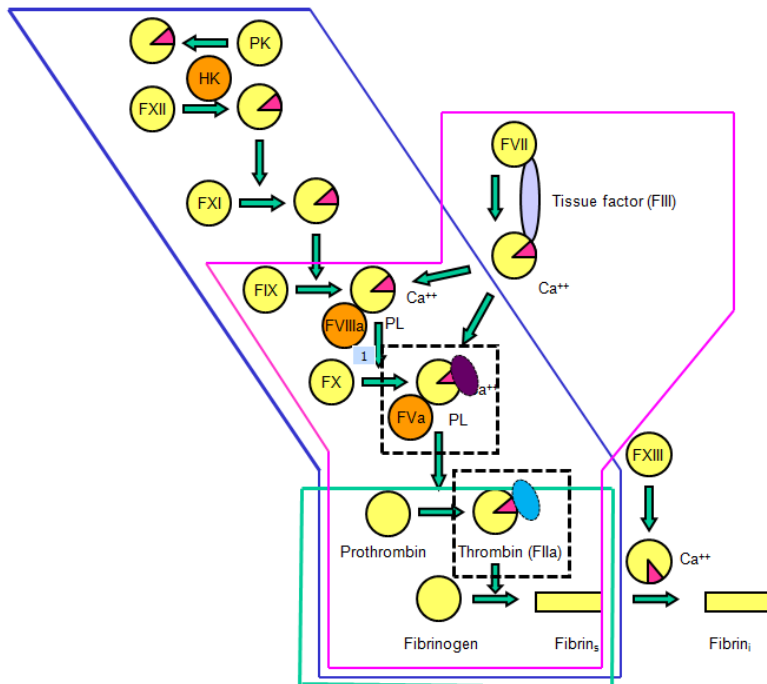


# Quick weg?

„Monitoring“ bei alten und neuen Antikoagulantien



Interdisziplinäres Zürcher Symposium

Zürich 17.11.2011

PD Dr Lars M. Asmis

Unilabs Gerinnungslabor Zürich

Zentrum für perioperative  
Thrombose & Hämostase (ZPTH)

# Quick weg

## „Monitoring“ bei alten und neuen Antikoagulantien

---

### Conflict of Interest Statement (COI)

- ◆ In den letzten 5 Jahren habe ich von folgenden Firmen Redner- oder Advisory Board Honorare und/oder Forschungsgelder (unrestricted grants) erhalten: Axon Lab, Bayer, Boehringer Ingelheim, CSL Behring, Dade Behring, Glaxo Smith Kline, Pfizer, Sanofi Aventis
- ◆ Der COI ist über die 3 Hersteller/Vertiebsfirmen der 3 diskutierten Produkte ähnlich verteilt
- ◆ Die Wahl des Inhalts dieses Vortrags war frei

# Quick weg?

## „Monitoring“ bei alten und neuen Antikoagulantien

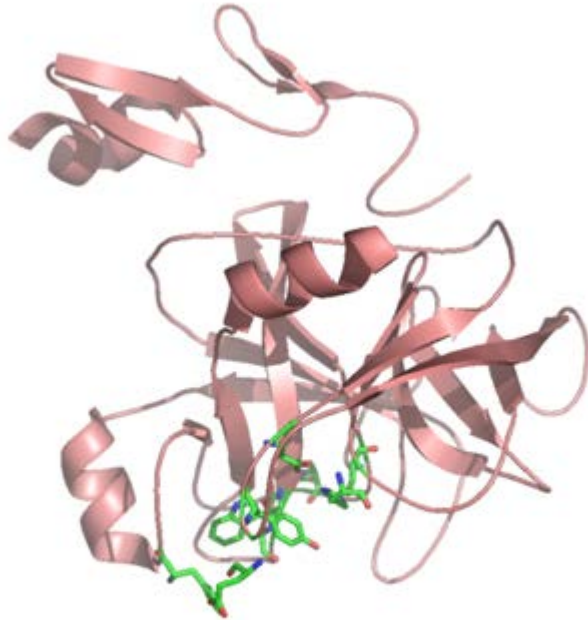
---

### Überblick

- ◆ Einführung
- ◆ Einfluss alter und neuer AK auf den Quick
- ◆ Was ist Monitoring ?
- ◆ Wie quantifizieren?
- ◆ Schlussfolgerungen
- ◆ Diskussion

# Neue Antikoagulantien

## Wirkungsmechanismen



Ribbon diagram of factor Xa with active site residues shown in green.

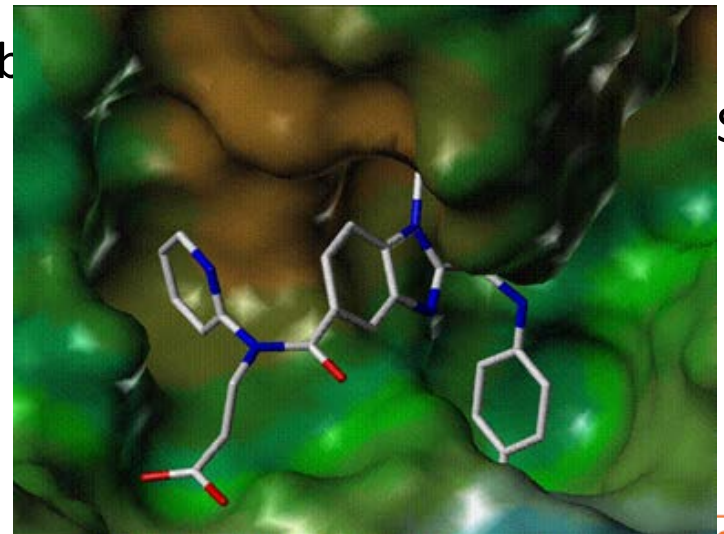
get

Effektor

frei & clot gebunden

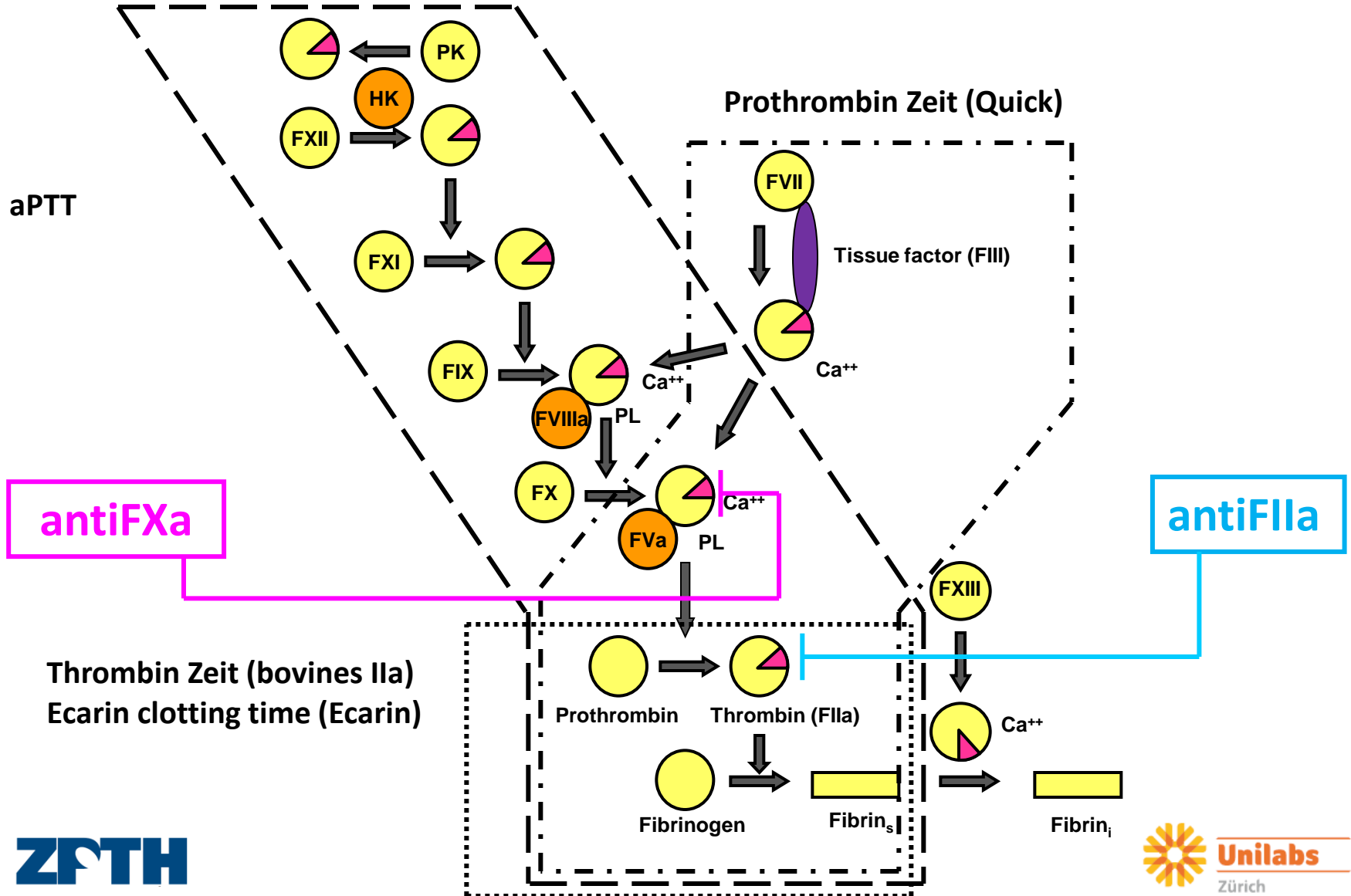
te  
te

t  
nb  
+



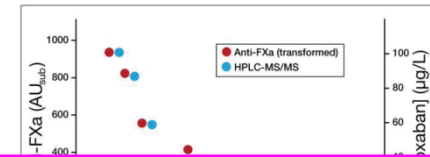
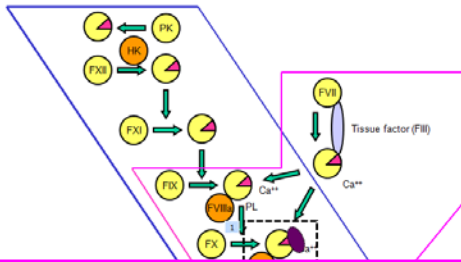
# Wasserfall Modell der Gerinnung

Quick, aPTT, TT...

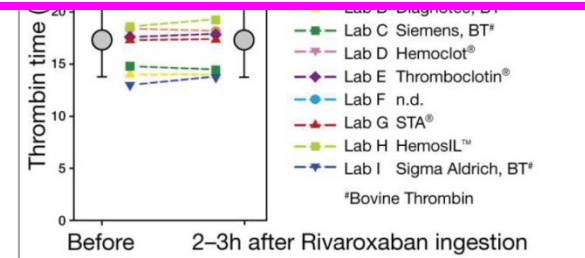
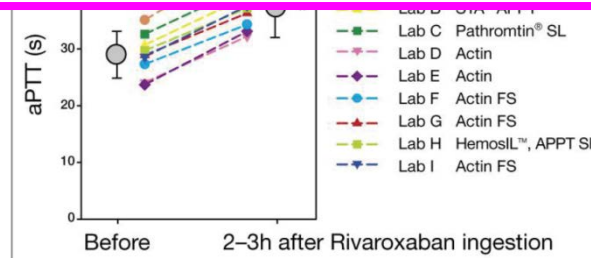
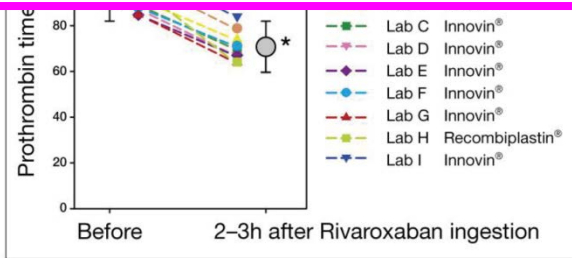


# Rivamos Arbeitsgruppe

## Einfluss von Rivaroxaban auf auf Quick, aPTT, TT...



1. Quick und aPTT werden durch Rivaroxaban beeinflusst, ABER dieser Effekt ist nicht geeignet (zu klein), um ein Monitoring daraus abzuleiten
2. Der Einfluss von direkten AK ist zeitabhängig ( $C_{max}$ ).
3. Der Einfluss ist Reagenzien / Test abhängig.



# Monitoring oraler Antikoagulantien

## Definition

---

### Therapeutic drug monitoring (TDM)

- ◆ syn. laboratory monitoring

- ◆ Definition:

**Individualisation einer Dosierung** zwecks Erreichen eines Plasmaspiegels, einer Zielkonzentration oder eines therapeutischen Bereichs (zB INR)

- ◆ 3 Faktoren der Variabilität zwischen Patienten

**pharmakokinetische Variabilität** (Dosis +Plasma Konzentration)

**pharmakodynamische Variabilität** (Medi Konzentration am Rezeptor bzw Antwort in der Zielzelle)

Therapie Adhärenz

◆ **INR Monitoring**, misst alle 3 dieser Faktoren



# Monitoring oraler Antikoagulantien

## Gründe

### Wieso monitorieren?

- ◆ sicherstellen einer adäquate « response »:  
bei Medi mit **pharmakokinetischer Variabilität**  
(Fehlen einer fixen Dosis-Wirkungs Beziehung)
- ◆ vorbeugen von Komplikationen:  
bei Medi mit engem **therapeutischen Fenster**
- ◆ um „ **treatment adherence** “ zu evaluieren

Anti FXa    New Anti FXa    Anti VKA

	+	-	-	-	+
	+	-	(+)	+	(Crea)
	-	?	(+)	?	(+)

Für direkte AK ist „**Monitoring**“ ein falscher/schlechter Begriff,  
da es nicht um eine Individualisierung der Dosis geht

☛ „**Quantifizierung**“

# Neue (direkte) Antikoagulantien

## Eigenschaften

**Tab. 1:** Pharmakologische Charakteristika von drei neuen Antikoagulantien.

Wirkstoff	Mechanismus	Tmax / t <sub>1/2</sub> (h)	Bioverfügbarkeit	Zytochrom-P450-Induk/Inhib/Subst	P-Glykoprotein-Substrat	Ausscheidung
Dabigatran	Direkter anti-FIIa-«Prodrug»	1.2–3 / 7–17 <sup>1</sup>	6.5%	–/–/–	+	80% renal 20% biliär
Rivaroxaban	Direkter anti-FXa-«Active drug»	0.5–4h / 5–13 <sup>2</sup>	80%	–/–/+ (3A4, 2J2)	+	66% renal <sup>3</sup> 33% biliär
Apixaban	Direkter anti-FXa-«Active drug»	0.5–3.0 / 8–15	66%	–/–/+ (3A4, 1A2)	+	25% renal 75% biliär

<sup>1</sup> t<sub>1/2</sub>: 7 h für Einzeldosen, 17 h nach multiplen Dosen

<sup>2</sup> 5 h für junge Probanden, 13 h für ältere Patienten

<sup>3</sup> 66% = 33% unveränderte +33% inaktive Metabolite

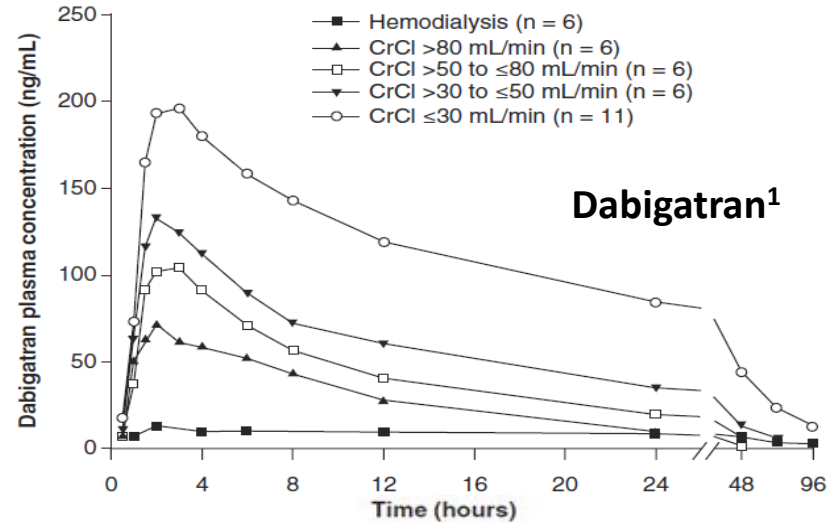
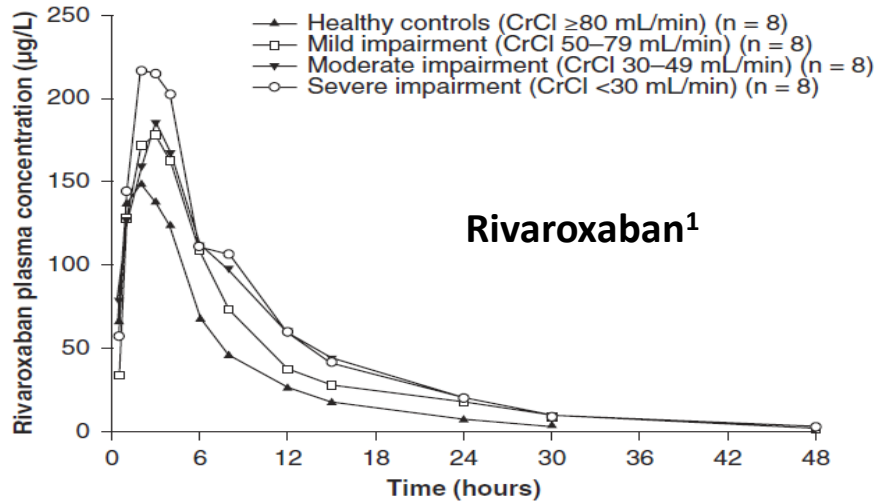
Induk: Induktor; Inhib: inhibitor; Subst: Substrat

Bemerkung: für Substrate des Cytochrom-P450-Systems wurden einige, aber nicht alle, am Metabolismus beteiligten Isoenzyme aufgeführt.

**Tab. 2:** Indikationen und Dosierungen zu drei neuen Antikoagulantien.

Wirkstoff	Prophylaxe: VTE <sup>1</sup>	Therapie: VTE <sup>3</sup>	Therapie: Vorhofflimmern
Dabigatran	75 mg: 2–0–0 <sup>2</sup> 110 mg: 2–0–0 <sup>2</sup>	150 mg: 1–0–1	110 mg: 1–0–1 150 mg: 1–0–1
Rivaroxaban	10 mg: 1–0–0	20 mg 1–0–0 <sup>4</sup>	(20 mg: 1–0–0)
Apixaban	2.5 mg: 1–0–1	Keine Ph-III-Daten	5 mg: 1–0–1

# Pharmacology of novel anticoagulants



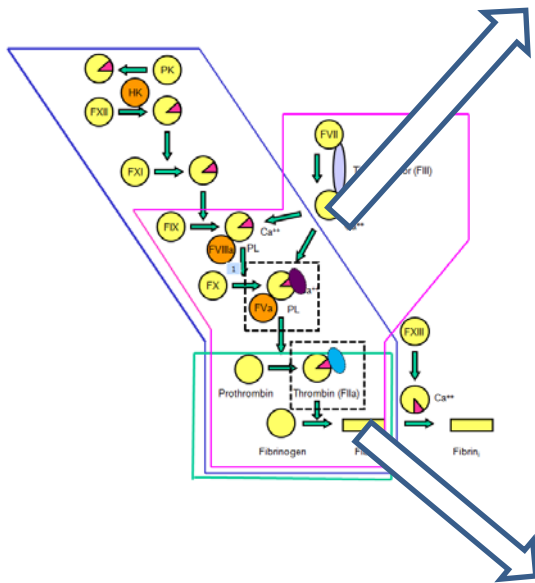
antiFXa	up to 8h	16h	24h	>24h
Quick – ISI 1.0	+	((+))	No	no
Quick – ISI 1.8	++	(+)	No	no
aPTT	+	((+))	no	no
TT / ECT	no	no	no	no
Fibrinogen	no	no	no	no
FXIII	no	no	no	no
antiFXa activity	+++	+	no	no
antiFIIa activity	no	no	no	no

antiFIIa	up to 8h	16h	24h	>24h
Quick – ISI 1.0	+	((+))	no	no
Quick – ISI 1.8	++	(+)	no	no
aPTT	++	+	no	no
TT / ECT	+++	++	no	no
Fibrinogen	no	no	no	no
FXIII	no	no	no	no
antiFXa activity	no	no	no	no
antiFIIa activity	+++	+	no	no

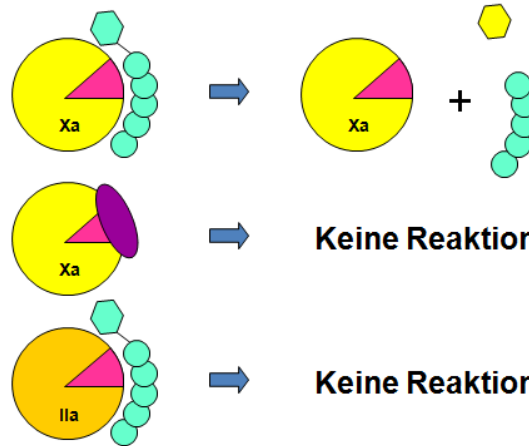
**Cave: Apixaban 1 – 0 – 1 !**

# Anti FXa und Anti FIIa Tests

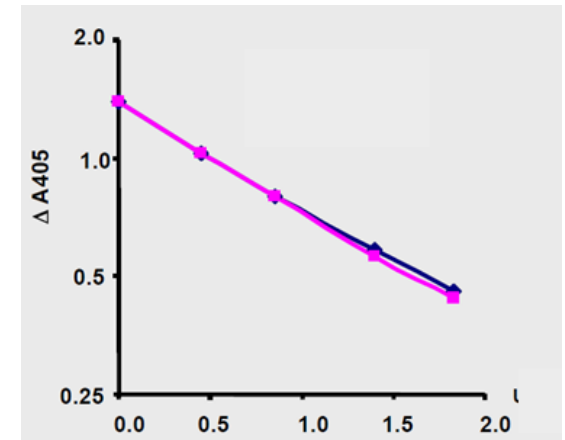
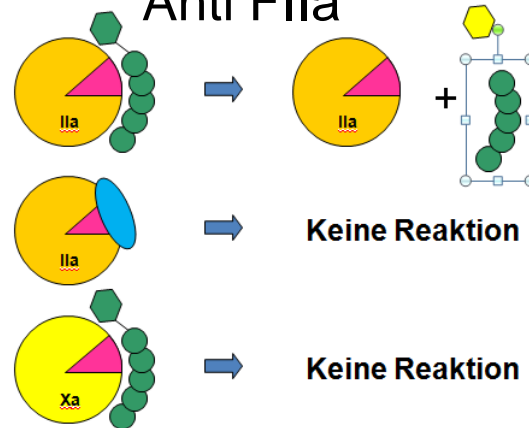
## Mittels FXa- und FIIa spezifischer chromogener Substrate



### Anti FXa



### Anti FIIa



# Unilabs Gerinnungslabor Zürich

## Schlussfolgerungen:

Quick weg?

- ◆ Kein „Monitoring“ (Intensität der Antikoagulation) **notwendig** bei Patienten, die vergleichbar mit denen in der Studienpopulationen sind



- ◆ **Danke für Ihre Aufmerksamkeit!** (✓)

mit Niereninsuffizienz (Dabigatran!)  
in Notfallsituationen (Operation, Intoxikation)

- ◆ Sicherstellen der Therapieadhärenz kommt eine eminente Bedeutung zu

