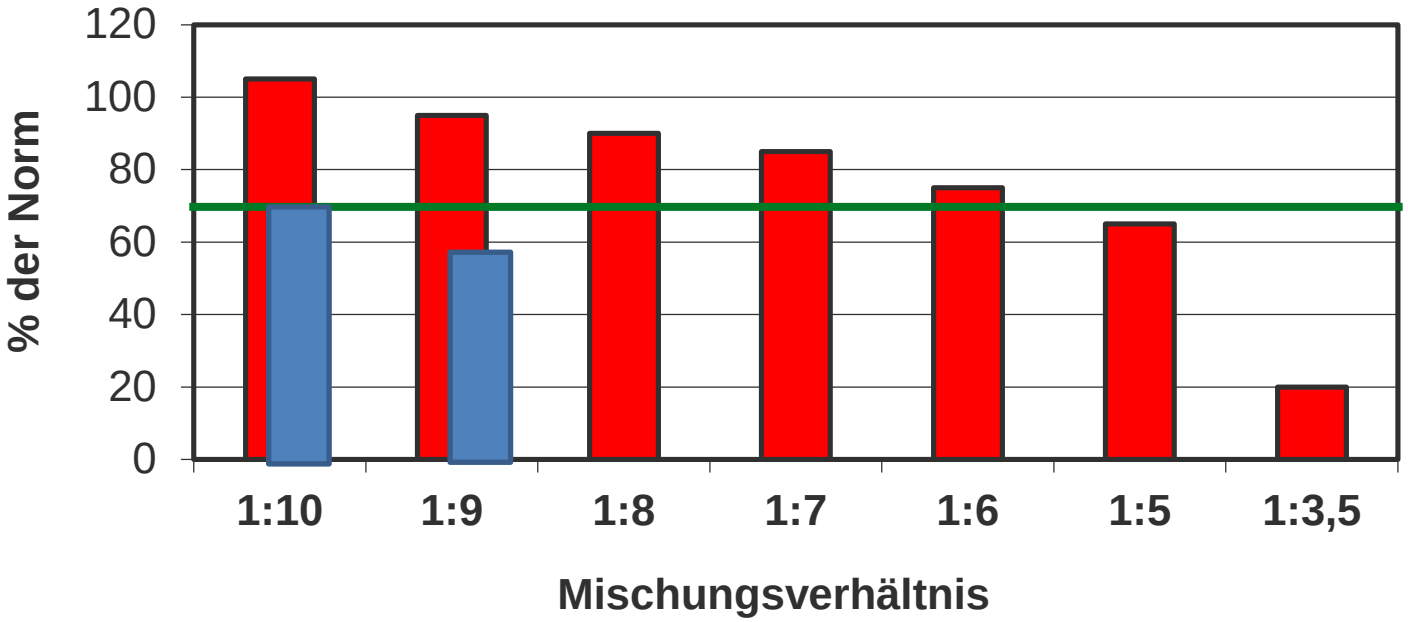
vernetztes Fibringerin



Labor-
diagnostik

Unterfüllung

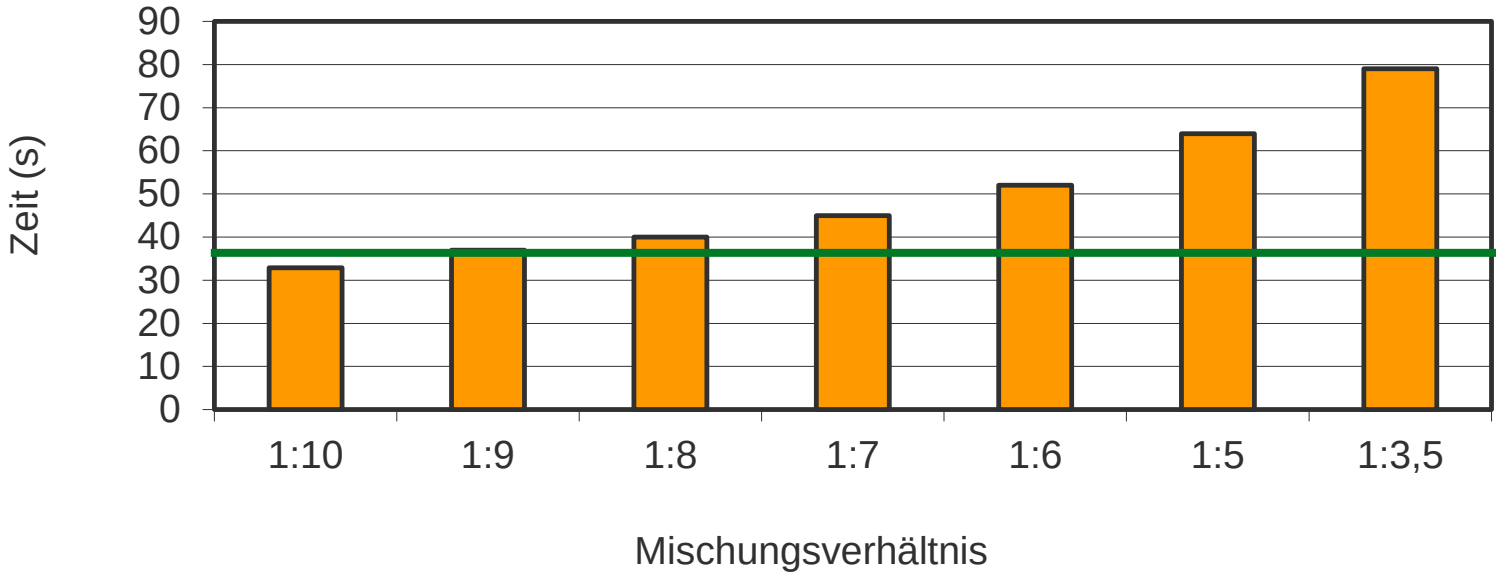
Prothrombinzeit



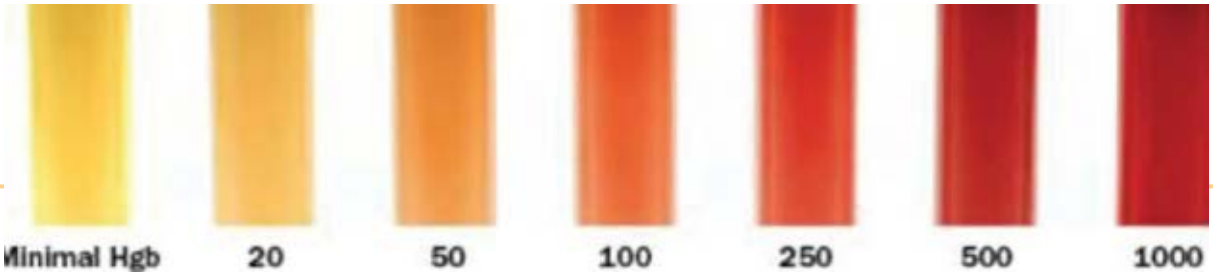
LaboratoriumsMedizin 2000

Unterfüllung

APTT



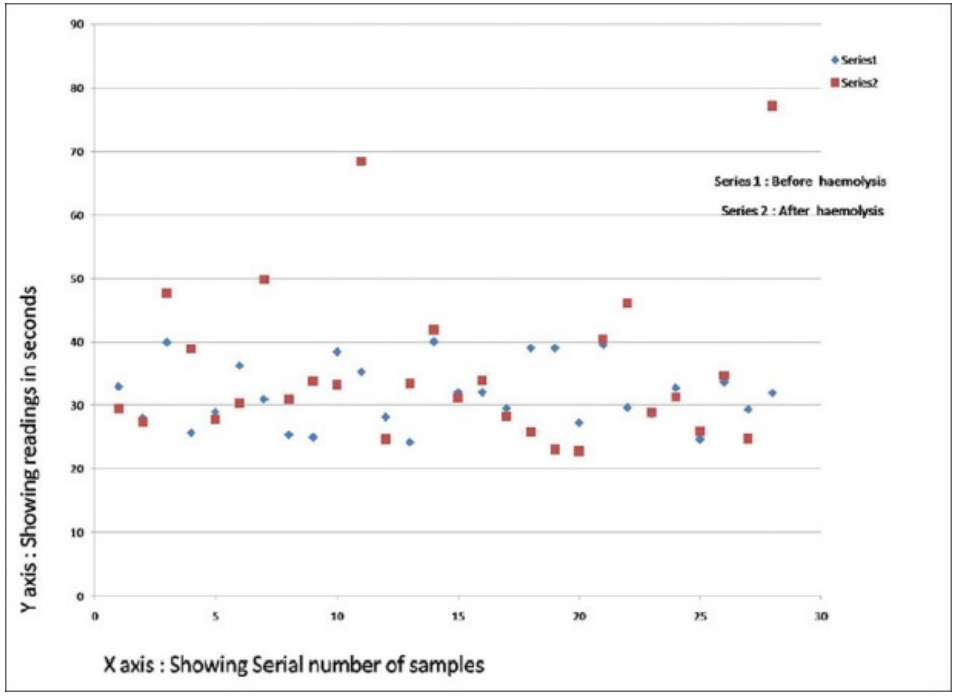
Hämolyse



mg/dl

PT in seconds of patients' samples		aPTT in seconds of patients' samples	
Before hemolysis	After hemolysis	Before hemolysis	After hemolysis
17.6	16.6	35.1	25
19.1	13.7	35.4	25
30.5	17.8	33.3	31.8
26.1	18.9	80.1	33.4
16.6	15	53	27.2
21.6	15.3	27.1	28.4
16.2	15.1	66.8	25.4
76.9	35.1	56.2	33.7
17.9	14.4	28.1	24.2
24.4	23.2	31	34.1
21.1	20	31.3	28.9
14.6	12.9	28.6	28.4
16.9	16.3	31.5	31.7
24	22.1	35.1	36.6
17	14.9	33.9	33.3
17.7	16.3	32.9	33.6
46.7	34.9	49.3	49.2

PT: Prothrombin time, aPTT: Activated partial thromboplastin time



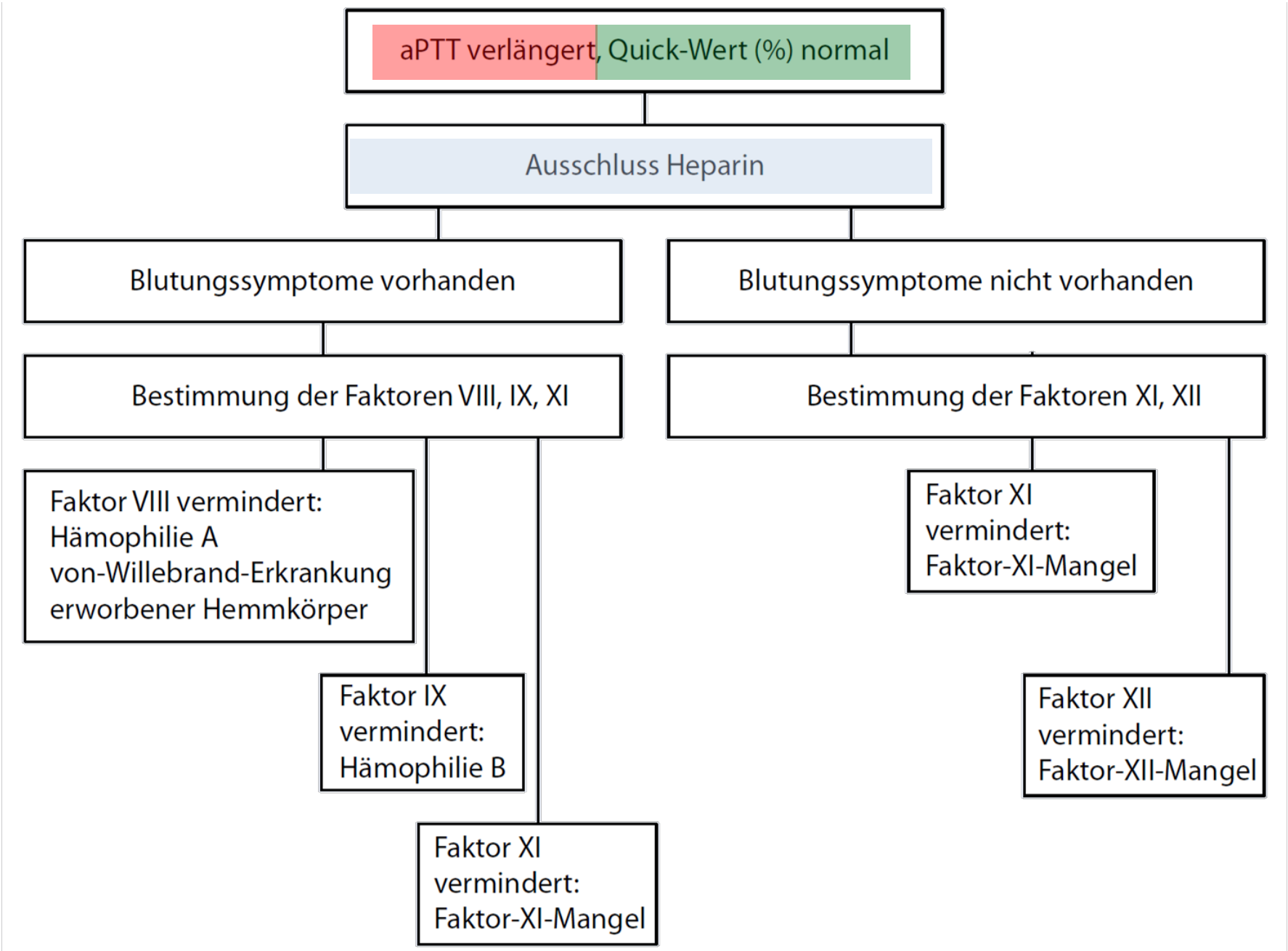
Parameters	Before hemolytic		After hemolytic		*t* value	*P* value	Significance
	Mean (s)	SD	Mean (s)	SD			
PT	25.00	25.4	19.00	6.7	2.50	0.02	Significant
aPTT	40.5	15.2	31.2	6.0	2.49	0.02	Significant

PT: Prothrombin time, aPTT: Activated partial thromboplastin time, SD: Standard deviation

Ann Med Health Sci Res. 2014

Verlängerte APTT

- **Blutungsneigung**
  - Faktor VIII – Mangel
  - Faktor IX – Mangel
  - vWF- Mangel
  - Heparin
- **Normvariante**
  - Faktor XII bzw. XI – Mangel
  - infektassoziierte Antiphosholipid AK
  - Vorphasendefekt
- **Thromboseneigung**
  - Lupus-Inhibitor



G. Siegert 2014

Blutungs-Neigung
angeboren

Anamnese

- Hämatomneigung
- häufiges Nasenbluten
- besonders starke oder lange Regelblutungen
- Nachbluten nach Zahnbehandlungen, Operationen
- Zahnfleischbluten oder andere Schleimhautblutungen
- Blutgruppe 0

Benny Trapp - Eigenes Werk, CC BY 3.0,
https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=12631288

Hämophilie

Beschneidung Christi;
Albrecht Dürrer um 1494–1497

angeboren

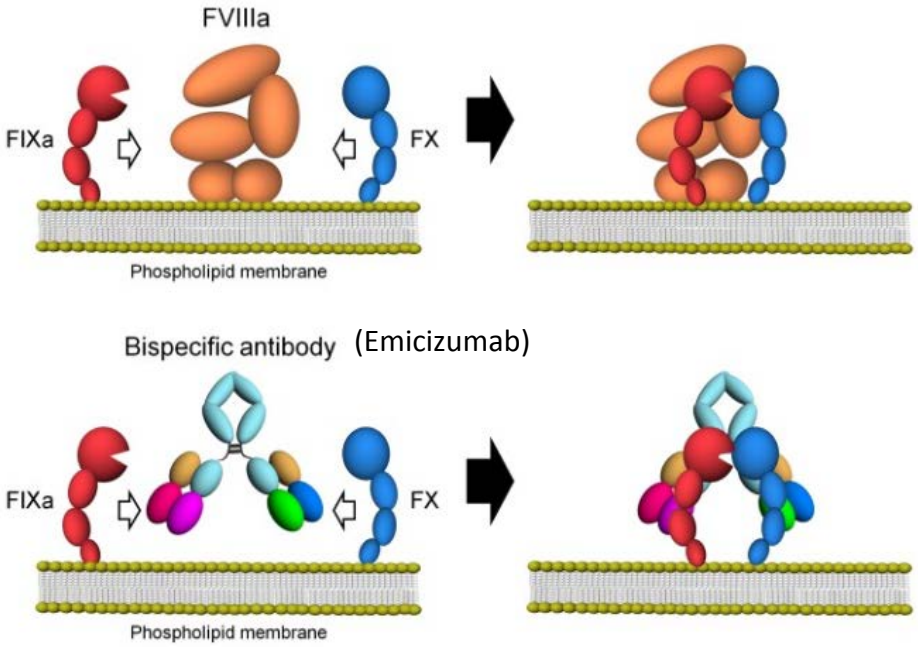
- Faktor VIII (A) bzw. IX (B) Mangel
- ca. 1 / 8000 Ew
- Einteilung:
  schwer, leicht und mild;
  Subhämophilie
- X – chromosomal rezessiv

erworben

- Frauen und Männer
- 0,2 – 2 / 1.000.000 Ew pro Jahr

Therapie der Hämophilie

- <u>bisherige Strategien</u>
  - Plasmatische Faktoren
  - Rekombinante Faktoren
- <u>Neue Strategien</u>
  - Long-lasting Faktoren



PLoS One 2013

Von Willebrand Syndrom

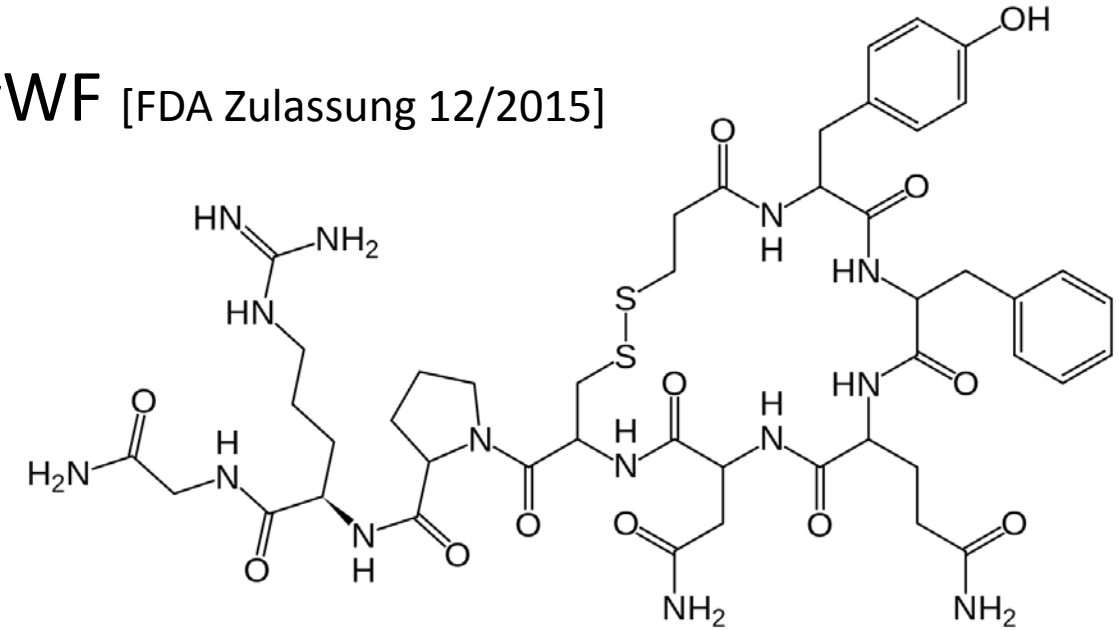
angeborenen

- Typ 1 VWF in geringerer Menge als normal vorliegend
- Typ 2 VWF nicht ausreichend funktionsfähig
- Typ 3 VWF gar nicht im Blut vorhanden
- Frauen und Männer
  (autosomal dominant)
- 8 / 1.000 Ew

vWF Therapie

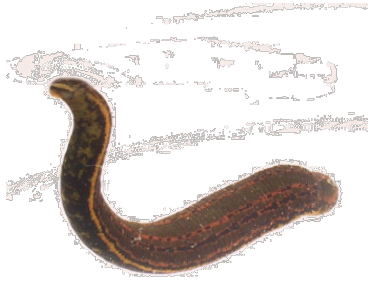
- Typ 1 v.a. mit Desmopressin
- Typ 2 v.a. mit Faktorenkonzentraten (ev. Desmopressin)
- Typ 3 mit Faktorenkonzentrat

- Rekombinantor vWF [FDA Zulassung 12/2015]

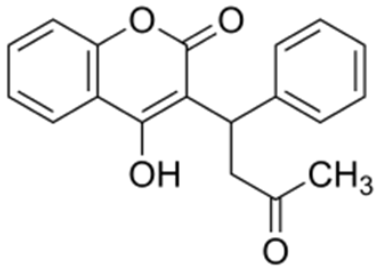


alte Antikoagulantien

- Hirudin (rekombinant)



- Vitamin K Antagonisten



- Niedermolekulares Heparin

- unfraktioniertes Heparin

neue Antikoagulantien

- Dabigatran (Thrombin-Inh.)

Pradaxa

- Rivaroxaban (Xa-Inhibitor)

Xarelto
rivaroxaban

- Apixaban (Xa-Inhibitor)

Eliquis®
(apixaban) tablets

- Edoxaban (Xa-Inhibitor)

Lixiana®
edoxaban

Savaysa®
(edoxaban) tablets
60mg/30mg

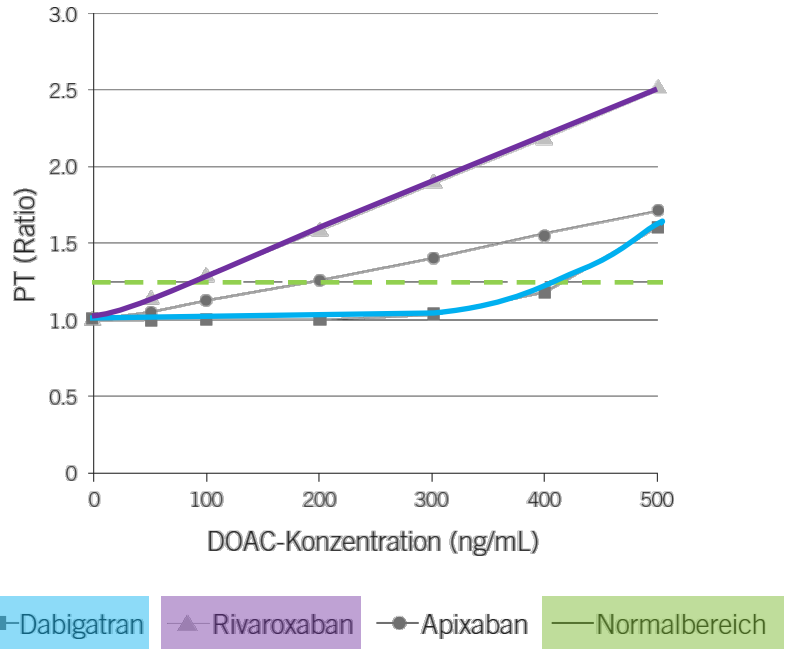
Pharmakologie der NOAKs

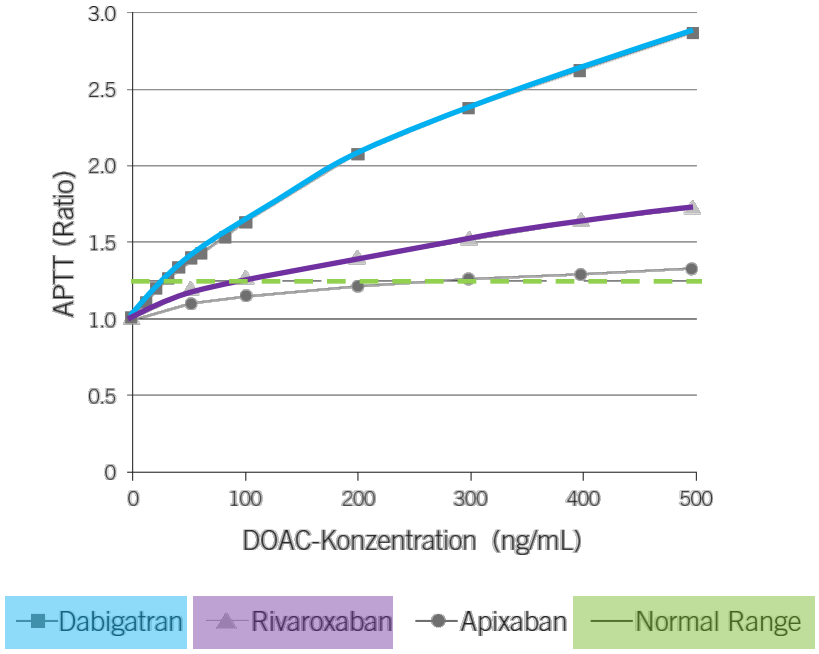
parameter		dabigatran	rivaroxaban	apixaban	edoxaban
prodrug		yes	no		
molecular weight		628	436	460	548
target		thrombin	factor Xa		
bioavailability		6–7%	80%	60%	50%
food effect		delays absorption		no	
dosing regimen		bid	od	bid	od
time to peak level (h)		1–3	2–4	1–3	1–2
plasma protein binding		35%	95%	85%	40–60%
elimination half life (h)		12–17	9–13	8–15	6–11
metabolism		• 80% renal • 20% liver	• 66% renal* • 33% liver	• 25% renal • 75% liver	• 35% renal • 65% liver
substrate	CPY	no	3A4, 2J2	3A4	
	P-gp	yes			

Harenberg H *et al.*; Hämostaseologie 2015

Auswirkungen von DOACs auf die PT(Quick)-, APTT-, TT-, Fibrinogen- und D-Dimer-Werte

	PT(Quick)	APTT	TT	Fibrinogen Clauss (100 IE Thrombin)	Fibrinogen Clauss (30 IE Thrombin)	D-Dimer
Dabigatran	+ Geringe Empfindlichkeit	+++ Sehr Empfindlich	+++ Sehr Empfindlich	Keine Auswirkung	++ Empfindlich	Keine Auswirkung[6]
Rivaroxaban	++ Empfindlich	++ Empfindlich	Keine Auswirkung[1,4]	Keine Auswirkung	Keine Auswirkung	Keine Auswirkung[5]
Apixaban	++ Empfindlich	+ Geringe Empfindlichkeit	Keine Auswirkung[4]	Keine Auswirkung	Keine Auswirkung	Nicht getestet





Das diagnostische Minimum ?

Welches Medikament?

	PZ-INR	APTT	TZ	Anti-Xa-Akt
Rivaroxaban u.a.	1,45	59,4s	28,8s	> 1,50 IU/ml
Dabigatran	1,45	73,2s	> 160s	0,00 IU/ml
Apixaban u.a.	1,35	58,8s	24,5s	> 1,50 IU/ml
Marcoumar	2,11	44,1s	23,5s	0,00 IU/ml

Anti-thrombozytäre Optionen

- Acetylsalicylsäure

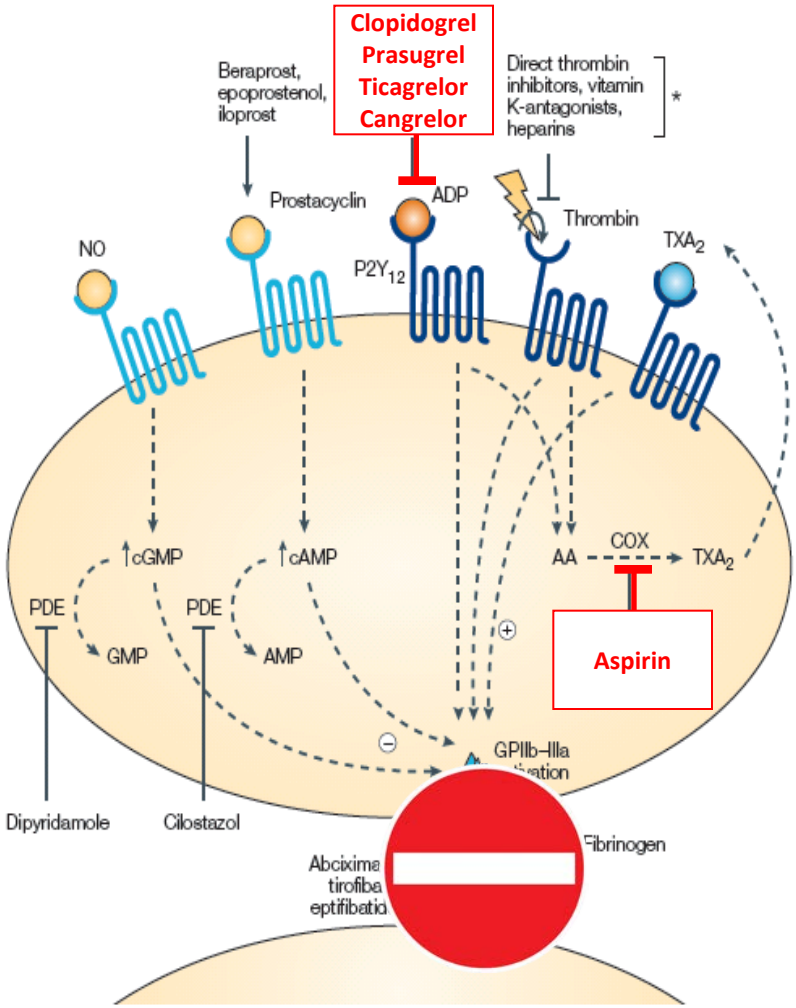
- Clopidogrel

> 50.000 Thrombozyten/µl

- Prasugrel

- Ticagrelor

Rezeptor-Physiologie



Nature Reviews 2, 2003, 1-15

- Thienopyridine inhibieren irreversibel P2Y12 Rezeptoren

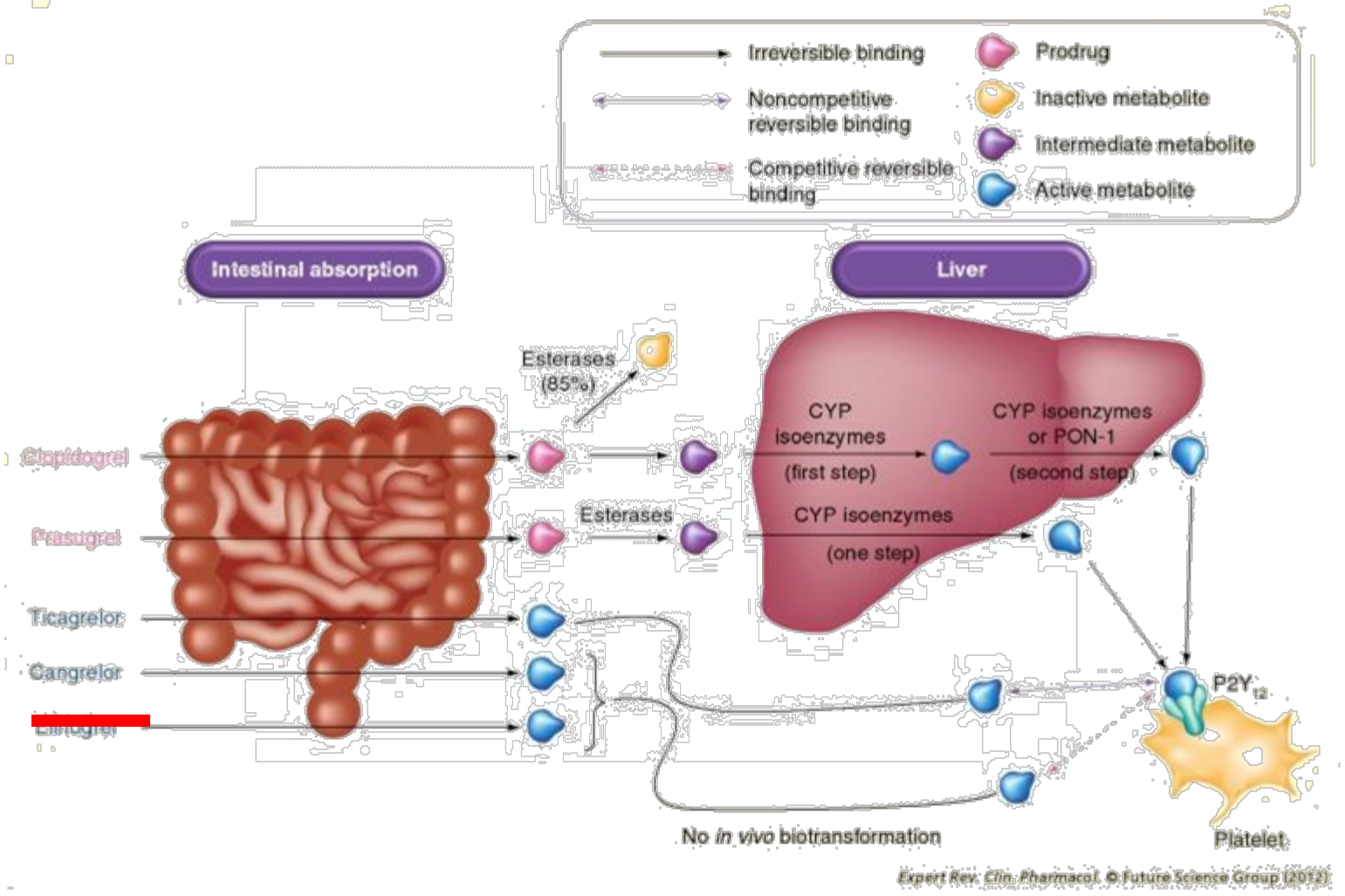
  4-68% NonResponder

- AcetylSalicylSäure inhibiert irreversibel Cycloxygenase

  5-60% NonResponder

Am J Cardiovasc Drugs. 2008

Bioverfügbarkeit



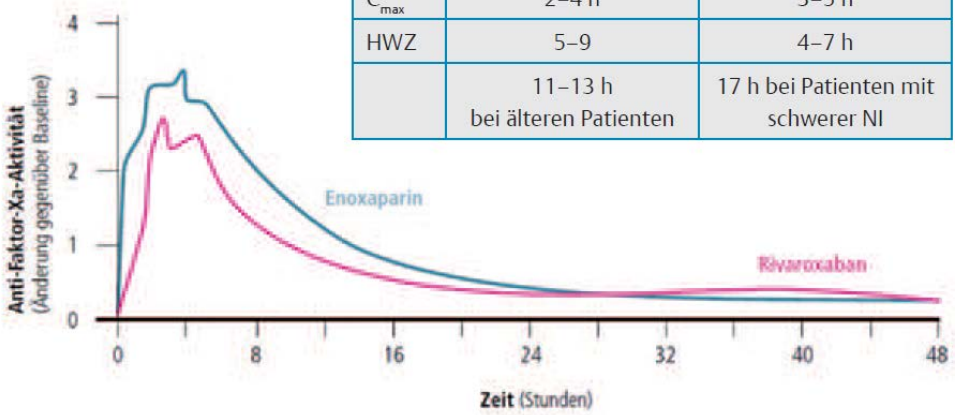
Unterbrechen ?

- Blutungsrisiko ist bei Feinnadelbiopsie gering
- Coumarine bis zu 5 Tage pausieren und mit LMWH überbrücken oder INR < 1,5-1,7
- NOAKs in Abhängigkeit der Nierenfunktion entsprechend „pausieren“
- ASS muss nicht pausiert werden
- P2Y Rezeptorhemmer entsprechend pausieren

- siehe auch http://antikoagulation-aktuell.de/

Unterbrechen ??

	Rivaroxaban	Enoxaparin
C_{max}	2–4 h	3–5 h
HWZ	5–9	4–7 h
	11–13 h bei älteren Patienten	17 h bei Patienten mit schwerer NI

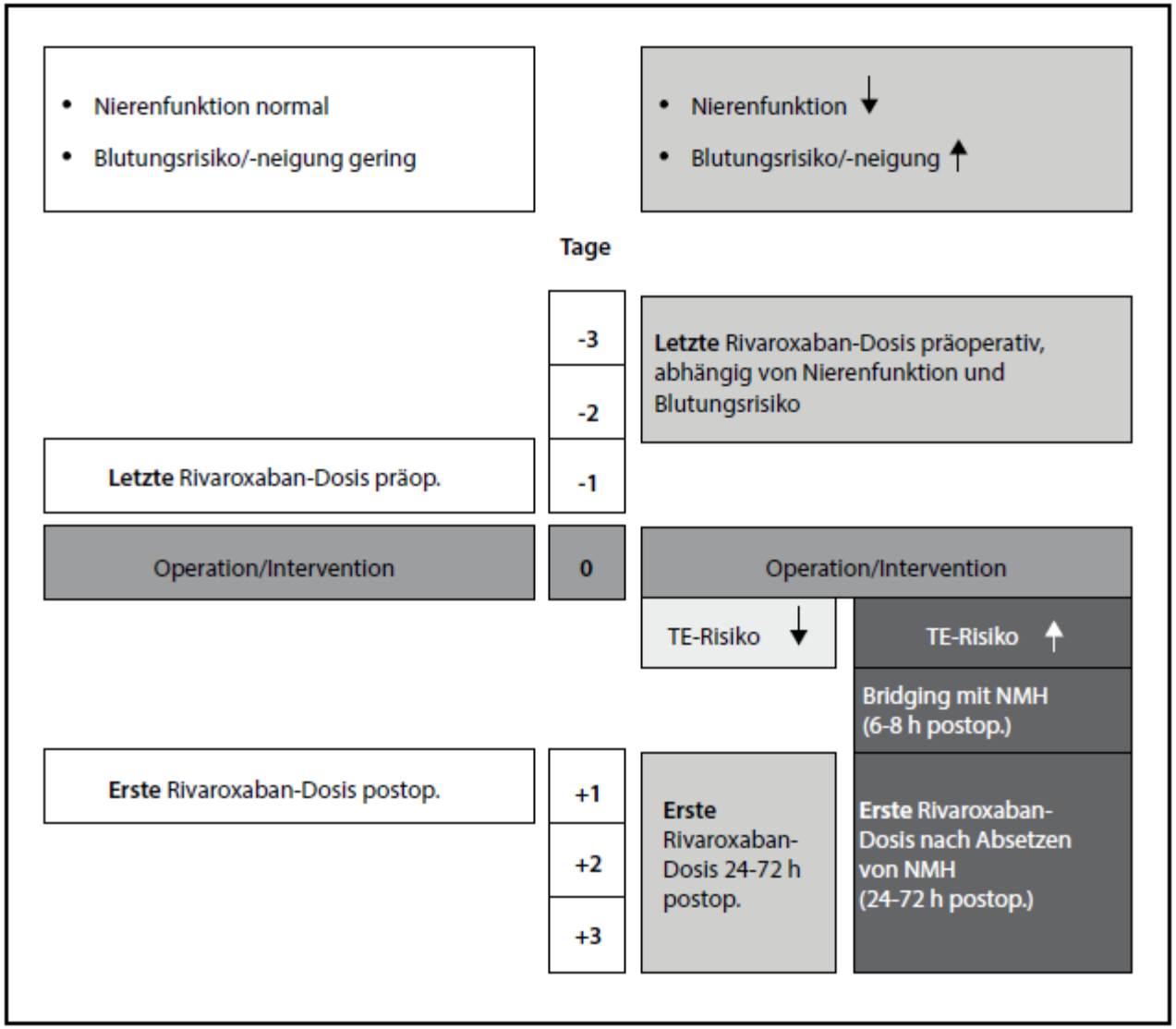


Klinikarzt 2012

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Blutungsrisiko	
	Gering	Hoch
≥ 80	≥ 24 h	≥ 48 h
50–80	≥ 24 h	≥ 48 h
30–50	≥ 24 h	≥ 48 h
15–30	**≥ 36 h**	**≥ 48 h**
< 15	kontraindiziert	kontraindiziert

MMW Fortschr. Med 2017

Unterbrechen ???



MMW Fortschr. Med 2017

Unterbrechen ????

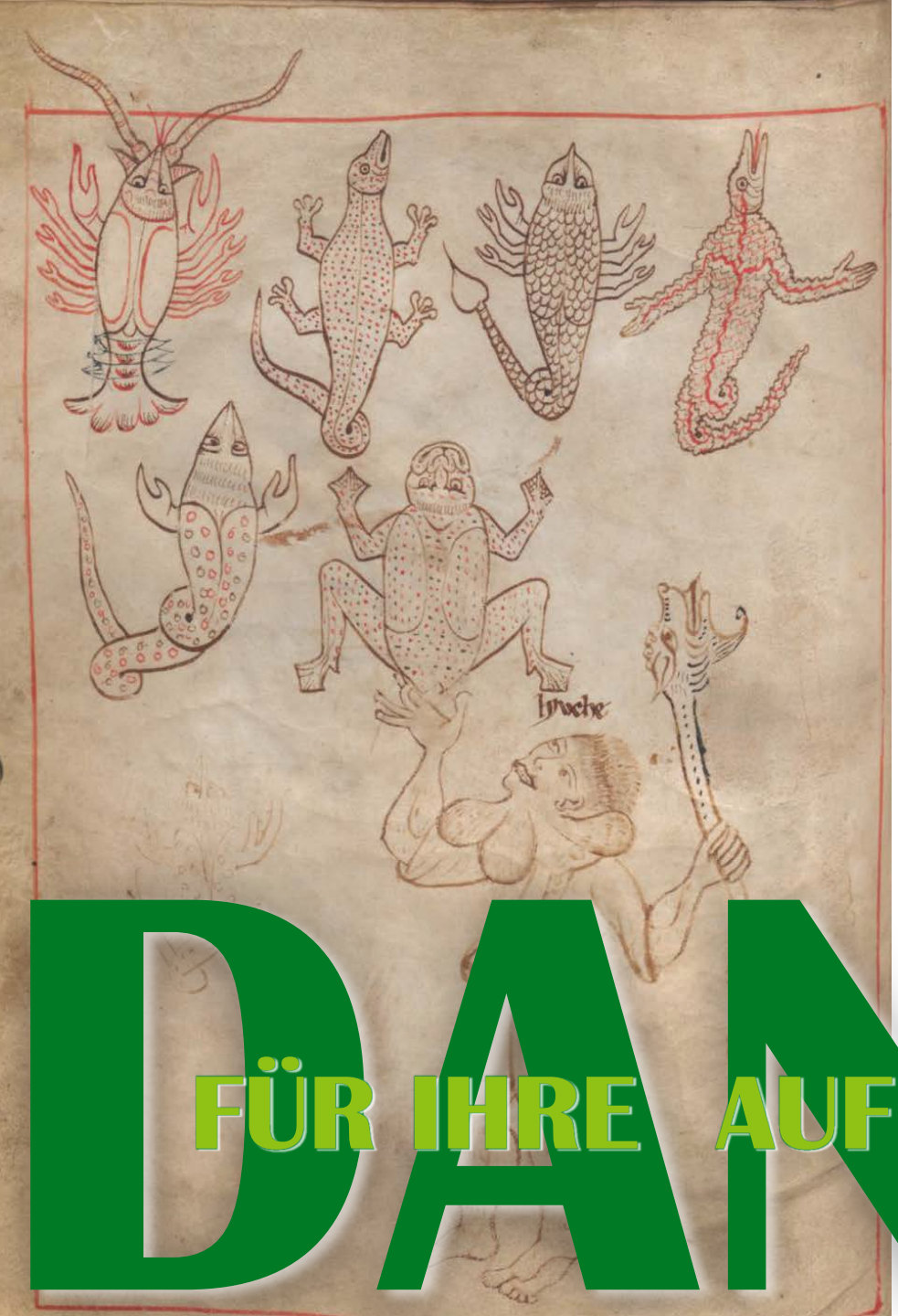
Drug	*Mechanism of action*	*Renal function*	*USGFNAB*	*Low bleeding risk surgical procedure*	*High bleeding risk surgical procedure*
Dabigatran (Pradaxa)	Reversibly inhibits direct thrombin (factor II)	Creatinine clearance ≥50 mL/min	No discontinuation necessary	Last dose: 2–3 days prior to surgery	Last dose: 3 days prior to surgery
		Creatinine clearance <50 mL/min	No discontinuation necessary	Last dose: 3 days prior to surgery	Last dose: 4–5 days prior to surgery
Rivaroxaban (Xalrelto)	Direct anti-factor Xa agent	Creatinine clearance ≥50 mL/min	No discontinuation necessary	Last dose: 2 days prior to surgery	Last dose: 3 days prior to surgery
		Creatinine clearance <50 mL/min	No discontinuation necessary	Last dose: 3 days prior to surgery	Last dose: 4 days prior to surgery
Apixaban (Eliquis)	Factor Xa inhibitor	Creatinine clearance ≥50 mL/min	No discontinuation necessary	Last dose: 2 days prior to surgery	Last dose: 3 days prior to surgery
		Creatinine clearance <50 mL/min	No discontinuation necessary	Last dose: 3 days prior to surgery	Last dose: 4 days prior to surgery

Thyroid 2015

Take Home Message

10. November 2017

- Blutungsneigung sowie Thromboserisiko erheben
- Coumarine pausieren [und ev. Bridging]
- ASS Therapie fortsetzen
- P2Y Rezeptorhemmer pausieren
- NOAKs im Talspiegel oder der red. GFR entsprechend



Kontakt:
florian.prueller@medunigraz.at

0316-385-82576 oder
0316-385-0 [67995 über die Vermittlung]

Der Narr, aus **Das Reiner Musterbuch**
(1208-1213)
http://data.onb.ac.at/rec/AL00175641

DANKE

FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT!

ÖGLMKC

www.seggau.oeglmkc.at

Symposium Labormedizin Seggauberg bei Graz

DO 30.11. - FR 01.12.2017
Schloß Seggau

„Personalisierte Medizin – Möglichkeiten und Grenzen der Labordiagnostik“

Blutungsneigung unter NOAKs

Patientenspezifische Faktoren	• Niereninsuffizienz • Schwere Leberinsuffizienz • Gerinnungsstörungen (mit Blutungsneigung) • Thrombozytopenie • Fortgeschrittenes Alter • Früherer ischämischer Schlaganfall
Begleitmedikation	• Parallele Gaben von NSAR • Parallel Gaben von Thrombozytenfunktionshemmern • Parallele Gaben von anderen Antikoagulanzien • Starke Inhibitoren von CYP3A4 • Starke Inhibitoren von P-Glykoprotein (Azol-Antimykotika, HIV-Protease-Inhibitoren, Ritonavir)

MMW Fortschr. Med 2017

Blutungsneigung

Tab. 3.3 Indikationen zur effektiven Antikoagulation, thromboembolische Komplikationen und Blutungsrisiko

Indikation	Medikation	Risiko einer thromboembolischen Komplikation ohne AK	Reduktion des Risikos durch Therapie mit AK	Blutungsrisiko (% pro Jahr)
Venöse Thromboembolie (VTE)	VKA, LMWH, Fondaparinux, NOAK (Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban, Dabigatran)	- 1. Monat nach VTE: 40 % - 2. Monat nach VTE: 10 % - Jährliche Thromboembolierate: 15 %	Reduktion eines Rezidivs: 75–85 %	Schwerwiegende Blutung: 1–2 %
Vorhofflimmern	VKA, Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban	CHA^2-DS^2-VASc 1: 1,3 % CHA^2-DS^2-VASc 4: 4 % CHA^2-DS^2-VASc 9: 15 %	- VKA: ca. 65 % - NOAK nicht Unterlegen im Vergleich zu VKA - Reduktion im Vergleich zu VKA durch 2 x 150 mg Dabigatran und 2 x 5 mg Apixaban	- VKA mit INR 2–3: 1–2 % schwerwiegende Blutung - Reduktion intrakranieller Blutung durch Dabigatran/Apixaban in reduzierter Dosis im Vergleich zu VKA
Mechanische Herzklappe	VKA	Aortenklappe: 10–12 % Mitralklappe: 20–24 %	75 %	Schwerwiegende Blutung 1–2 % bei gut eingestellter INR

Tab. 3.2 CHA^2-DS^2-VASc-Score und adjustierte Rate an Schlaganfällen pro Jahr

CHA_2DS_2VASc-SCORE	Schlaganfälle (% Jahr)
0	0 %
1	1,3 %
2	2,2 %
3	3,2 %
4	4,0 %
5	6,7 %
6	9,8 %
7	9,6 %
8	6,7 %
9	15,2 %

C = Congestive Heart Failure (Herzinsuffizienz mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, 1 Punkt), H = Hypertension (1 Punkt), A = Age (Alter ab 75 Jahre 2 Punkt), D = Diabetes mellitus (1 P Punkt), S = Stroke (Apoplex/TIA, 2 Punkte), V = Vascular Disease (vaskuläre Erkrankung z. B. KHK und/oder AVK ,1 Punkt), A = Age (Alter 65–74 Jahre 1 Punkt), Sc = Sex category (weiblich über 65 Jahre, 1 Punkt)