

Brauchen wir ein Monitoring der NOAKs

und in welchen Situationen?



Dieter Ropers
Höchststadt

Interessenskonflikt

Sprecher-Honorar

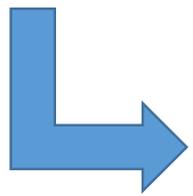
Sanofi Aventis
Berlin Chemie
AstraZeneca
Servier Deutschland
Boehringer Ingelheim
Pfizer Pharma GmbH
Bayer Healthcare
Siemens Healthcare
Daiichi-Sankyo
Novartis AG

Advisory Board

Sanofi Aventis
Amgen GmbH
Bayer Healthcare
Boehringer Ingelheim

Nicht-Vit.K abhängige orale Antikoagulation

- > Vergleichbare Effektivität
- > Vergleichbares (geringeres) Blutungsrisiko
- > Einfacheres Management (Wirkmaximum/HWZ)
- > Kein Monitoring



Ziel der NOAK-Entwicklung

Kein Monitoring in der Routine bei korrektem Einsatz !

(keine Therapiesteuerung über Spiegelkontrollen)

	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban	Dabigatran
Bioverfügbarkeit	~50%	80–100%	62%	6.5%*
Mittlere HWZ [h]	~12 (8-15)	5–9 (jüngere) 11-13 (ältere)	10-14	12–14 (bis 17 h wenn KC bis 30 ml/min)
Wirkmaximum [h]	3-4	2–4	1-2	0,5–2
Dosierung	2xtgl.	1(-2)xtgl.	1xtgl.	(1-)2xtgl.
Renal Elimination (aktive Substanz)	~27%	~33 %	50%	85%
Kontraindikation KC	< 15 ml/min	< 15 ml/min	< 15 ml/min	< 30 ml/min
Substrat CYP Enzyme/ P- Glykoprotein	Ja (CYP3A4) / Ja	Ja (CYP3A4, CYP2J2) / Ja	(Ja)# / Ja	Nein / Ja

KC = Kreatininclearance, HWZ = Halbwertszeit; *durch PPI weiter reduziert; # < 10% der Elimination

Dosisreduktion (Fachinformationen)

Gründe für Dosisreduktion	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban	Dabigatran
Co-Medikation	-	-	Ciclosporin Dronedaron Erythromycin Ketoconazol	Verapamil
Körpergewicht	≤ 60 kg*	-	≤ 60 kg	-
Nierenfunktionsstörung	Serumkreatinin ≥ 1,5mg/dl* KC 15-29 ml/min#	KC 15-49 ml/min%	KC 15-50 ml/min	KC 30-50 ml/min§
Alter	≥ 80 J. *	-	-	≥ 80 J. 75-80 J.§
Weitere	-	-	Umstellung von EDO auf VKA	Gastritis§ Ösophagitis§ Gastroösophagealer Reflux§ Pat. mit erhöhtem Blutungsrisiko§

+ Kombination mit ASS und Clopidogrel

Überprüfung der NOAK-Wirkung

- > Ausschluß NOAK-Wirkung

 - OP in kritischer Region

 - Notfall-OP

 - Lyse bei Apoplex unter NOAK

- > Unklare Gerinnungswerte

- > Fragwürdige Patientenanamnese / Einnahmetreue

- > Blutungen / Thrombembolien unter NOAK

- > Risiko-Patienten („Non- oder Super-Responder“)



Quick / PTT / TZ: Nicht geeignet

TEST	Dabigatran etexilat (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)	Edoxaban (Lixiana®)
Quick [%]	(↓)	↓	↔ - (↓)	↔ - ↓?
aPTT [s]	↑	(↑)	↔ - (↑)	↔ - (↑)?
TZ [s]	↑↑↑	↔	↔	↔

Abhängig von Dosis

Abhängig von Testsystem / Reagenz (Quick ≠ Quick)

Keine Beurteilung von Wirkung / Blutungsrisiko

Auftragsnummer Probenentnahmedat. Probenentnahmezeit	Referenzbereich	Einheit	40131518 26.01.2016 10:48	40131352 22.01.2016 12:14	40131179 20.01.2016 11:31	40131065 18.01.2016 11:53	40131064 17.01.2016 15:51	40131057 17.01.2016 13:12	40130722 11.01.2016 15:19
PLT	142-424	Tsd/ μ l	132	144	146	154		172	298
MPV	0-99.9	fl	8.6	7.7	7.4	6.8		6.5	7.0
Entzündungsparameter									
CRP	<0.5	mg/dl	8.37	11.65	* 20.36	* 28.01		* 21.68	11.43
Gesamteiweiß	6.6-8.7	g/dl		5.3	5.3				
Blutsenkung		mmHg						* IsKomm	* IsKomm
Procalcitonin	0.0-0.5	ng/ml	0.5	0.5	* 10	* 10			
Gerinnung									
Quick	70-120	%		48	36			36	66
NR	0.80-1.20			1.80	2.35			2.40	1.37
PTT	26-40	sec		57				55	42
Klinische Chemie									
Harnstoff	10-50	mg/dl		35	69			58	35
Natrium	135-145	mmol/l		141	144			139	142
Kalium	3.8-5.0	mVal/l		3.6	4.1			3.9	3.5
Chlorid	98-107	mmol/l			106			102	103
Calcium	4.24-5.04	mVal/l		3.89	3.70			3.48	3.87
CK	0-171	U/l				235		280	65
GOT	0-35	U/l			38			112	27
LDH	0-248	U/l			626	1093		1354	374

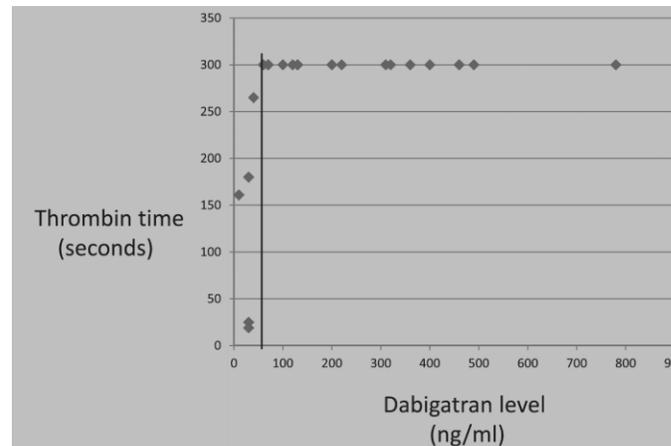
Apixaban 2 x 5 mg

Quick / PTT / TZ: Nicht geeignet

TEST	Dabigatran etexilat (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)	Edoxaban (Lixiana®)
Quick [%]	(↓)	↓	↔ - (↓)	↔ - ↓?
aPTT [s]	↑	(↑)	↔ - (↑)	↔ - (↑)?
TZ [s]	↑↑↑	↔	↔	↔

Nutzen ggf. bei Negativität (Ausschluß einer NOAK-Wirkung)

v. a. Dabigatran und TZ



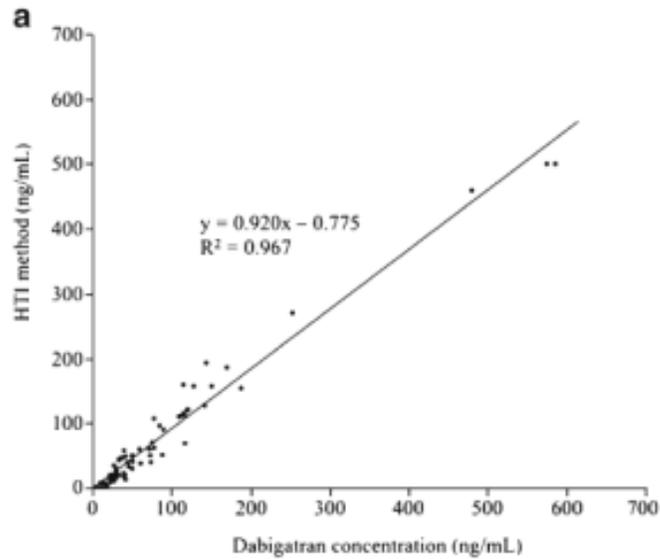
NOAK - Spiegelbestimmungen

Spezifische Tests („quantitativ“)

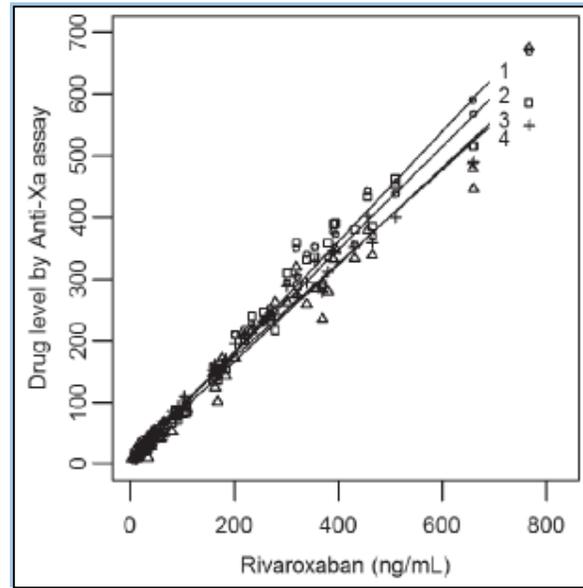
TEST	Dabigatran etexilat (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)	Edoxaban (Lixiana®)
Hemoclot [ng/ml]*	↑	↔	↔	↔
ECT [s]	↑	↔	↔	↔
Anti-Xa [ng/ml]	↔	↑	↑	↑

*alternative Test anderer Hersteller: HemosIL®, Technoclot® DTI

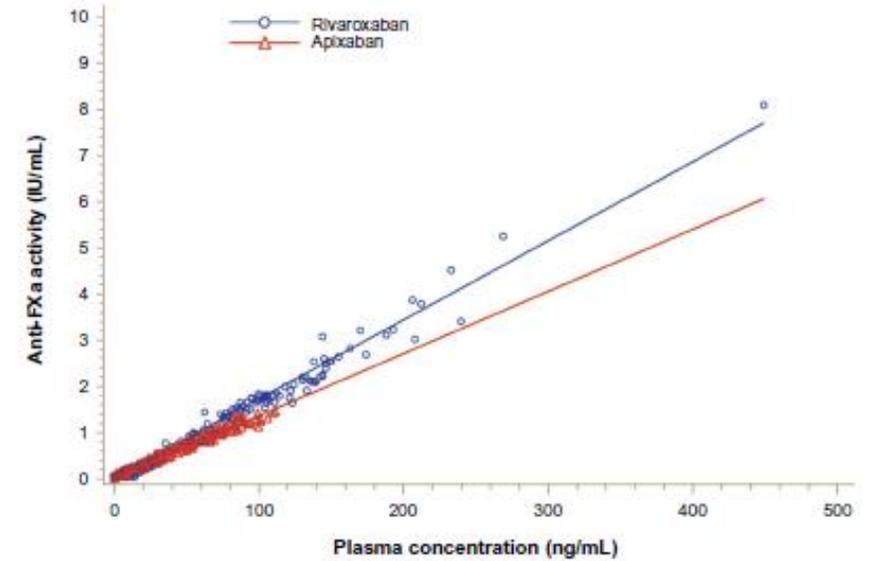
NOAK - Spiegelbestimmungen



Francart et al., Thromb Haemost 2014



Antovic et al., Eur J Clin Pharmacol 2013



Frost et al., Clin Pharmacol 2014

Zuverlässige Spiegelbestimmungen
(Tal- / Spitzen- / Rest-Spiegel)

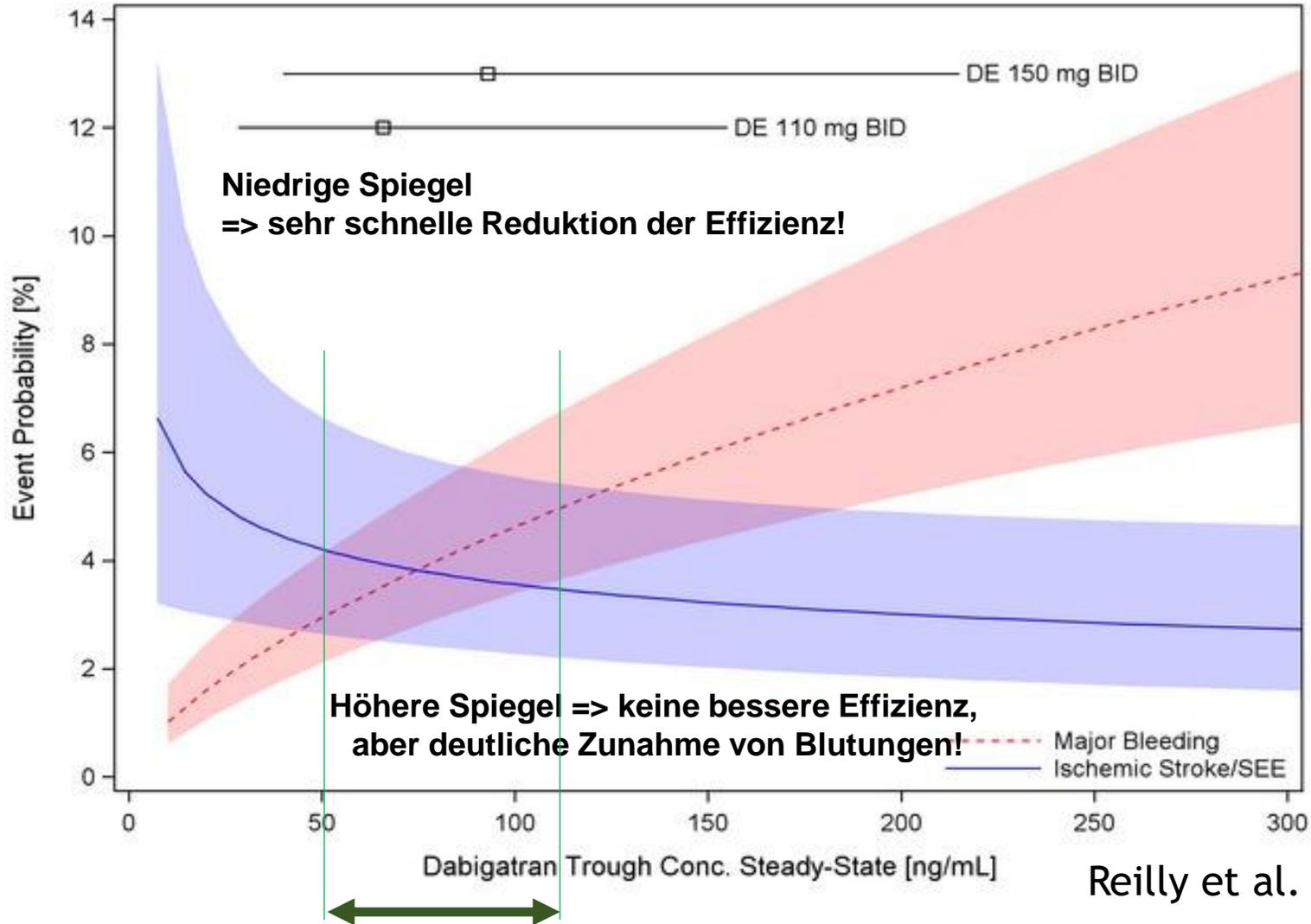
Therapiesteuerung und NOAK-Spiegel schwierig

	Therapeutic level, ng/mL		T _{max} , h	T _{1/2} , h	References
	Peak	Trough			
Dabigatran					
150 mg bid	64–443	31–225	1–3	12–17	[13]
220 mg od	62–447	10–96	1–3	12–17	[13]
Rivaroxaban					
10 mg od	91–195	1–38	2–4	5–9	[14]
20 mg od	160–360	4–96	2–4	5–9	[14]
Apixaban					
2.5 mg bid	36–100	20–94	3–4	6–12	[15]
10 mg bid	122–412	30–412	3–4	6–12	[15]
Edoxaban					
10 mg od	9–58	222–284	1–5	6	[16]
30 mg od	130–174	376–412	1–2	9	[16]
60 mg od	268–336	388–444	1–2	9	[16]

Wo liegt der INR

2 - 3 Bereich ?

Dabigatran (Re-LY)

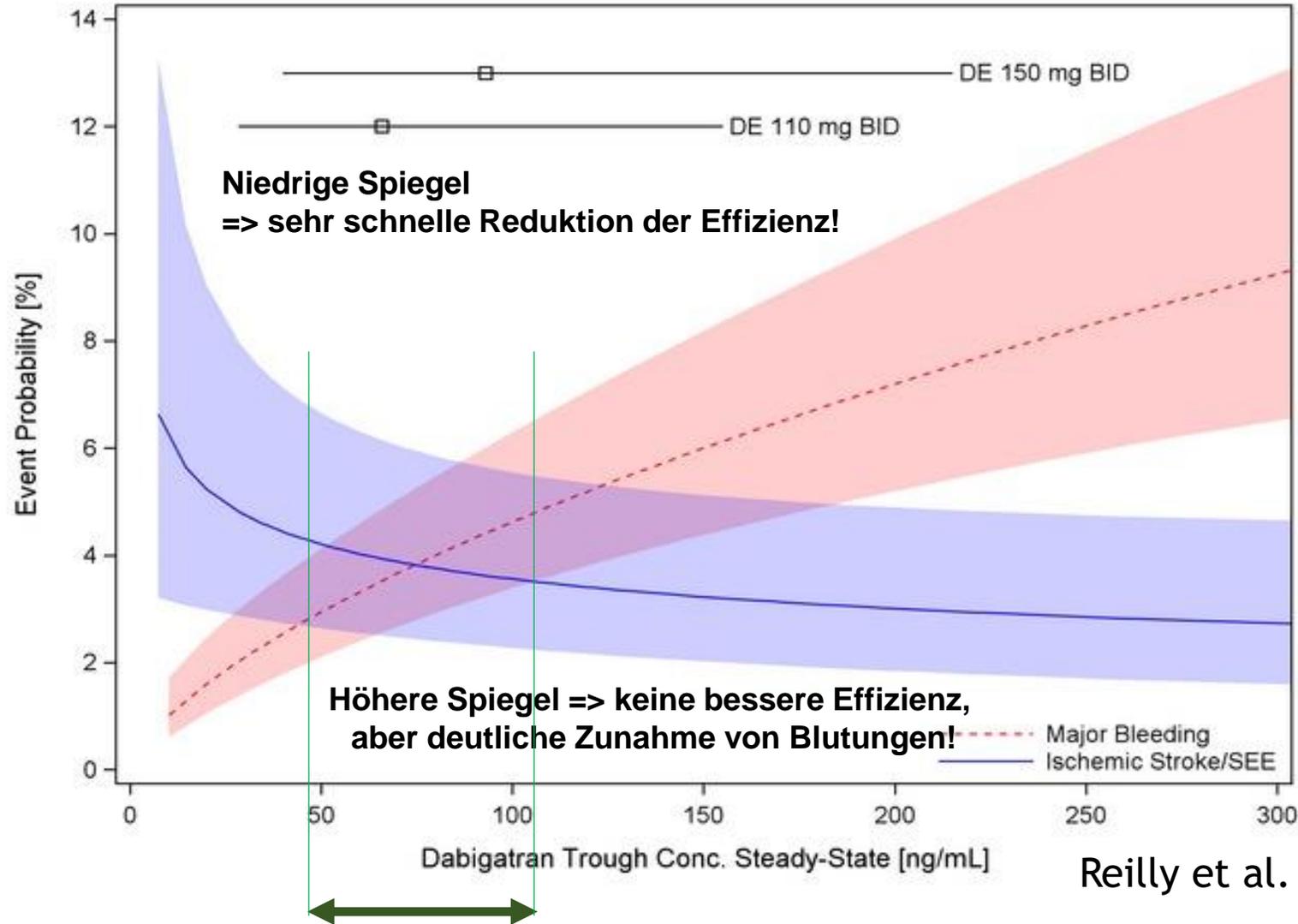


Reilly et al. JACC 2014

“There is no single plasma concentration range that provides optimal benefit-risk for all patients.”

Talspiegel von 50-120 ng/ml optimal?

Dabigatran (Re-LY)



“In some patients who are at the extremes of the concentration range and have 1 or more risk factors such as old age, reduced CrCl, or low body weight, better outcome might be achieved by adjusting the dose”

Reilly et al. JACC 2014

Talspiegel von 50-120 ng/ml optimal?

Therapiesteuerung über NOAK-Spiegel schwierig

Keine Definition klarer Thresholds

(Blutungs- u. Thrombembolierisiko, Antagonisierungsgrenze)

Starke interindividuelle Schwankungen

Starke intraindividuelle Schwankungen (bis 40%)

Keine klare Dosis-Spiegel-Beziehung

(z.B. Gabe von D 110 bzw. D 150 mg führt zu ähnlichen Spiegel)

Auftreten von Komplikationen unter vergleichbaren Konzentrationen

Table 4 Interpretation of coagulation assays in patients treated with different NOACs and range of values at trough (P5–P95) in patients with normal function and the standard dose, as measured in clinical trials

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Plasma peak level	2 h after ingestion	1–4 h after ingestion	1–2 h after ingestion	2–4 h after ingestion
Plasma trough level	12 h after ingestion	12 h after ingestion	24 h after ingestion ³⁶	24 h after ingestion
PT	Cannot be used	Can be prolonged but no known relation with bleeding risk ³⁷	Prolonged but variable and no known relation with bleeding risk ^{36,38} Range at trough: NA	Prolonged but no known relation with bleeding risk Range at trough: 12–26 s with Neoplastin Plus as reagent; local calibration required
INR	Cannot be used	Cannot be used	Cannot be used	Cannot be used
aPTT	Range (P10–P90) at trough D150: 40.3–76.4 s Range (P10–P90) at trough D110: 37.5–60.9 s At trough: > 2 × ULN may be associated with excess bleeding risk ³⁹	Cannot be used	Prolonged but no known relation with bleeding risk ³⁶	Cannot be used
dTT	No data from RE-LY trial on range of values At trough: > 200 ng/mL ≥ 65 s: may be associated with excess bleeding risk ^{39,40}	Cannot be used	Cannot be used ⁴¹	Cannot be used
Anti-FXa chromogenic assays	Not applicable	Quantitative; no data on threshold values for bleeding or thrombosis Range at trough: 1.4–4.8 IU/mL	Quantitative ⁴¹ ; no data on threshold values for bleeding or thrombosis Range at trough: 0.05–3.57 IU/mL ⁴	Quantitative; no data on threshold values for bleeding or thrombosis Range at trough: 6–239 µg/L
ECT	Range (P10–P90) at trough D150: 44.3–103 Range (P10–P90) at trough D110: 40.4–84.6 At trough: ≥ 3 × ULN: excess bleeding risk ³⁹	Not affected ³⁷	Not affected	Not affected
ACT	Rather flat dose response. No investigation on its use. Limited utility	No data. Cannot be used	No data. Cannot be used	Minor effect. Cannot be used

Patient 1

Mann, 70 J. Pat., Vorhofflimmern, GFR 40 ml/min, Rivaroxaban 15 mg (letzte Einnahme sei vor 3 Tagen gewesen). TEP für 8 Uhr am Folgetag geplant

Quick 55 % (Norm > 70 %) aPTT 45 s (Norm 26-38 s)

TEST	Dabigatran etexilat	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban	Edoxaban
Quick [%]	(↓)	↓	↔ - (↓)	↔ - ↓?
aPTT [s]	↑	(↑)	↔ - (↑)	↔ - (↑)?
TZ [s]	↑↑↑	↔	↔	↔

1. Zeitpunkt der letzten Einnahme unglaublich ! OP verschieben

2. Andere Ursachen für Laborkonstellation

Patient 1

Mann, 70 J. Pat., Vorhofflimmern, GFR 35 ml/min, Rivaroxaban 15 mg (letzte Einnahme sei vor 3 Tagen gewesen). TEP für 8 Uhr am Folgetag geplant

Quick 55 %, aPTT 45 s

Quick 51 %, aPTT 48 s, Anti-Xa = 9,97 ng/ml

[Spezifische RIVA-Anti-Xa-Aktivität]

Patient 1 (unklare Gerinnungswerte)

Mann, 70 J. Pat., Vorhofflimmern, GFR 35 ml/min, Rivaroxaban 15 mg (letzte Einnahme sei vor 3 Tagen gewesen). TEP für 8 Uhr am Folgetag geplant

Quick 55 %, aPTT 45 s

Quick 51 %, aPTT 48 s, Anti-Xa = 9,97 ng/ml

[Spezifische RIVA-Anti-Xa-Aktivität]

Faktoreneinzelnanalyse, Anamnese, Sonographie

Hepatopathie

Patient 2

Mann, 72 J. Pat., paroxysm. VHF, Diabetes, KHK mit Z. n. Bypass-OP

Apixaban 2 x 5 mg, ASS 100 (jeden 2ten Tag), Metformin, Arelix ACE, Beloc Zok, Atozet, Pantoprazol, Tramal/Novaminsulfon bei Bedarf.

Heute Leistenhernien-OP (ASS seit 7 d abgesetzt, letzte Apixaban-Einnahme unklar).

Gerinnungstests:

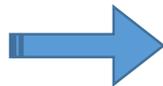
TPZ als Quickwert	>100 %	Norm >70
TPZ als INR	0,89	
aPTT	30,8 s	23,6-34,8
Fibrinogen nach Clauss	371 mg/dl	170-380

Patient 2 (Patientenanamnese)

PFA-200 Coll/EPI	147 s	85-165
PFA-200 Coll/ADP	101 s	71-118
Impedanzaggregometrie (Multiplate)		
ADPtest	912 AU*min	534-1220
ASPItest	958 AU*min	745-1361
TRAPtest	1124 AU*min	941-1563
Eliquis/Apixaban-Spiegel	106,48 ng/ml	

Tabelle 3: Erwartete Apixaban-Spiegel und Anti-Faktor Xa-Aktivität im Steady State

	Apixaban C _{max} (ng/ml)	Apixaban C _{min} (ng/ml)	Apixaban maximale Anti- FXa-Aktivität (IE/ml)	Apixaban minimale Anti- FXa-Aktivität (IE/ml)
Median [5/95 Perzentile]				
Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien: NVAf				
2,5 mg zweimal täglich*	123 [69; 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg zweimal täglich	171 [91; 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
Behandlung von TVT, Behandlung von LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (VTEt)				
2,5 mg zweimal täglich	67 [30; 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg zweimal täglich	132 [59; 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg zweimal täglich	251 [111; 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]



Patient 3

Frau, 87 J, Parese rechtes Bein, Vorhofflimmern, beginnende Demenz,
vor 10 Wochen Umstellung von Marcumar auf Dabigatran 2 x 110 mg

Hb 9,5 g/dl, Leukos 18.350/ μ l, Thrombos 356.000/ μ l

Quick < 5%, aPTT > 250 s

TEST	Dabigatran etexilat
Quick [%]	(↓)
aPTT [s]	↑
TZ [s]	↑↑↑

Patient 3

Frau, 87 J, Parese rechtes Bein, Vorhofflimmern, beginnende Demenz,
vor 10 Wochen Umstellung von Marcumar auf Dabigatran 2 x 110 mg

Hb 9,5 g/dl, Leukos 18.350/ μ l, Thrombos 356.000/ μ l

Quick < 5%, aPTT > 250 s

TEST	Dabigatran etexilat
Quick [%]	(↓)
aPTT [s]	↑
TZ [s]	↑↑↑

Dabigatran-Überdosierung ?

Patient 3

Frau, 87 J, Parese rechtes Bein, Vorhofflimmern, beginnende Demenz,
vor 10 Wochen Umstellung von Marcumar auf Dabigatran 2 x 110 mg

Hb 9,5 g/dl, Leukos 18.350/ μ l, Thrombos 356.000/ μ l

Quick < 5%, aPTT > 250 s

TEST	Dabigatran etexilat
Quick [%]	(↓)
aPTT [s]	↑
TZ [s]	↑↑↑

Dabigatran-Überdosierung?

Dabigatran-Spiegel 100 ng/ml

Patient 3 (Patientenanamnese)

F II 2%, F VII 2%, F IX 6%, F X 1% / / F V 76%, F VIII 308%, F XI 74%

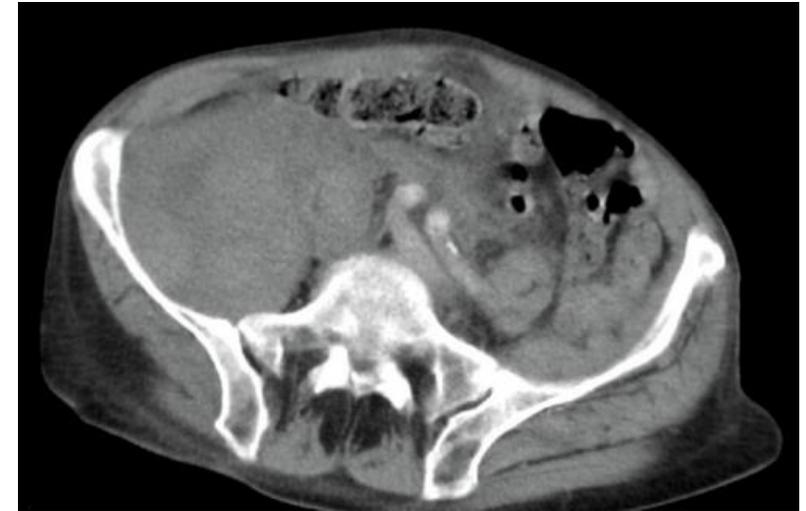
Patient hat Marcumar weiter eingenommen

Quick 24%, INR 3.1, aPTT 55 s

Hb 6,7 g/dl, Leukos 22.070/ μ l, PLT 285.000

Symptomatik im Bein persistierend

CT: Psoasblutung => PPSB 3.500 IE, 4 EK,
Konaktion weiter!



Patient 4

Mann, 48 J., akute Hemiparese links, armbetonter Hemihypästhesie links, fazialer Parese links und Dysarthrie

KHK mit Z.n. PTCA RIVA und Stent RCX (Bare-Metal-Stent) vor 2 Jahren

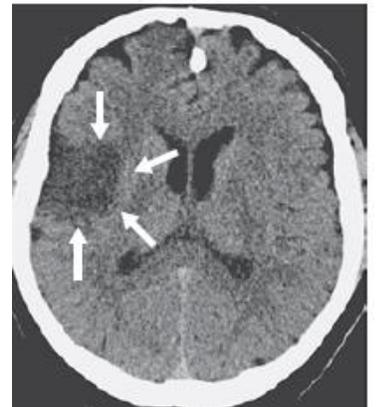
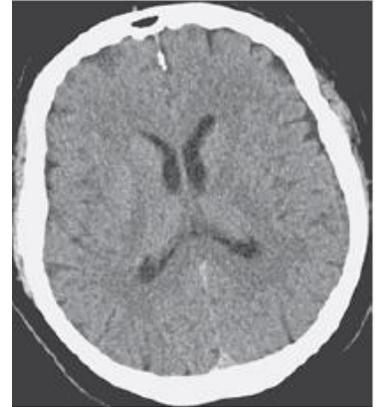
HOCM mit Z. n. Septumablation vor 2 Jahren

COPD, Obstruktives Schlafapnoesyndrom mit CPAP-Therapie

Paroxysmales Vorhofflimmern

Bis vor 4 Wochen Marcumar, dann Rivaroxaban bis vor 2 Tagen

Aktuell Plavix (Clopidogrel)

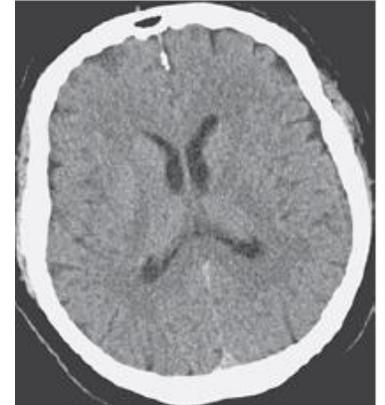


Patient 4

Beginn i.v.-Lyse Therapie für wenige Minuten, dann sagt Patient er nehme doch Pradaxa, eben irgendwas mit „P“

Ehefrau bestätigt letzte Einnahme am Morgen

Bestimmung	Wert	Einheit	Referenz
Thromboplastinzeit als Quickwert	81	%	> 70
Thromboplastinzeit als INR	1.13		
aPTT	34.3	s	26 - 38
Thrombinzeit	12.6	s	8 - 13
Pradaxa® (Dabigatran)	0.00	ng/ml	



Intravenöse Thrombolysetherapie mit 81 mg rtPA im 1:40 h Zeitfenster

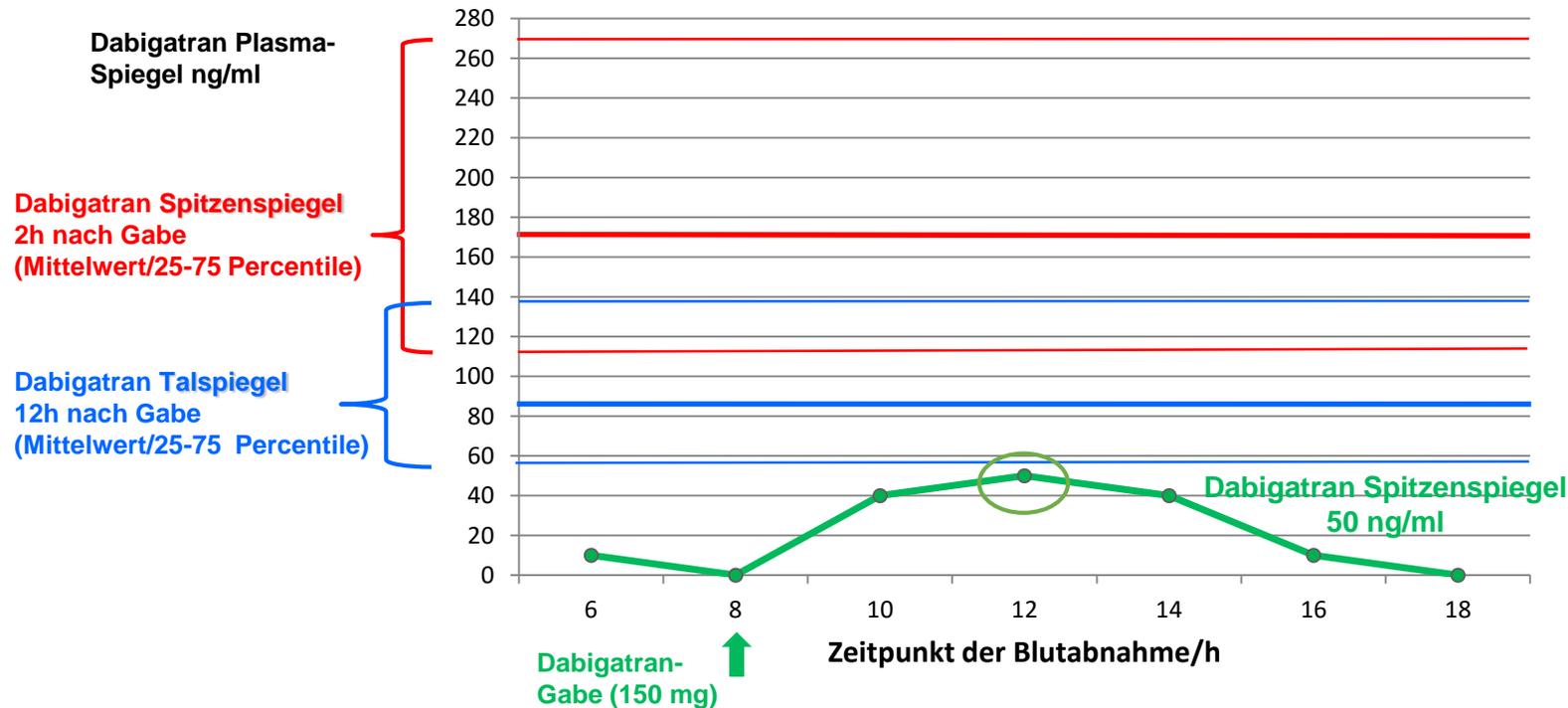
Patient 4

Patient gibt an, Pradaxa® 150 mg 1-0-1 regelmäßig genommen zu haben

Pradaxa® (Dabigatran)

0.00

ng/ml



Breuer et al. NEJM 2013

Patient 4 („Risikopatient“)

1. Adipositas (BMI 44,7 kg/m²)

a. Verteilungsvolumen erhöht

b. GFR gesteigert (Adipositas assoziiert)

Kr.-Cl.: 163 ml/min (Ref.: 76-120 ml/min.)

2. Einnahme PPI (40 mg Pantoprazol/die)

12,5-14,6 (- 30)%ige Reduktion Bioverfügbarkeit

Patient 5

Mann, 84 Jahre, Hemiparese Vigilanzstörung und globale Aphasie seit 5 Stunden

Rivaroxaban 20 mg (letzte Einnahme vor 9 Stunden)

MRT: disseminierte Infarkte beidseits links > rechts

Quick 74%, INR 1.19, aPTT 37.4 s

Lyse ?

Patient 5 (Lyse unter NOAK)

Mann, 84 Jahre, Hemiparese Vigilanzstörung und globale Aphasie seit 5 Stunden

Rivaroxaban 20 mg (letzte Einnahme vor 9 Stunden)

MRT: disseminierte Infarkte beidseits links > rechts

Quick 74%, INR 1.19, aPTT 37.4 s

Lyse ?

Rivaroxaban-Spiegel: 284 ng/ml

(durchschnittlicher Spitzenspiegel 204 ng/ml in den großen Studien)

Lyse unter NOAK (immer off-label)

Riva/Api-Spiegel	Empfehlung
<(30)-50 ng/ml	Lyse möglich
50-100 ng/ml	lokal/interventionell i.v. nur in Ausnahme
>100 ng/ml	Keine Lyse

Dabigatran-Spiegel	Thrombinzeit (TZ)	Empfehlung
<50 ng/ml	<13 s (normal)	Lyse möglich
50-100 ng/ml	13-30 s (-2x normal)	lokal/interventionell i.v. nur in Ausnahme
>100 ng/ml	>30s (>2x normal)	Keine Lyse

Monitoring bei NOAKs ?

1. Globaltests helfen (fast) nichts.

Ausnahme: Ausschluß eines Dabigatran-Effekts bei normaler TZ

TEST	Dabigatran etexilat (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)	Edoxaban (Lixiana®)
Quick [%]	(↓)	↓	↔ - (↓)	↔ - ↓?
aPTT [s]	↑	(↑)	↔ - (↑)	↔ - (↑)?
TZ [s]	↑↑↑	↔	↔	↔

Monitoring bei NOAKs ?

1. Globaltests helfen (fast) nicht.
Ausnahme: Ausschluß eines Dabigatran-Effekts bei normaler TZ
2. Spiegelbestimmungen sind zuverlässig
Ausschluß einer NOAK-Wirkung

Monitoring bei NOAKs ?

1. Globaltests helfen (fast) nicht.
Ausnahme: Ausschluß eines Dabigatran-Effekts bei normaler TZ
2. Spiegelbestimmungen sind zuverlässig
Ausschluß einer NOAK-Wirkung
3. Therapiesteuerung über Spiegelbestimmungen nur sehr eingeschränkt
Keine klaren Thresholds
Starke inter-/intra-individuelle Schwankungen
Keine klare Dosis-Spiegel-Wirkungs-Nebenwirkungs-Beziehung

Brauchen wir ein Monitoring der NOAKs ?

Nein. Bei korrektem Einsatz kein Monitoring in der Routine

Ausschluß NOAK-Wirkung

Fragwürdige Patientenanamnese / Einnahmetreue

Unklare Gerinnungswerte

Thrombembolien / Blutungen unter NOAK

„Risikopatienten“ (z. B. Adipositas per magna):

> Initialer Labor-Einmal-Check <