

26. Intensivkurs für Klinische Hämostaseologie

Hamburg, 14.-18.11.2022

Antikoagulanzen im Überblick

Univ.-Prof. Dr. Susanne Alban

Direktorin des Pharmazeutischen Instituts
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

salban@pharmazie.uni.kiel.de



Potenzielle Interessenkonflikte

Pharmazeutisches Institut

CAU

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Mathematisch-
Naturwissenschaftliche Fakultät

In den letzten fünf Jahren habe ich von folgenden Pharmafirmen Zuwendungen in Form von Reisekostenerstattungen und Honoraren für Vorträge und wissenschaftliche Beratungen erhalten:

Aspen Europe, Bayer Vital, Boehringer Ingelheim Pharma,
Bristol-Myers Squibb, Daicchi Sankyo Deutschland,
Leo Pharma, Sanofi-Aventis Deutschland



Antikoagulanzen im Überblick

Pharmazeutisches Institut

C A U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

- Übersicht, Einteilung, Stellenwert
- Heparine (UFH, NMH)
- Fondaparinux
- Vitamin-K-Antagonisten (VKA)
- Direkte orale Antikoagulanzen (DOAK)
- Aspekte der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS)
- Status quo: Antikoagulanzen
- „Pipeline“: Faktor XI(a)-Inhibitoren



Antikoagulanzen und Anwendungsbereiche

Pharmazeutisches Institut

C A U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

Kurz-/mittelfristige Antikoagulation → UFH / <u>Nieder</u> Molek. <u>H</u> eparine / Fondaparinux		Langzeitantikoagulation → Vitamin K-Antagonisten	
Primärprophylaxe		Primärprophylaxe	
<ul style="list-style-type: none"> • Peri-/postoperativ (<u>H</u>üft-/<u>K</u>nie-TEP) • Innere Medizin • Extrakorporale Zirkulation • Intensivmedizin 	• • •	<ul style="list-style-type: none"> • <u>V</u>orhofflimmern • Herzklappenersatz • Thrombophilie • Spezielle Indikationen (z.B. APS*) 	• • • •
Akuttherapie		Sekundärprophylaxe	
<ul style="list-style-type: none"> • VTE (+ Rezidivprophylaxe bei CAT*) • Akutes Koronarsyndrom 	• • • z.T. • • •	<ul style="list-style-type: none"> • <u>N</u>ach VTE • <u>N</u>ach TIA/Schlaganfall • (Nach Akutem Koronarsyndrom) 	• • • • • • • • • • •
„Bridging“			

Antikoagulation bei Heparin-induzierter Thrombozytopenie:
Danaparoid (Orgaran®), Argatroban (Argatra®)

* CAT: cancer-associated thrombosis;
APS: Antiphospholipid-Syndrom

Antikoagulanzen und Anwendungsbereiche

Pharmazeutisches Institut

C A U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

Kurz-/mittelfristige Antikoagulation → UFH / <u>Nieder</u> Molek. Heparine / Fondaparinux		Langzeitantikoagulation → Vitamin K-Antagonisten	
Primärprophylaxe		Primärprophylaxe	
<ul style="list-style-type: none"> • Peri-/postoperativ (Hüft-/Knie-TEP) • Innere Medizin • Extrakorporale Zirkulation • Intensivmedizin 	• • •	<ul style="list-style-type: none"> • Vorhofflimmern • Herzklappenersatz • Thrombophilie • Spezielle Indikationen (z.B. APS*) 	• • • •
Akuttherapie		Sekundärprophylaxe	
<ul style="list-style-type: none"> • VTE (+ Rezidivprophylaxe bei CAT*) • Akutes Koronarsyndrom 	• • z.T. • • •	<ul style="list-style-type: none"> • Nach VTE • Nach TIA/Schlaganfall • (Nach Akutem Koronarsyndrom) 	• • • • • • • • • • •
„Bridging“			

Pradaxa
DTI Dabigatranetexilat

Xarelto
DXI Rivaroxaban
Plus KHK, PAVK (seit 08.2018)

ELIQUIS
DXI Apixaban

Lixiana
DXI Edoxaban

CAT: cancer-associated thrombosis;
APS: Antiphospholipid-Syndrom

Entwicklung des Antikoagulanzen-Marktes

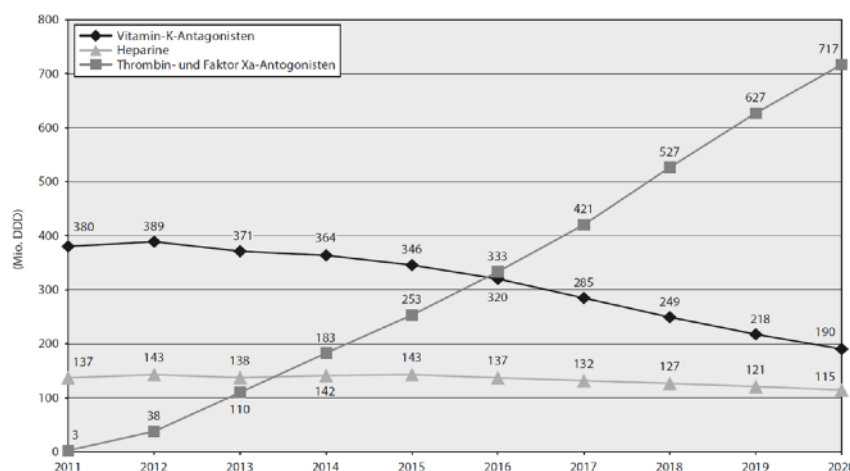
Pharmazeutisches Institut

C A U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

Verordnung von 1022,0 Mio DDD zu Lasten der GKV im Jahr 2020

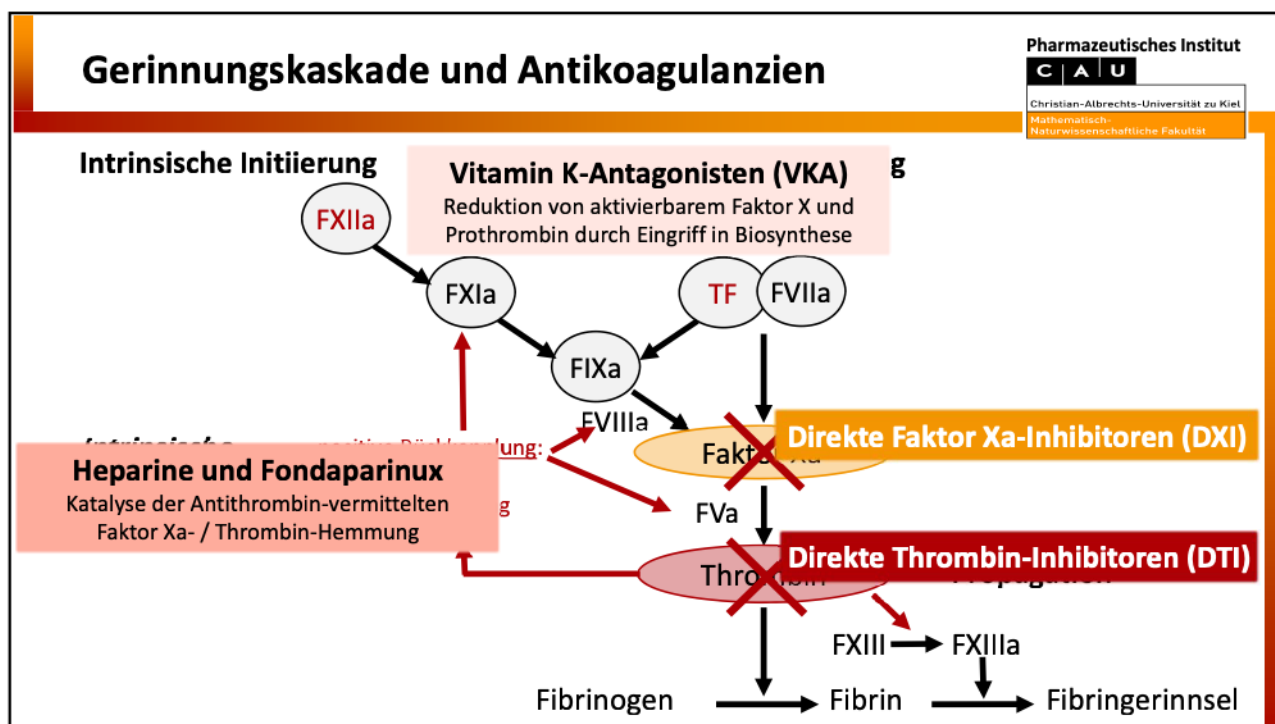
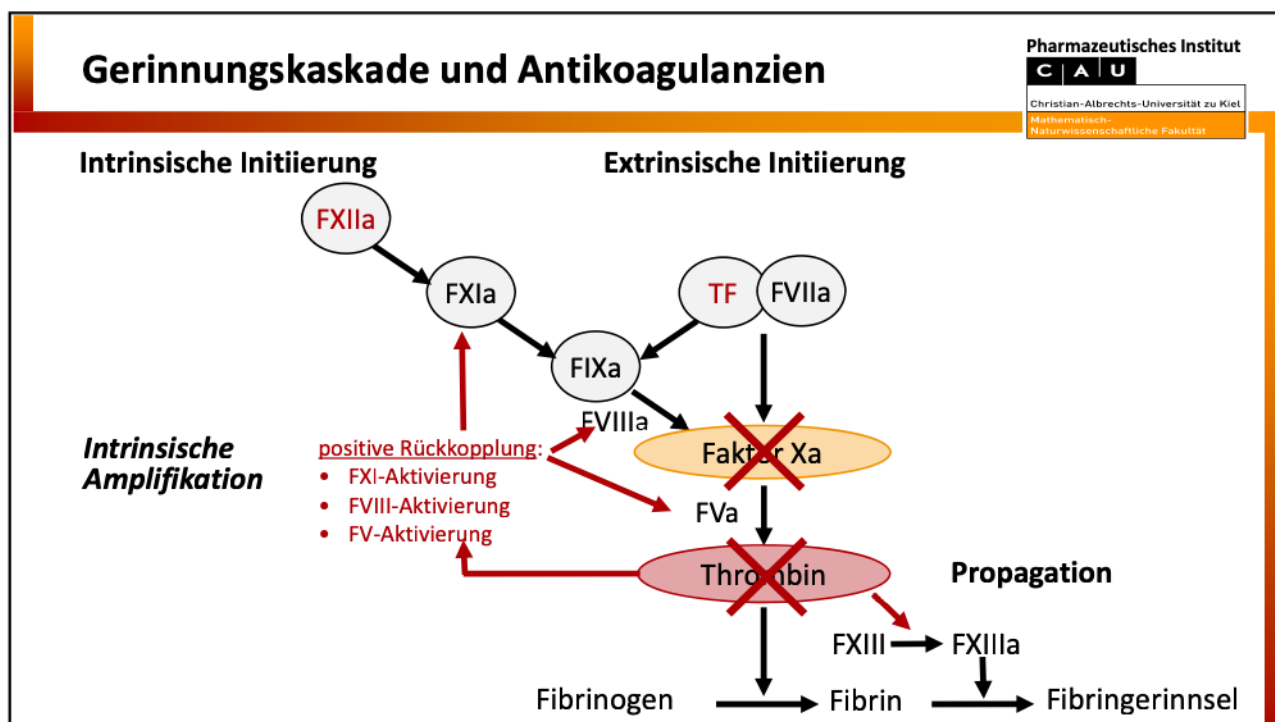


DOAK

VKA

Heparine, Fondaparinux

Arzneiverordnungsreport 2021



Parenterale Antikoagulanzen

Pharmazeutisches Institut

C | A | U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-
Naturwissenschaftliche Fakultät

Heparine

- **A**ltbewährt
- **A**ktuell
- **A**ndersartig
- **A**nspruchsvoll

Fondaparinux

- Erste Alternative zu den Heparinen
- Erster selektiver Faktor Xa-Inhibitor
- Erstes synthetisches Glyko-Arzneimittel

Indikationen der NMH und Fondaparinux (Dtl. 2022)

Pharmazeutisches Institut

C | A | U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-
Naturwissenschaftliche Fakultät

plus 5 Enoxaparin-Biosimilars: Inhixa, Enoxaparin
Becat*, Crusia*, Hepaxane*, Enoxaparin Ledraxen*

	Certoparin <i>mono.embolox</i>	Dalteparin <i>Fragmin</i>	Enoxaparin* <i>CLEXANE</i>	Nadroparin <i>Fraxiparin / Fraxodi</i>	Tinzaparin <i>innohep</i>	Fondaparinux <i>arixtra</i>
VTE-Prophylaxe						
- Chirurgie, mittleres Risiko						
- Chirurgie, hohes Risiko						
- Internistische Patienten	v.a. Schlaganfall					
EKZ / Hämodialyse						
VTE-Therapie						
- TVT-Akuttherapie						
- LE-Akuttherapie					Studie	Studie
- CAT-Rezidivprophylaxe						
IA / NSTEMI / STEMI						
Thrombophlebitis (OVT)						

CAT: cancer-associated thrombosis / IA: instabile Angina pectoris / NSTEMI: Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung / STEMI: MI mit ST-Strecken-Hebung

Fachinformationen, Stand Oktober 2022

Heparine – spezielle „Biologicals“

Pharmazeutisches Institut

C A U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-

Naturwissenschaftliche Fakultät



GRUNDSATZ: „The process defines the product“

API = active pharmaceutical ingredient → Wirkstoff für UFH-Präparate und Ausgangsstoff für NMH-Herstellung

Heparine – spezielle „Biologicals“ → „Andersartig“

Pharmazeutisches Institut

C A U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-

Naturwissenschaftliche Fakultät

- Keine Xenobiotika,
biogene (körpereigene) Substanzen
- Keine CYP450- und pGP-Abhängigkeit
→ Keine pharmakokinetischen Interaktionen
- Keine toxischen Effekte
→ Mittel der Wahl in Schwangerschaft / Stillzeit
- Parenterale Applikation
→ Sichere Bioverfügbarkeit
- Multivalente Biomodulatoren
→ Beitrag zur therapeutischen Wirksamkeit
- Keine Pharmakokinetik bestimmbar
→ anti-Faktor Xa (aXa)-Aktivität als Surrogatparameter für „Pseudokinetik“

UFH und NMH – Hauptwirkmechanismus

Pharmazeutisches Institut

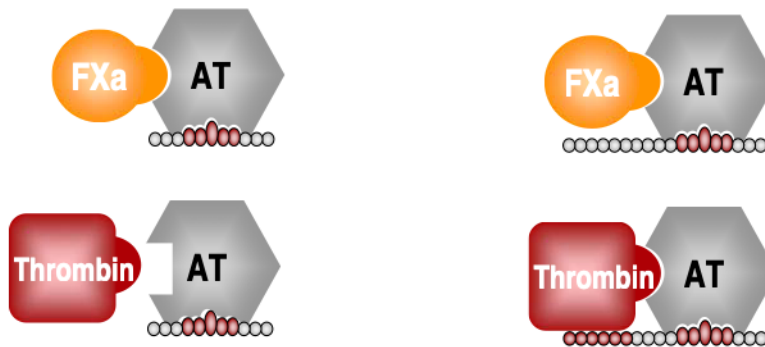
C A U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-

Naturwissenschaftliche Fakultät

„Bremskraftverstärker“ von Antithrombin



→ 5-17 Monosaccharide / M_r 1700-5400 Da → > 17 Monosaccharide / M_r > 5400 Da

→ nur anti-Faktor Xa (aXa)-Aktivität

→ aXa und anti-Thrombin (alla)-Aktivität

UFH = Unfraktioniertes Heparin / NMH = Niedermolekulare Heparine

UFH und NMH

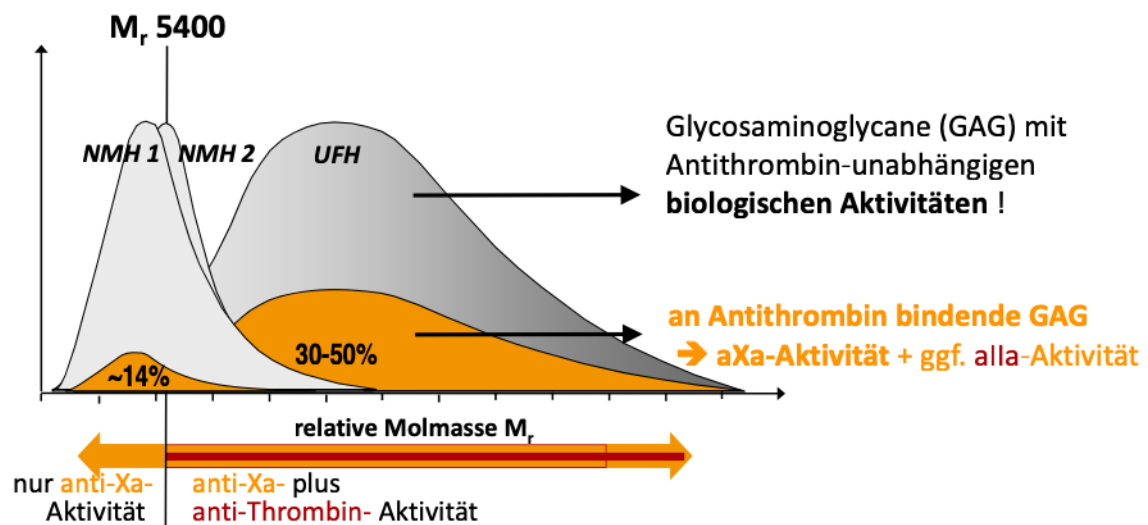
Pharmazeutisches Institut

C A U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-

Naturwissenschaftliche Fakultät



UFH = Unfraktioniertes Heparin / NMH = Niedermolekulare Heparine

UFH versus NMH

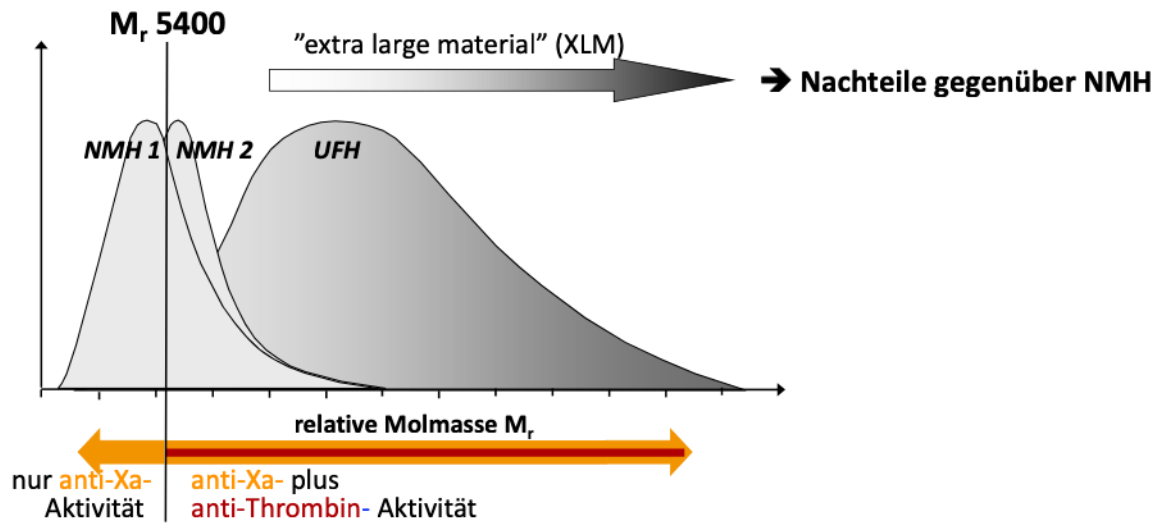
Pharmazeutisches Institut

C A U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-

Naturwissenschaftliche Fakultät



Jedes NMH ist ein distinkter Arzneistoff

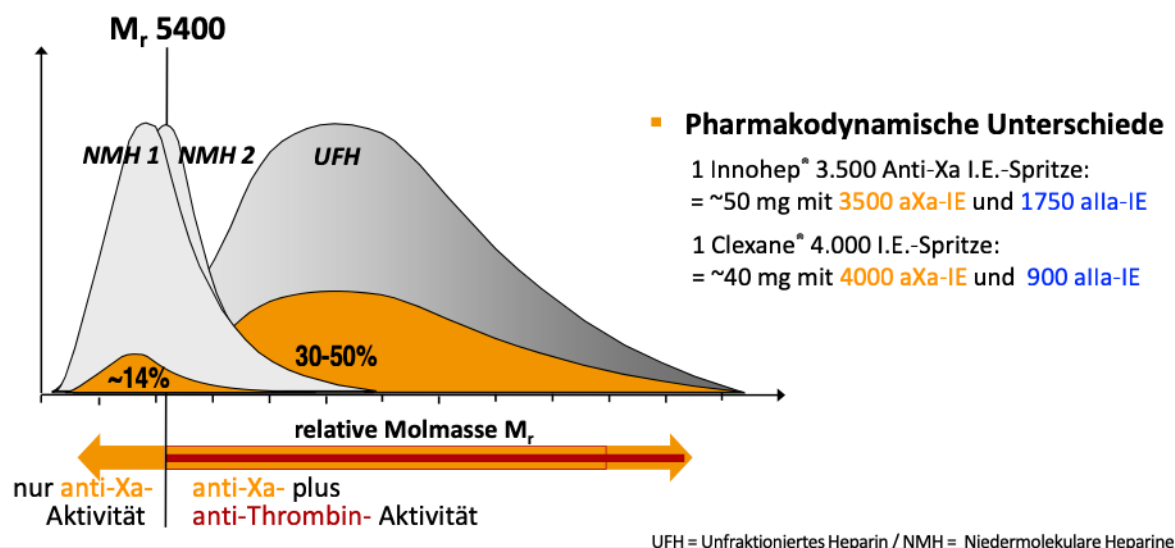
Pharmazeutisches Institut

C A U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-

Naturwissenschaftliche Fakultät



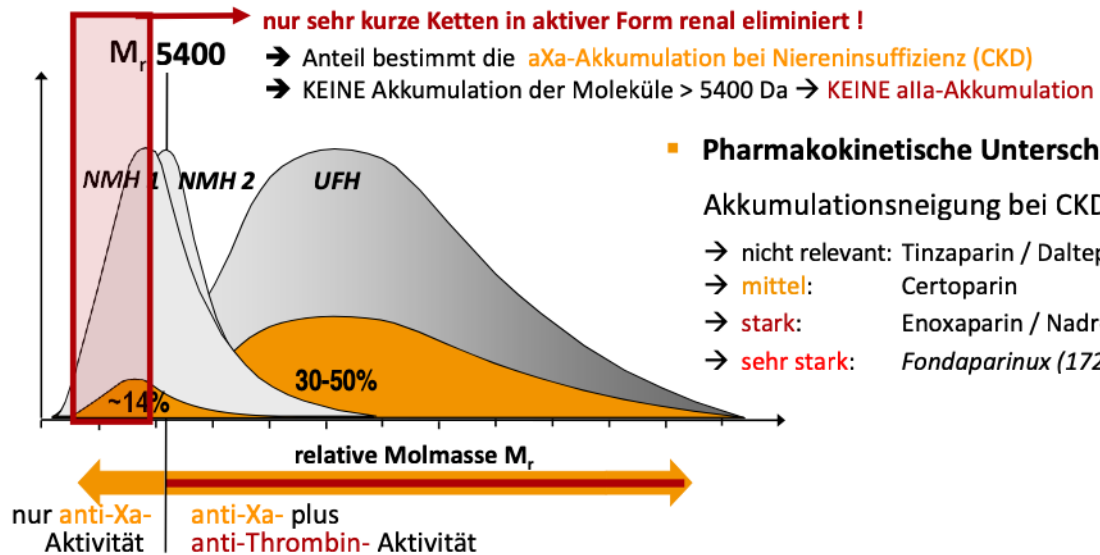
Jedes NMH ist ein distinkter Arzneistoff

Pharmazeutisches Institut

CAU

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät



„Heparine“ bei chronischer Nierenerkrankung (CKD)

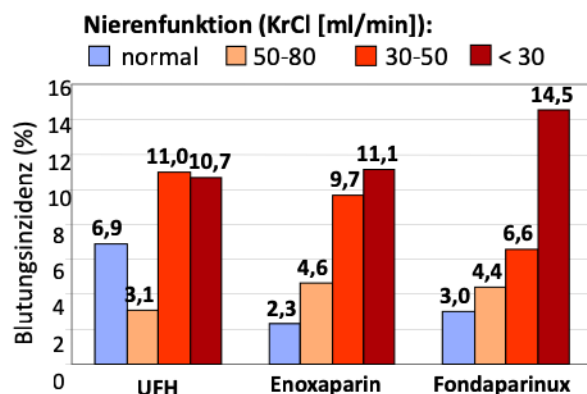
Pharmazeutisches Institut

CAU

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

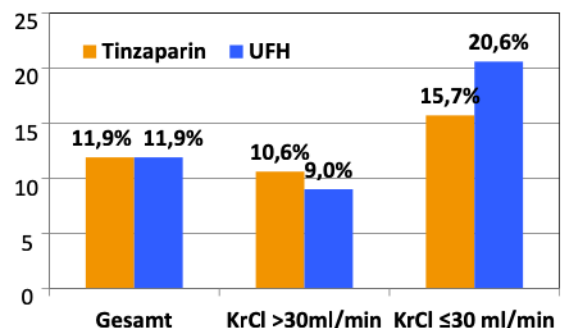
Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

MATISSE-Studien zur DVT & LE-Therapie¹



IRIS: VTE-Therapie bei sehr alten Patienten²

Primärer Endpunkt: Klinisch relevante Blutungen (%)



WICHTIG: CKD ist per se mit einem erhöhten Blutungs- & Thromboembolierisiko assoziiert

¹ Fachinformation „Arixtra 7,5 mg / 0,6 ml“, Stand: März 2008 / ² Leizorovicz et al. Thromb Res 2011; 128: 27-34 (Alter 83 ± 6 Jahre)

„Heparine“ bei chronischer Nierenerkrankung (CKD)

Pharmazeutisches Institut

C A U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät


Anwendung in Abhängigkeit von der Nierenfunktion (therapeutische Dosierung*)

Fachinfos:

Inzwischen bei allen NMH aXa-Kontrollen erwähnt - **trotz limitierter Aussagekraft** (wg. großer Variabilität) (Alban et al. Hamostaseologie 2013; Siguret et al. J Thromb Haemost 2011)

Realität (A-TRIP-Studie):

Enoxaparin-Dosisreduktion nur bei 29,4% der Patienten mit CKD 4 (K_{Cr} < 30 ml/min) (Böttger et al. J Public Health 2014)

Wirkstoff	Kreatinin Clearance (in ml/min)										
	10	20	30	40	50	60	70	80	90		
UFH	Lt. Fachinfo kontraindiziert			Sorgfältige Überwachung der Gerinnungswerte (aPTT)						ohne Einschr.	
Tinzaparin	Kontrolle aXa-Spiegel + erhöhte Vorsicht			ohne Einschränkungen							
Dalteparin	Kontrolle aXa-Spiegel + erhöhte Vorsicht			ohne Einschränkungen							
Certoparin	Wenn an Tag 2 >1,1 IU/ml: → 1x statt 2x täglich			Anwendung unter erhöhter Vorsicht						ohne Einschr.	
Enoxaparin	1x statt 2x täglich aXa-Spiegel: 0,4-1,1 IU/ml			Sorgfältige Überwachung (aXa-Spiegel?)						ohne Einschr.	
Nadroparin	Kontraindiziert (auch für die Prophylaxe)			aXa-Spiegel: 0,5-1,2 IU/ml ggf. Dosisreduktion (wie?)						ohne Einschr.	
Fondaparinux	Kontraindiziert*			erhöhte Vorsicht + nicht > 7 Tage			ohne Einschränkungen				

*Clexane: Dosisreduktion auch in Proph.; *Arixtra: 1,5 mg in Proph. + OVT bei K_{Cr} 20-50 ml/min / Fachinformationen Stand Oktober 2022

Parenterale Antikoagulanzen

Pharmazeutisches Institut

C A U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

Heparine

- Altbewährt
- Aktuell
- Andersartig
- Anspruchsvoll

Fondaparinux

- Erste Alternative zu den Heparinen
- Erster selektiver Faktor Xa-Inhibitor
- Erstes synthetisches Glyko-Arzneimittel

Fondaparinux – die „Quintessenz“ von Heparin

Pharmazeutisches Institut

C A U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-

Naturwissenschaftliche Fakultät

- vollsynthetisches, chemisch definiertes Pentasaccharid
- hochspezifische, starke Bindung an Antithrombin (K_D 36nM) → Konformationsänderung
- Katalysatorwirkung: 340fache Beschleunigung der Hemmung von Faktor Xa durch Antithrombin
- selektive Hemmung von Faktor Xa

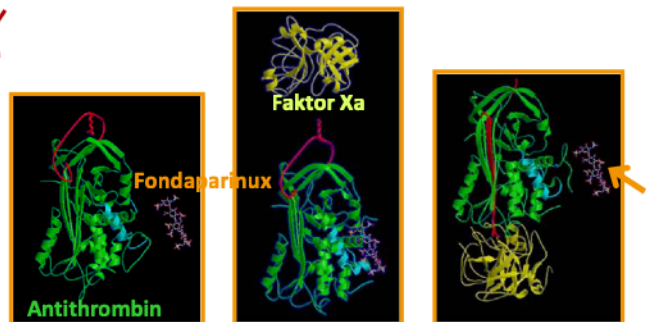
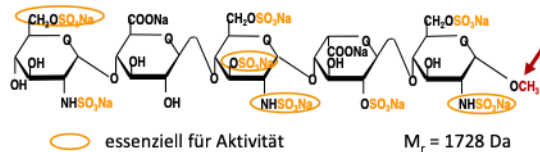


Abb: Carrell R and Huntington J, MRC, Cambridge

Fondaparinux – Unterschiede zu den Heparinen

Pharmazeutisches Institut

C A U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-

Naturwissenschaftliche Fakultät

- **Synthetische Herstellung**
 - „precautionary principle“-konform
 - unabhängig von Ressourcen-Limitationen (Afrikanische Schweinegrippe!)
- **Chemisch definiert**
 - Dosierung in Milligramm
- **Spezifischer Wirkmechanismus**
 - Korrelation: Wirkung ↔ aXa-Aktivität (aber KEIN aXa-Monitoring indiziert)
- **Keinerlei unspezifische Bindungen**
 - kein HIT-Risiko, weniger Kontaktdermatitiden
 - keine pharmakokinetischen Interaktionen
 - keine Antagonisierung durch Protamin
- **Lineares pharmakokinetisches Profil**
 - Fixdosis-Regime (Prophylaxe: 2,5mg / Therapie: 7,5mg (5,0; 10))
 - s.c.: schnelleres Anfluten (t_{max} 2 h), längere HWZ (17-21 h)
 - 1x tgl. bei allen Indikationen

Orale Antikoagulanzen

Pharmazeutisches Institut

C | A | U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

Vitamin K-Antagonisten

- Phenprocoumon (u.a. Marcumar®)
- Warfarin (u.a. Coumadin®)

Direkte orale Antikoagulanzen

- Dabigatranetexilat (Pradaxa®) (DTI)
- Rivaroxaban (Xarelto®) (DXI)
- Apixaban (Eliquis®) (DXI)
- Edoxaban (Lixiana®) (DXI)

VKA – vom Zufall zum „Star“

Pharmazeutisches Institut

C | A | U

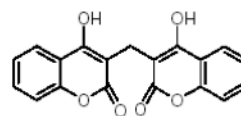
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

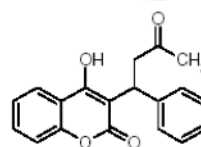


Melilotus officinalis

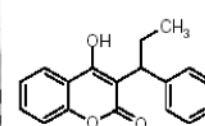
Schimmelpilze



Dicumarol



Warfarin
(Coumadin®)



Phenprocoumon
(Marcumar®)

VKA – Wirkmechanismus

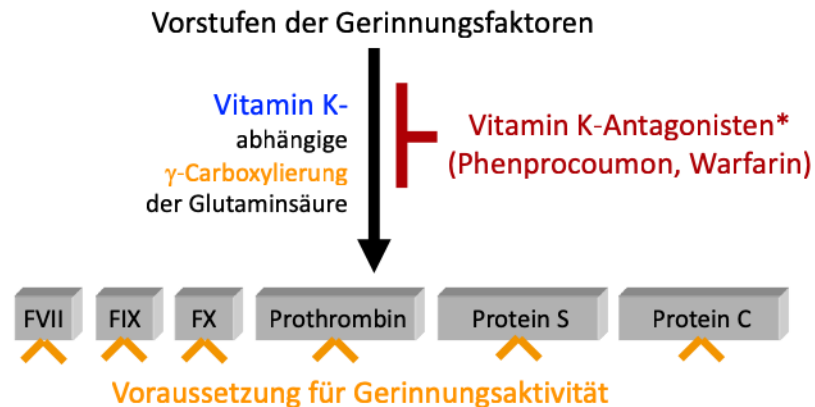
Pharmazeutisches Institut

C | A | U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

INDIREKT und VERZÖGERT wirkende Antikoaganzien



* Kompetitive Hemmung der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase (VKOR) und damit Hemmung der Rekonstitution von Vitamin K, dem Kofaktor der Carboxylase

VKA – Pharmakokinetik

Pharmazeutisches Institut

C | A | U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

	Phenprocoumon* (z.B. Marcumar®)	Warfarin (z.B. Coumadin®)
Wirkungseintritt	36-72 h	36-72 h
Metabolisierung	CYP2C9 ^{1,2} , -3A4	CYP2C9 ² > -1A2, -3A4 ³
Plasmahalbwertszeit	80-240 h	35-45 h
Wirkdauer ⁴	7-14 Tage	3-5 Tage

¹ Im Gegensatz zu Warfarin wird Phenprocoumon nur zu ~60% metabolisch inaktiviert.
² CYP2C9-Polymorphismen: 2C9*2, 2C9*3 → Metabolisierung ↓ → VKA-Bedarf ↓
³ Das aktivere S-Enantiomer wird fast ausschließlich mittels CYP2C9 metabolisiert.
⁴ Wirkdauer nach Absetzen gemessen an der Normalisierung der INR

* in Deutschland 98,84% der DDD (AVR 2020)

VKA – Herausforderungen

Pharmazeutisches Institut

C A U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-

Naturwissenschaftliche Fakultät

Wirkung abhängig von

- Genetische Faktoren (v.a. VKORC1, CYP2C9)
- Patienten-spezifische Merkmale
- Akute Erkrankungen
- Niedrige / hohe Vitamin-K-Zufuhr
- Arzneimittel (inkl. Selbstmedikation!)
- Nahrungsmittel (inkl. NEM)

Starke inter- & intraindividuelle Variabilität

Enge therapeutische Breite

Individuelle Dosisfindung und -anpassung

Surrogatparameter: Thromboplastinzeit → **INR-Bestimmung**

Orale Antikoagulanzen

Pharmazeutisches Institut

C A U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-

Naturwissenschaftliche Fakultät

Vitamin K-Antagonisten

- Phenprocoumon (u.a. Marcumar®)
- Warfarin (u.a. Coumadin®)

Direkte orale Antikoagulanzen

- Dabigatranetexilat (Pradaxa®) (DTI)
- Rivaroxaban (Xarelto®) (DXI)
- Apixaban (Eliquis®) (DXI)
- Edoxaban (Lixiana®) (DXI)

DOAK – Wirkmechanismus

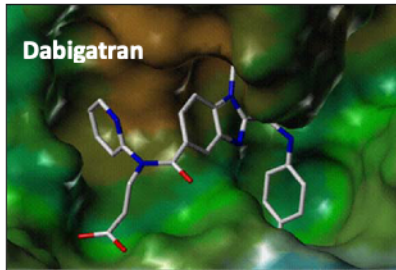
Pharmazeutisches Institut

C A U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

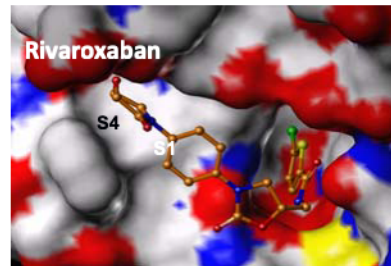
Mathematisch-
Naturwissenschaftliche Fakultät

DIREKTE, selektive, kompetitive, reversible Hemmung von
Thrombin



- **Dabigatran:** K_i 4,5 nM

Faktor Xa



- **Rivaroxaban:** K_i 0,40 nM
- **Apixaban:** K_i 0,08 nM
- **Edoxaban:** K_i 0,56 nM

DOAK – Wirkmechanismus

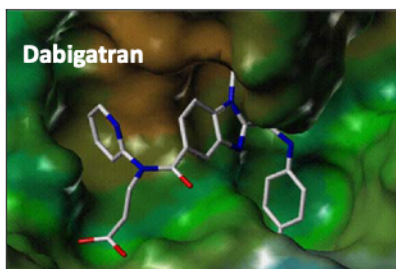
Pharmazeutisches Institut

C A U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

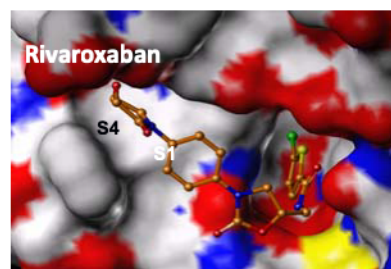
Mathematisch-
Naturwissenschaftliche Fakultät

DIREKTE, selektive, kompetitive, reversible Hemmung von
Thrombin



- **hydrophil, geladen**
- KEINE orale Bioverfügbarkeit
- Orale Bioverfügbarkeit durch
→ doppeltes Prodrug
→ besondere Galenik

Faktor Xa



- **lipophil, ungeladen**
- GUTE orale Bioverfügbarkeit

DOAK – Pharmakokinetik

Pharmazeutisches Institut

C | A | U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-

Naturwissenschaftliche Fakultät

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Bioverfügbarkeit	6,5% (PPI: 30% ↓)	80-100% (mit Nahrung)	50%	62%
T(max)	~2 h	2-4 h	3-4 h	1-2 h
C(max)-Variabilität	CV ~80%	CV ~30-40%	CV ~30%	CV < 30%
Terminale HWZ	12-14 h (Ältere)	11-13 h (Ältere)	~12 h	10-14 h
P-gp-abhängig	Ja	Ja	Ja	Ja
Metabolisierung	~20% (aktive Glucuronide)	~66% (inaktive Metabolite)	~50% (inaktive Metabolite)	< 15% (aktiver Hauptm.)
CYP-Metabolisier.	/	18% CYP3A4/5	v.a. CYP3A4/5 ¹	< 10% CYP3A4/5
Ausscheidung der absorb. Dosis	Fäzes ~6% Urin ~86% (~ 86% aktiv)	Fäzes ~33% Urin ~66% (~ 33% aktiv)	Fäzes ~73% Urin ~27% (~ 23% aktiv)	Fäzes ~50% Urin ~50% (~ 50% aktiv)
Clearance-Abh.	Nierenfunktion ++++	Nierenfunktion ++	Nierenfunktion ++	Nierenfunktion ++

Fachinformationen Stand Oktober 2022

¹in geringerem Umfang: CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2J2

DOAK – Relevante Unterschiede zu den VKA

Pharmazeutisches Institut

C | A | U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-

Naturwissenschaftliche Fakultät

- Schneller Wirkbeginn nach 1. Dosis
- Schnelles Abfluten nach Absetzen
- ➔ KEINE gleichzeitige initiale parenterale Antikoagulation
- ➔ KEIN vorzeitiges Absetzen (i.d.R. 24-48h*) und KEIN Bridging vor Eingriffen
- ➔ ABER: Strikte Compliance erforderlich
- Weniger Wechselwirkungen (*siehe unten*)
- Wirkung weniger stark abhängig von individuellen Parametern
- Breiteres therapeutisches Fenster
- ➔ Verlässliche Dosis-Wirkungsbeziehungen
- ➔ KEIN individuelles „Einstellen“, sondern Fixdosis-Regime
- ➔ KEIN Routinemonitoring erforderlich (aber Monitoring möglich)

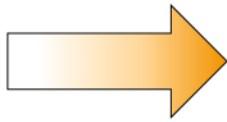
*bei Dabigatran in Abh. von Nierenfunktion und Blutungsrisiko 1-4 Tage vorher

DOAK – im Vergleich zu den VKA

Pharmazeutisches Institut

C A U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-
Naturwissenschaftliche Fakultät

Anwendung einfacher und bequemer

- Mindestens so wirksam und sicher
- SPAF: hämorrhagische Schlaganfälle ↓
- VTE-Therapie: Blutungen insgesamt ↓
- ABER: Immanentes Blutungsrisiko!

Antikoagulanzen im Überblick

Pharmazeutisches Institut

C A U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-
Naturwissenschaftliche Fakultät

- Übersicht, Einteilung, Stellenwert
- Heparine (UFH, NMH)
- Fondaparinux
- Vitamin-K-Antagonisten (VKA)
- Direkte orale Antikoagulanzen (DOAK)
- Aspekte der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS)
- Status quo: Antikoagulanzen
- „Pipeline“: Faktor XI(a)-Inhibitoren



Dosierungen der NMH

Pharmazeutisches Institut

C A U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-

Naturwissenschaftliche Fakultät

Bei der Anwendung zu beachten

- Prophylaxe- vs. Therapie-Dosis / Wahl der geeigneten „Bridging“-Dosierung
- Prophylaxe-Dosis für mittleres Risiko nur nach strenger Prüfung
- 1x tgl. vs. 2x tgl. Gabe in der VTE-Therapie
- KG-adaptierte (!) vs. Fixdosis-Regime in der VTE-Therapie
- Vorgaben bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

AMTS = Arzneimitteltherapiesicherheit

Dosierungen der NMH und von Fondaparinux

Pharmazeutisches Institut

C A U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-

Naturwissenschaftliche Fakultät

	VTE-Prophylaxe (1x tgl.)		VTE-Therapie
	Mittleres Risiko	Hohes Risiko	Tagesdosis aXa-IE
Tinzaparin	3500	4500	1x 175/kg KG
Dalteparin ¹	2500	5000	2x 100/kg KG 1x 200/kg KG
Certoparin	3000	3000	2x 8000
Enoxaparin	2000	4000	2x 100/kg KG 1x 150/kg KG ²
Nadroparin	2850	2850 ³ 3800 (≤ 70 kg) ³ 5700 (> 70 kg) ³	2x 90/kg KG 1x 180/kg KG ⁴
Fondaparinux	2,5 mg	2,5 mg	1x 7,5 mg (< 50 kg: 5,0 mg; > 100 kg: 10,0 mg)

KG-adaptierte Dosierung der NMH
in Stufen von ~10 kg KG mittels
entsprechender Fertigspritzen

¹ Dalteparin bei onkologischen Patienten:
nach 30 Tagen Reduktion auf
1x 150 aXa-IE/kg KG

² Enoxaparin 1x tgl. nur bei Patienten
ohne Komplikationen mit geringem
VTE-Rezidiv-Risiko

³ Nadroparin-Dosierung je nach
Indikation (inkl. Zeit) und Körpergewicht

⁴ Nadroparin 1x tgl → Fraxodi®

siehe oben:
Vorgaben bei Patienten mit CKD

Alban in "Practical Manual - Parenteral Anticoagulants" 2016, pp26-64 / Fachinformationen Stand Oktober 2022

Dosierungen der DOAK – Regeldosierungen

Pharmazeutisches Institut

C A U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
VTE-Prophylaxe	1x 2x 110 mg	1x 10 mg	2x 2,5 mg	/
Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern*	2x 150 mg	1x 20 mg	2x 5 mg	1x 60 mg
VTE-Initialtherapie und VTE-Erhaltungstherapie (3-6 Monate)	≥ 5 Tage: Parenteral	Tag 1-21: 2x 15 mg ab Tag 22: 1x 20 mg	Tag 1-7: 2x 10 mg bis 6 Mo: 2x 5 mg	≥ 5 Tage: Parenteral
Verlängerte Erh.therapie (bis unbegrenzt)	danach: 2x 150 mg unverändert	Nach 6-12 Mo*: 1x 10 mg oder 20 mg	danach: 2x 2,5 mg	danach: 1x 60 mg unverändert
ACS / KHK / PAVK	/	2x 2,5 mg	/	/

* = SPAF

Fachinformationen Stand April 2022

DOAK bei eingeschränkter Nierenfunktion (CKD)

Pharmazeutisches Institut

C A U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

Elimination in aktiver Form über die Niere

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
% der absorb. Dosis	~86 %	33 %	23 %	50 %

X-fache Steigerung der Exposition (AUC) in Abhängigkeit von der Nierenfunktion

Nierenfunktion	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
KrCl 50-80 ml/min	n.b.	1,44	1,16	1,32
KrCl 30-49 ml/min	2,7	1,52	1,29	1,74
KrCl 15-29 ml/min	6,0	1,64	1,44	1,72

Kontraindikation Gegebenenfalls Dosisreduktion Dosisreduktion

jeweilige CHMP assessment reports / Fachinformationen Stand April 2022

Dosierungen der DOAK – Dosisreduktion

Pharmazeutisches Institut

C A U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-

Naturwissenschaftliche Fakultät

→ ggf. in Abhängigkeit von **Nierenfunktion**, **Alter**, **Körpergewicht**, **Komedikation**

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Reduzierte Dosis	2x 110 mg (= 73%)	1x 15 mg (= 75%)	2x 2,5 mg (50%)	1x 30 mg (= 50%)
Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern (SPAF)	<p>Alter ≥ 80 Jahre</p> <p><u>Verapamil</u></p> <p>Zu erwägen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Alter 75-80 Jahre KrCl 30-50 ml/min* Gastritis, Ösophagitis, gastroösoph. Reflux Erhöhtes Blut.risiko 	KrCl 15-49 ml/min	<p>Mind. 2 Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Serum-Kr. $\geq 1,5$ mg/dl K.gewicht ≤ 60 kg Alter ≥ 80 Jahre <p>KrCl 15-29 ml/min</p>	<p>KrCl 15-50 ml/min</p> <p>K.gewicht ≤ 60 kg</p> <p>P-gp-Inhibitoren:</p> <p><u>Ciclosporin</u>, <u>Dronedaron</u>, <u>Erythromycin</u>, <u>Ketoconazol</u></p>
VTE-Therapie	Wie bei SPAF	Zu erwägen ab Tag 22: KrCl 15-49 ml/min		Wie bei SPAF

Dabigatran bei KrCl < 30 ml/min kontraindiziert. Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban bei KrCl 15-29 ml/min mit Vorsicht anzuwenden; Anwendung bei KrCl < 15 ml/min nicht empfohlen Fachinformationen Stand April 2022

Dosierung der DOAK zur SPAF – „real world data“

Pharmazeutisches Institut

C A U

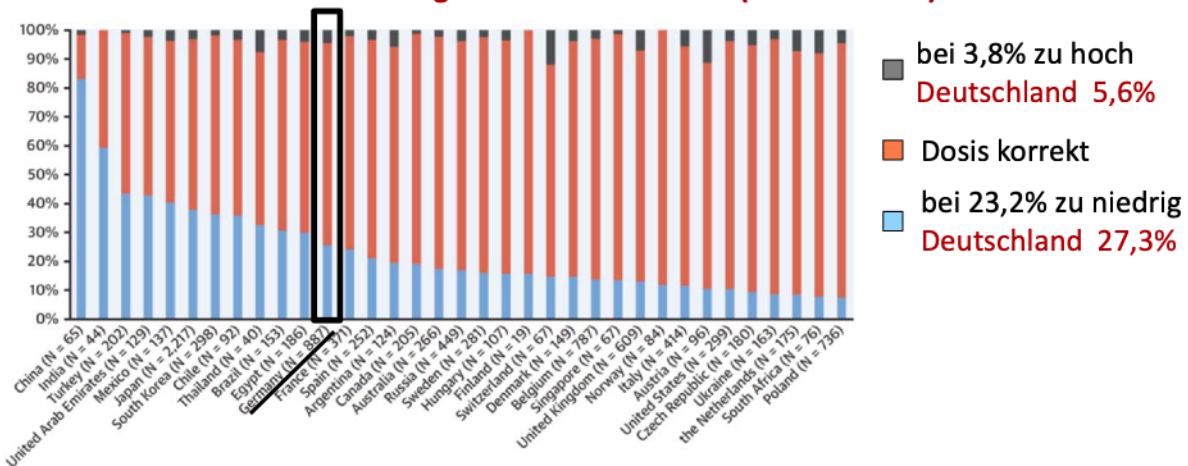
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-

Naturwissenschaftliche Fakultät

Prospektives GARFIELD-AF-Register

Prävalenz inkorrektter Dosierung bei 10.426 Patienten (nach Ländern)



Camm, A.J. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76: 1425–1436.

Dosierung der DOAK zur SPAF – „real world data“

Pharmazeutisches Institut

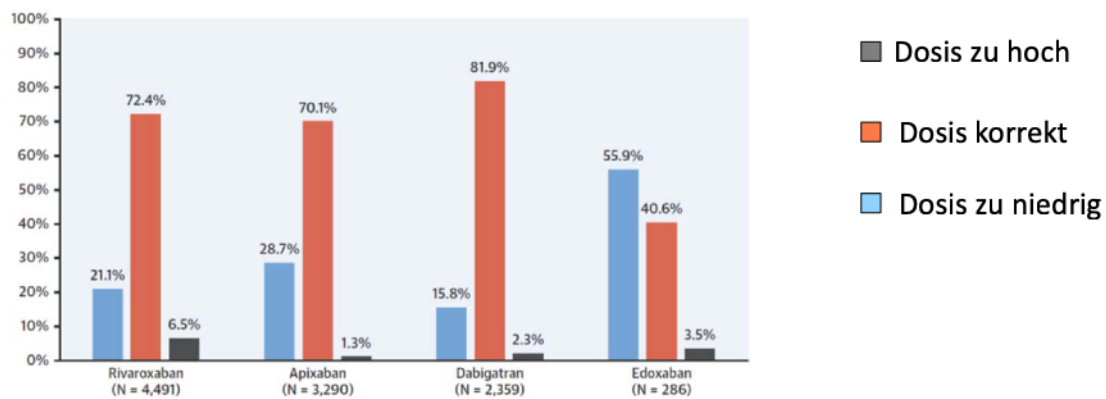
CAU

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

Prospektives GARFIELD-AF-Register

Prävalenz inkorrektter Dosierung bei 10.426 Patienten (nach DOAK)



Camm, A.J. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76: 1425–1436.

Dosierung der DOAK zur SPAF – „real world data“

Pharmazeutisches Institut

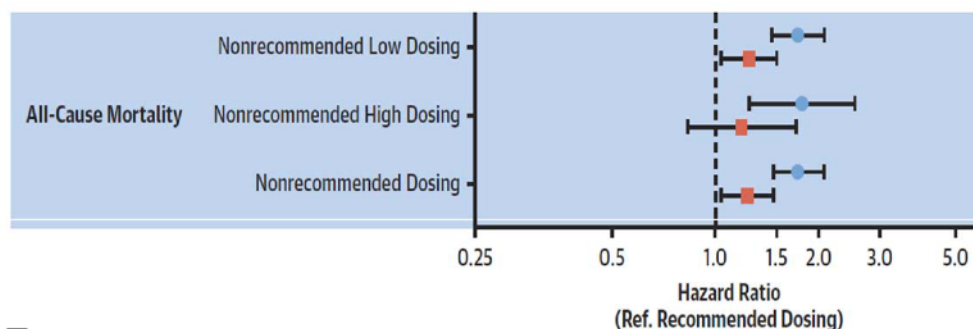
CAU

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

Prospektives GARFIELD-AF-Register

Konsequenzen falscher Dosierung → erhöhte Mortalität (HR 1,24 (95% CI 1,04-1,48))



■ HR nicht adjustiert

■ HR adjustiert bezüglich Alter, Geschlecht, Ethnizität, VHF-Typ, Diabetes, Bluthochdruck, Blutung und Schlaganfall/TIA/systemische TE in Anamnese, Herzinsuffizienz, Gefäßerkrankung, Rauchen, Alkoholmissbrauch

Camm, A.J. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76: 1425–1436.

Antikoagulation und Aspekte der AMTS

Pharmazeutisches Institut

C A U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

- Dosierungen
 - die häufigste Ursache für Medikationsfehler¹
- Besondere Patientengruppen
 - u.a. Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD)
- Arzneimittelinteraktionen
- Vorgehen bei elektiven Eingriffen
- Vorgehen bei Notfalleingriffen
- Blutungsmanagement

¹ El-Bosily et al. Br J Clin Pharmacol 2022; 1–11. DOI: 10.1111/bcp.15314

DOAK versus Warfarin bei VHF plus CKD 3/(4)

Pharmazeutisches Institut

C A U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

Cochrane-Analyse zur SPAF (5 Phase 3-Studien, 12.545 Patienten¹)¹ K_{Cr} 15–60 ml/min,¹ davon nur 390 (3,1%) CKD-4

DOAK mindestens so wirksam und sicher wie Warfarin

Events	Anzahl der Studienteilnehmer (Studien)	Illustrative Risikobewertung*		Relatives Risiko	RR (95 % KI)	Evidenzgrad (GRADE)
		Geschätztes Risiko je 1.000 Warfarin	Entsprechendes Risiko je 1.000 DOAK			
Schlaganfall und systemische Embolien FU: 1,8 – 2,8 Jahre	12,545 (5)	29	23		0,81 (0,65-1,00)	Mittel
Schwerwiegende Blutungen FU: 1,8 – 2,8 Jahre	12,521 (5)	55	43		0,79 (0,59-1,04)	Niedrig
Myokardinfarkt FU: 2,8 Jahre	2,740 (1)	11	10		0,92 (0,45-1,9)	-
Leichte Blutungen FU: 2,5 – 2,8 Jahre	3,012 (2)	74	72		0,97 (0,58-1,6)	Niedrig
Gastrointestinale Blutungen FU: 1,9 – 2,8 Jahre	5,678 (2)	17	24		1,40 (0,97-2,01)	Mittel
Intrakranielle Blutungen FU: 1,8 – 2,8 Jahre	12,521 (5)	14	6		0,43 (0,27-0,69)	Mittel
Gesamtmortalität FU: 1,8 – 2,8 Jahre	9,595 (4)	78	71		0,91 (0,78-1,05)	Mittel

0.2 ← NOAK besser 1.0 Warfarin besser 2.0

Kimachi et al.,
Cochrane Database Syst Rev
2017;11. Art. No.: CD011373

Verschlechterung der Nierenfunktion bei VHF +/- VKA

Pharmazeutisches Institut

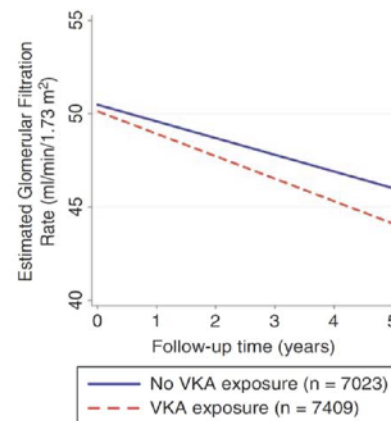
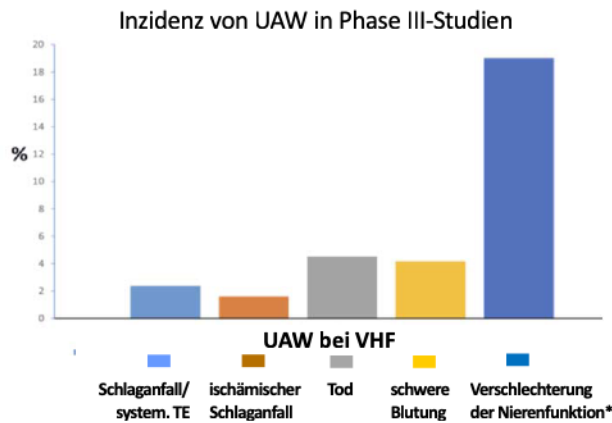
CAU

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

→ Sehr häufig bei Patienten mit VHF

CKD-Progression unter VKA beschleunigt



* >20% GFR Abfall

Ravera et al J Nephrology 2020; 33:483-495. Posch et al. RPTH 2019; 3(2):207-216.

Verschlechterung der Nierenfkt. bei VHF durch VKA

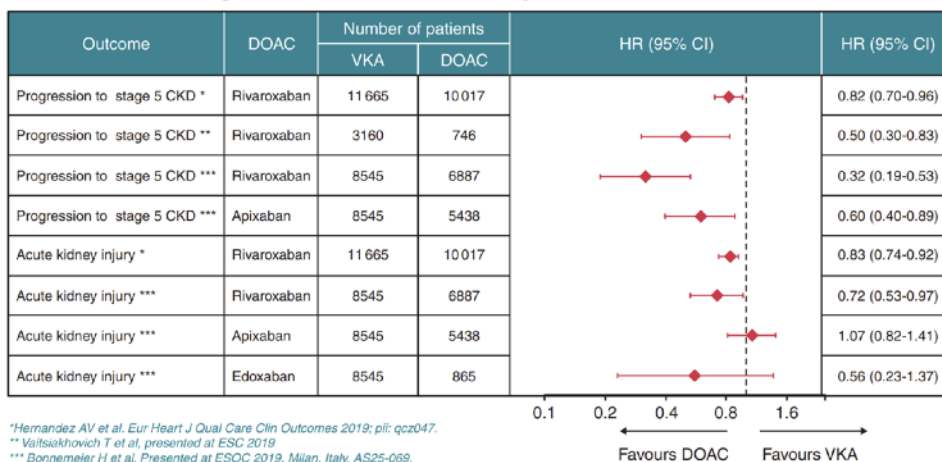
Pharmazeutisches Institut

CAU

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

DXI vs. VKA: Progression zu CKD-5/Dialyse oder Inzidenz von akutem Nierenversagen



Fauchier et al. Europace 2021; 23: 1873-1891 / Bonnemeyer et al. Eur Stroke J 2019; 4(1S): 150-778

Pathomechanismen der renalen VKA-Effekte

Pharmazeutisches Institut

C A U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-

Naturwissenschaftliche Fakultät

Nephropathie durch glomeruläre Blutungen

- *warfarin-related nephropathy*
eine Form der AKI (acute kidney injury)
- Nicht VKA-spezifisch

Verstärkte Gefäß-Kalzifizierung

- renal und auch extrarenal, v.a. bei bereits vorliegender CKD
- **VKA-spezifisch**
 - Hemmung der Vitamin K-abhängigen γ -Carboxylierung und damit Aktivierung von Matrix Gla Protein (MGP) und Bone Gla Protein (BGP)

Narasimha Krishna et al. Drug Saf 2015;38:527–533 / Ravera et al. Journal of Nephrology 2020; 33:483–495 / Scicchitano et al. Cardiovasc Drugs Ther. 2021 Jun;35(3):505–519 / Marietta et al. Eur J Intern Med. 2020 Sep;79:1–11. doi: 10.1016/j.ejim.2020.05.032 / Fauchier et al. Europace 2021; 23:1873–1891

Antikoagulation und Aspekte der AMTS

Pharmazeutisches Institut

C A U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-

Naturwissenschaftliche Fakultät

- Dosierungen
 - die häufigste Ursache für Medikationsfehler¹
- Besondere Patientengruppen
 - u.a. Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD)
- Arzneimittelinteraktionen
 - klinisch relevant v.a. pharmakodynamische Interaktionen
- Vorgehen bei elektiven Eingriffen
- Vorgehen bei Notfalleingriffen
- Blutungsmanagement

¹ El-Bosily et al. Br J Clin Pharmacol 2022; 1–11. DOI: 10.1111/bcp.15314

Arzneimittelinteraktionen der DOAK

Pharmazeutisches Institut

C A U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

Pharmakodynamische

- Co-Administration von
- Antikoaganzien
 - Plättchenhemmstoffen
 - Thrombolytika
 - ASS
 - NSAR (!)
 - SSRI, SNRI (!)

→ **WIRKUNG** ↑, aber auch
BLUTUNGSRISIKO ↑

Pharmakokinetische

- via Metabolisierung durch Cytochrom-P450-abhängige Oxidoreduktasen
→ **Rivaroxaban** / **Apixaban**
 - via Transport mittels ABC-Transporter, v.a. P-Glykoprotein (P-gp)
→ **alle 4 DOAK**
→ **alle 4 DOAK**
- **de facto wenig Unterschiede**

Pharmakokinetische Interaktionen der DOAK

Pharmazeutisches Institut

C A U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Kontra-indikation	Starke P-gp und/oder CYP3A4 Inhibitoren → Exposition ↑			
	Ketoconazol, Itraconazol; Voriconazol, Posaconazol; Fluconazol	AUC x2,5	AUC x2,6	AUC x 2,0
	Ciclosporin, Tacrolimus,			x1,9 Dos. ↓
	HIV-Proteaseinhibitoren(Ritonavir)			
Nicht empfohlen / vermeiden	Dronedaron	AUC x2,1		AUC x1,9 Dos. ↓
	Verapamil	AUC var./ (Dos. ↓)		AUC x1,5
	Amiodaron*, Chinidin*	AUC x1,6		AUC x1,4 bzw. x1,8
mit Vorsicht anwenden	Clarithromycin, Erythromycin	AUC x1,2	AUC x1,5 AUC x1,3	
	Diltiazem (schw. P-gpl, mod. CYP1)		AUC x1,4	
keine Angaben	Starke P-gp und/oder CYP3A4 Induktoren → Exposition ↓			
	Rifampicin	AUC 67% ↓	AUC 50% ↓	AUC 54% ↓
	Carbamazepin, Phenytoin, bestimmte Johanniskraut-Präp., ...			AUC ?% ↓

* Amiodaron, Chinidin in der VTE-Prophylaxe nach Hüft-/Knie-TEP → Dabigatran-Dosis ↓

laut Fachinfos Stand 10.2022

→ Ph.Vig.-Studie: Krankenhauseinweisung wg. UAW

Pharmazeutisches Institut

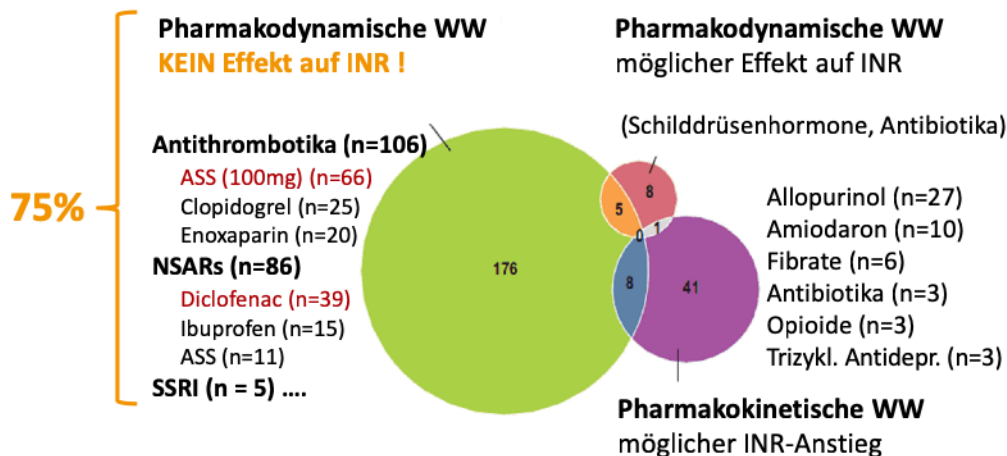
CAU

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

Nummer 1: Phenprocoumon-assoziierte Blutungen

→ 31% davon durch Arzneimittelinteraktionen



Arzneimittelinteraktionen von DXI und VKA

Pharmazeutisches Institut

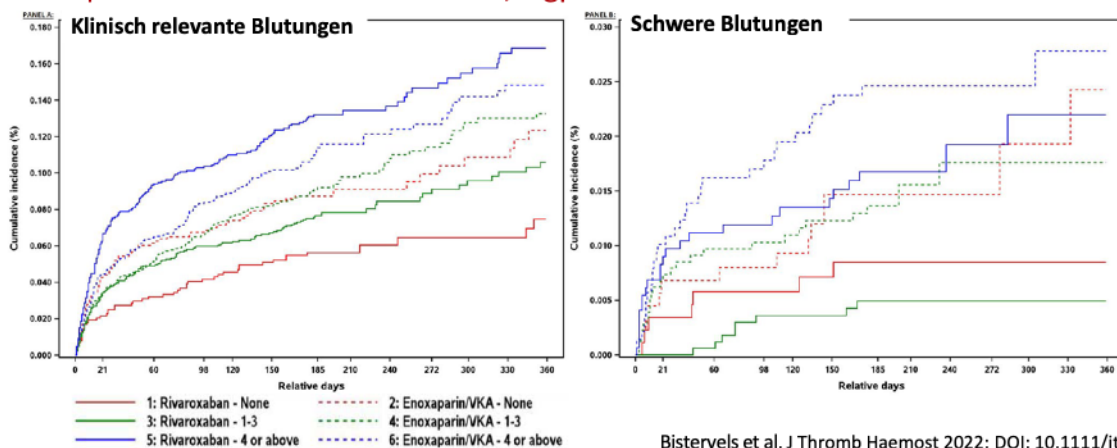
CAU

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

Subanalyse der EINSTEIN-VTE-Studien (n = 8246)

Polymedikation steigert generell das Blutungsrisiko unter VTE-Therapie;
kein spezifischer Einfluss von CYP3A4-/P-gp-Inhibitoren



Arzneimittelinteraktionen der DOAK

Pharmazeutisches Institut

C A U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-
Naturwissenschaftliche Fakultät

- **Pharmakodynamische Wechselwirkungen**
→ ähnlich wie bei anderen Antikoagulanzen
- **Pharmakokinetische Wechselwirkungen**
→ überwiegend „mild“ (EMA-Klassifizierung)

ZU BEACHTEN !

- > 1 moderat, aber additiv interagierendes Arzneimittel;
insbesondere **Polymedikation**
- Effekte durch OTC-Arzneimittel,
NEM, Grapefruchtsaft, Goji-Beeren/-Saft u.ä.
- Gesteigerte Exposition PLUS
hohes Alter, niedriges KG, Niereninsuffizienz, ...*
- Individuelles Blutungsrisiko,
gastrointestinale Blutungen in der Anamnese

* Beispiel: * Beispiel: Rivaroxaban + Niereninsuffizienz + Erythromycin: Moore et al. J Clin Pharmacol 2014

Antikoagulation und Aspekte der AMTS

Pharmazeutisches Institut

C A U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-
Naturwissenschaftliche Fakultät

- Dosierungen
→ **die häufigste Ursache für Medikationsfehler¹**
 - Besondere Patientengruppen
→ **u.a. Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD)**
 - Arzneimittelinteraktionen
→ **klinisch relevant v.a. pharmakodynamische Interaktionen**
 - Vorgehen bei elektiven Eingriffen
 - Vorgehen bei Notfalleingriffen
 - Blutungsmanagement
- } **Neue Erkenntnisse und Fortschritte,
aber nach wie vor kritisch und eine Herausforderung**

¹ El-Bosily et al. Br J Clin Pharmacol 2022; 1–11. DOI: 10.1111/bcp.15314

Vor- & Nachteile der verschiedenen Antikoagulanzen

Pharmazeutisches Institut

C A U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-
Naturwissenschaftliche Fakultät

	„Heparine“	(„Heparine“ +) VKA	DOAK
Applikation	☹ parenteral	😊 oral	😊 oral
Interaktionen	😊 Keine pharmakokin. IA	☹ ☹ ☹ ☹	☹ CYP3A4-/pGP-IA
GI-Probleme	😊	☹	☹
CKD	😊/☹ je nach NMH	☹ Outcome / CKD ↑	😊/☹ Dosierung!
Monitoring	😊 ggf. breit etabliert	☹ erforderlich	😊/☹ möglich
Dosierung	☹ Fehler möglich	😊 „personalisiert“	☹ Fehler möglich
Peri-OP-Management	Unverzichtbar bei VKA-Anw.	☹ „Bridging“-Problem	😊 KEIN „Bridging“
Internist. VTE-Prophylaxe	😊	☹	☹
Schwangerschaft	😊 Mittel der Wahl	☹ Kontraindikation	☹ Kontraindikation
Stillzeit	😊 Mittel der Wahl	Warfarin	☹ Kontraindikation
Intensivpatienten	😊 UFH + NMH	☹	☹
Andere Indikationen	😊	😊	☹*

* Künstliche Herzklappen, Antiphospholipidsyndrom, nach Schlaganfall ohne VHF, Dialyse, Thrombophilie, ...

Antikoagulanzen im Überblick

Pharmazeutisches Institut

C A U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-
Naturwissenschaftliche Fakultät

- Übersicht, Einteilung, Stellenwert
- Heparine (UFH, NMH)
- Fondaparinux
- Vitamin-K-Antagonisten (VKA)
- Direkte orale Antikoagulanzen (DOAK)
- Aspekte der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS)
- Status quo: Antikoagulanzen
- „Pipeline“: Faktor XI(a)-Inhibitoren



Optimierungsbedarf der Antikoagulation

Pharmazeutisches Institut

C A U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

Geringeres Blutungsrisiko	Bessere Wirksamkeit & Sicherheit	Thromboembolien durch Fremdoberflächen
Chronische Nierenerkrankung	ESRD und Dialysepflicht	Künstliche Herzklappen
Hohes Alter	Schlaganfall-Sekundärprävention	Zentralvenöse Katheter
Fragile Patienten	Thromboseprophylaxe nach TAVI	Koronarstents
Tumorpatienten	Immunthrombosen	LVAD (ein Kunstherz-System)
Blutungen in der Anamnese	Sepsis	Hämodialyse und -filtration
Gastrointestinale Ulcera	Antiphospholipid-Syndrom	Herz-Lungen-Maschine
Komedikation mit Blutungsrisiko	Schwangerschaft und Stillzeit	ECMO

ESRD = end-stage renal disease

Alban Pharm Ztg in press

Faktor XI(a)-Inhibitoren – Hintergründe

Pharmazeutisches Institut

C A U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

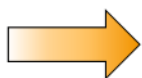
Experimentelle und epidemiologische Daten zum Kontaktsystem

- Keine abnorme Blutungsneigung bei Mangel / Abwesenheit der Kontaktsystemfaktoren **Faktor XII** oder **Präkallikrein**
- Bei **Faktor XI**-Mangel, Blutungen nur bei schweren Operationen / Traumata

→ **Keine / begrenzte Rolle bei der Hämostase (d.h. Blutstillung)**

- Faktor XI** unterstützt die Entstehung von VTE, Schlaganfall, Herzinfarkt
- Faktor XII** unterstützt die Thrombusbildung durch fremde Oberflächen

→ **Rolle bei der pathologischen Gerinnungsbildung**



KONZEPT: Hemmung von Faktor XI(a) (oder FXII(a)) als antithrombotische Therapie ohne Blutungen

Visser & Heitmeier. Thromb Haemost 2022 / Mailer et al. Hämostaseologie 2022 / Fredenburgh & Weitz. Hämostaseologie 2021 / Tillmann & Gailani Semin Thromb Hemost 2017 / Wheeler & Gailani. Hematol Oncol Clin N Am 2016

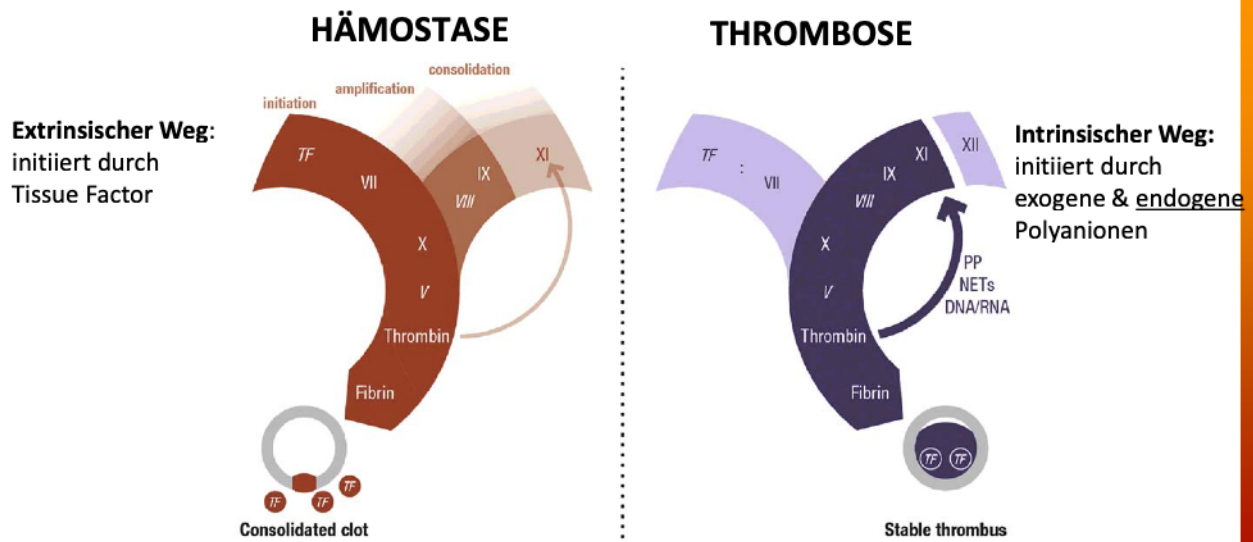
Gerinnungskaskade – “updated”

Pharmazeutisches Institut

CAU

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät



Hsu C et al. Factor XI Inhibition to Uncouple Thrombosis From Hemostasis, JACC 2021

Faktor XI(a)-Inhibitoren – hohe Diversität

Pharmazeutisches Institut

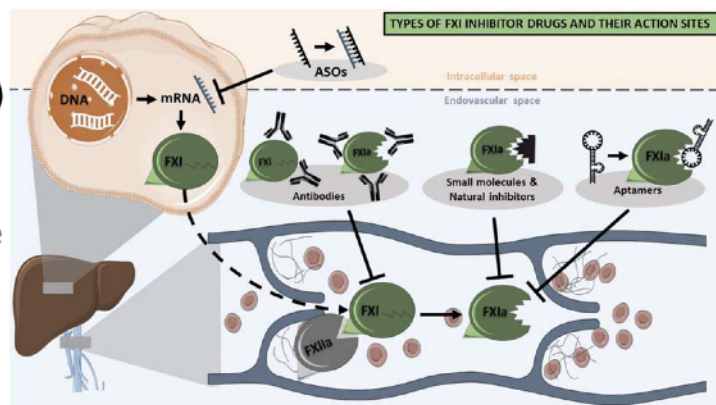
CAU

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

Substanzklassen

- “Small Molecules” (SM)
- Antisense-Oligonukleotide (ASO)
- rekombinante Antikörper (AK)
- Aptamere
- Biogene Polypeptide/-Derivate



Al-Horani et al. Med Res Rev 2021 / Poenou et al. Vasc Health Risk Manag 2022

Bezeichnung(en)	Wirkstoff-Typ	Studien-Indikation	Studien-Phase/-Name	n Patienten	Vergleich	Studien-Ende
„SMALL MOLECULES“						
Asundexian, BAY2433334	SM, hemmt FXIa	SPAF Schlaganfall ACS	2 / PACIFIC-AF 2 / PACIFIC-STROKE 2 / PACIFIC-AMI	753 1808 1592	Apixaban Placebo Placebo	10.2021, Publ. 02.2022, Publ. 02.2022, Publ.
Milvexian, BMS-986177	SM, hemmt FXIa	ESRD	1/2	32	/	10.2017, Publ.
		Knie-TEP	2 / AXIOMATIC-TKR	1242	Enoxaparin	04.2021, Publ.
		Schlaganfall	2 / AXIOMATIC-SSP	2366	Placebo	04.2022, ESC
ANTISENSE OLIGONUKLEOTIDE						
IONIS-FXI _{Rx} , ISIS416858	FXI-ASO	Knie-TEP	2 / FXI-ASO TKA	315	Enoxaparin	08.2014, Publ.
		ESRD	2 / CS4	49	Placebo	11.2016, Publ.
		ESRD	2 / EMERALD	213	Placebo	07.2019
Fesormersen, IONIS-FXI-LRx	FXI-ASO-Konjugat	ESRD	2 / RE-THINC ESDR	307	Placebo	05.2022, Publ.
HUMANE REKOMBIN. AK						
Abelacimab, MAA868	AK gg. FXI & FXIa	Knie-TEP	2 / ANT-005 TKA	412	Enoxaparin	03.2021, Publ.
		SPAF	2	28	Placebo	03.2021, Publ.
		SPAF	2 / AZALEA-TIMI 71	1200	Rivaroxaban	laufend
		CAT	3 / ASTER	1655	Apixaban	laufend
		CAT	3 / MAGNOLIA	1020	Dalteparin	laufend
Osocimab, BAY1213790	AK gg. FXIa	KnieTEP	2 / FOXTROT	813	Enox. + Apixa.	01.2019, Publ.
		ESRD	2 / CONVERT	686	Placebo	05.2022
Xisomab 3G3, AB023	AK gg. FXI	ESRD	2	27	Placebo	06.2019, Publ.
		CRT	2	50	/	laufend
MK-2060	AK gg. FXI & FXIa	ESRD	2	489	Placebo	laufend

Alban. PZ in press

Alban. PZ in press

Faktor XI(a)-Inhibitoren – „Proof of Concept“

Pharmazeutisches Institut

CAU

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-

Naturwissenschaftliche Fakultät

Erste Phase II-Studie:

FXI-ASO **IONIS-FXI_{Rx}** vs. Enoxaparin
nach Kniegelenkersatz-OP

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

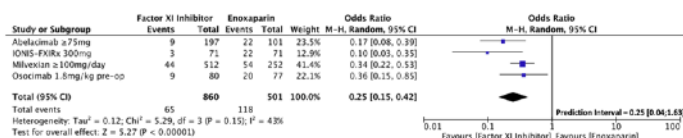
Factor XI Antisense Oligonucleotide for Prevention of Venous Thrombosis

Harry R. Büller, M.D., Claudette Bethune, Ph.D., Sanjay Ghanot, M.D., Ph.D.,
David Gailani, M.D., Brett P. Monia, Ph.D., Gary E. Raskob, Ph.D.,
Annalise Segers, M.D., Peter Verhamme, M.D., and Jeffrey I. Weitz, M.D.,
for the FXI-ASO TKA Investigators^a

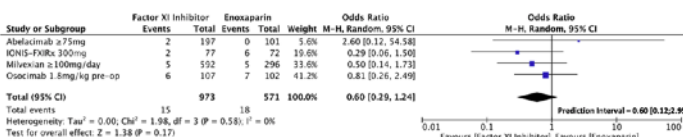
Metaanalyse von 4 Knie-TEP-Studien

FXI-ASO **IONIS-FXI_{Rx}** / FXIa-AK **Osocimab** /
FXI/FXIa-AK **Abelacimab** / SM **Milvexian**

VTE OR 0,50 (95%CI [0,36-0,69])



Schwere/klinisch rel. Blutungen OR 0,41 (95%CI [0,22-0,75])



Büller et al. NEJM 2015 / Presume et al. J Thromb Hemost 2022

Zusammenfassung

Pharmazeutisches Institut

C | A | U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-
Naturwissenschaftliche Fakultät

- Früher war Antikoagulation einfach: „Spritze oder Tablette“.
- Die Einführung der DOAK vor > 10 Jahren hat die Antikoagulation verbessert, die Forschung stimuliert und v.a. viele neue Erkenntnisse gebracht.
- Aber nun hat man „die Qual der Wahl“ und die Komplexität der Antikoagulation ist in mehrfacher Hinsicht gestiegen.
- Hilfreich zur Gewährleistung der AMTS sind Fachinformationen, „Blaue Hand“-Schulungsmaterialien, „Practical Guides“, Leitlinien, Patientenassurweise.
- Denn nach wie vor gilt:
Antikoagulanzen können Leben retten, aber auch Leben kosten.
- Ob Antikoagulation ohne Blutungen wirklich möglich ist, wird sich zeigen.

AMTS = Arzneimitteltherapiesicherheit

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



Pharmazeutisches Institut

C | A | U

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Mathematisch-
Naturwissenschaftliche Fakultät