

Wichtige Hinweise zu den folgenden Tabellen:

- Vor Nutzung der u.s. Angaben muss immer die individuelle klinische Situation des Patienten bewertet werden – insbesondere bei blutungsgefährdeten Patienten!
- Die folgenden Angaben beziehen sich ausschließlich auf die Dosierung von Gerinnungshemmern bei Erwachsenen!
- Die vom Labor ermittelte GFR beruht auf einer Schätzformel. Die tatsächliche GFR kann in Abhängigkeit von Über- oder Untergewicht oder bei instabiler Nierenfunktion erheblich abweichen. Dann ist ein 24-Stunden Sammelurin empfehlenswert
- Ansprechpartner bei Fragen ist die Abteilung Arzneimittelinformation und Klinische Pharmazie der Zentralapotheke, Tel: 0511/927 6602.

Antikoagulation bei Niereninsuffizienz

Enoxaparin (Clexane®)

	GFR > 30ml/min	GFR 15 – 30ml/min	GFR < 15ml/min
Thromboembolieprophylaxe bei internistischen Patienten mit reduzierter Mobilität	40mg (0,4ml) 1x tägl.	20mg (0,2ml) <u>1x</u> tägl.	Kontraindiziert! Antikoagulation mit Heparin s.c. 7500 I.E. <u>2x</u> tägl.* aPTT Kontrolle.
Thromboembolieprophylaxe bei chirurgischen Patienten	Mäßiges thromboembolisches Risiko: 20mg (0,2ml) 1x tägl. Hohes thromboembolisches Risiko: 40mg (0,4ml) 1x tägl.	20mg (0,2ml) <u>1x</u> tägl.	
Bridging einer Oraln Antikoagulation	1mg/kg je nach thromboembolischem bzw. Blutungsrisiko 1x oder <u>2x</u> tägl.; s. Bridgingleitfaden	1mg/kg <u>1x</u> täglich	Kontraindiziert! schnellstmöglich orale Antikoagulation beginnen; bis INR im Zielbereich nach individueller Abwägung Antikoagulation mittels Enoxaparin oder Heparin; Rücksprache Stationsapotheker.
Therapie einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie	1mg/kg <u>2x</u> täglich	1mg/kg <u>1x</u> täglich	
Therapie der instabilen Angina pectoris oder eines NSTEMI	1mg/kg <u>2x</u> täglich	1mg/kg <u>1x</u> täglich	
Therapie eines akuten STEMI	< 75 Jahre: Initial 30mg als i.v. Bolus direkt gefolgt von 1mg/kg <u>2x</u> tägl. ≥ 75 Jahre: Initial kein i.v. Bolus	< 75 Jahre: Initial 30mg als i.v. Bolus direkt gefolgt von 1mg/kg <u>1x</u> tägl. ≥ 75 Jahre: Initial kein i.v. Bolus;	

Wenn nicht anders angegeben erfolgt die Injektion von Enoxaparin subcutan.

* Lt. Zulassung ist auch Heparin (UFH) bei stark eingeschränkter Nierenfunktion kontraindiziert, die Verwendung bei GFR < 15ml/min unter aPTT Kontrolle hat sich jedoch als Standardvorgehen etabliert.

Direkte orale Antikoagulantien (DOAKs)

Indikation	GFR [ml/min]	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)	Edoxaban (Lixiana®)	Dabigatran (Pradaxa®)
Nicht-valvuläres Vorhofflimmern	≥ 50	1 x 20mg	2 x 5mg ⁽¹⁾	1 x 60mg ⁽²⁾	2 x 150mg ⁽³⁾
	30 - 49	1 x 15mg		1 x 30mg	2 x 150mg ^(3,4)
	15 - 29		2 x 2,5mg		Kontraindiziert
	< 15	nicht empfohlen	nicht empfohlen	nicht empfohlen	
Therapie einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie	≥ 50	2 x 15mg (21d), dann 1x 20mg	2 x 10mg (7d), dann 2 x 5mg	1 x 60mg ^(2,6)	2 x 150mg ^(3,6)
	30 - 49	2 x 15mg		1 x 30mg ⁽⁶⁾	2 x 150mg ^(3,4,6)
	15 - 29	(21d), dann 1x 20mg ⁽⁵⁾	s.o., mit Vorsicht		Kontraindiziert
	< 15	nicht empfohlen	nicht empfohlen	nicht empfohlen	
Sekundärprophylaxe einer Venenthrombose oder Lungenembolie ⁽⁷⁾	≥ 50	1 x 10mg ⁽⁸⁾	2 x 2,5mg	1 x 60mg ^(2,6)	2 x 150mg ^(3,6)
	30 - 49	1 x 10mg ⁽⁹⁾		1 x 30mg	2 x 150mg ^(3,4,6)
	15 - 29		s.o., mit Vorsicht		Kontraindiziert
	< 15	nicht empfohlen	nicht empfohlen	nicht empfohlen	
Primärprophylaxe venöser Thrombo- embolien nach elektivem Gelenkersatz	≥ 50	1 x 10mg (1. Dosis: 6 - 10h postOP)	2 x 2,5mg (1. Dosis: 12 - 24h postOP)	Keine Zulassung	1 x 220mg ⁽¹⁰⁾ (1. Dosis: 110mg 1 - 4h postOP)
	30 - 49				1 x 150mg (1. Dosis: 75mg 1 - 4h postOP)
	15 - 29	s.o., mit Vorsicht	s.o., mit Vorsicht		Kontraindiziert
	< 15	nicht empfohlen	nicht empfohlen		

⁽¹⁾ Dosis auf 2 x 2,5mg/d reduzieren, wenn ≥ 2 der folgenden Kriterien erfüllt sind: Kreatinin ≥ 1,5mg/dl; Alter ≥ 80 Jahre; Gewicht ≤ 60kg.

⁽²⁾ Bei Gewicht ≤ 60 kg: Reduktion auf 1 x 30mg/d.

⁽³⁾ Bei Patienten 75 - 79 Jahre: Reduktion auf 2 x 110 mg/d erwägen (nach individueller Beurteilung des Thromboembolie- und Blutungsrisikos). Patienten ≥ 80 Jahre: 2 x 110mg/d.

⁽⁴⁾ Reduktion auf 2 x 110mg/d erwägen (nach individueller Beurteilung des Thromboembolie- und Blutungsrisikos).

⁽⁵⁾ Reduktion ab Tag 22 auf 1 x 15mg/d erwägen (nach individueller Beurteilung des Risikos für rezidivierende tiefe Venenthrombose, bzw. Lungenembolie und des Blutungsrisikos).

⁽⁶⁾ Nach initial mindestens 5 Tagen parenteraler Antikoagulation.

⁽⁷⁾ Im Anschluss an eine mindestens 6-monatige Therapie.

⁽⁸⁾ Bei hohem Risiko für rezidivierende tiefe Venenthrombose, bzw. Lungenembolie 1 x 20mg/d erwägen.

⁽⁹⁾ Bei hohem Risiko für rezidivierende tiefe Venenthrombose, bzw. Lungenembolie 1 x 20mg/d erwägen; bei hohem Rezidiv-Risiko und zusätzlich höherem Blutungsrisiko 1 x 15mg/d erwägen.

⁽¹⁰⁾ Bei Patienten > 75 Jahre: Reduktion auf 1 x 150mg/d (1. Dosis: 75mg 1 - 4h postOP).

Quellen: Fachinformationen Clexane®, Xarelto®, Eliquis®, Lixiana® u. Pradaxa®; Zugriff 02/2018

Antikoagulation bei Adipositas

Enoxaparin (Clexane®)

Prophylaktische Dosierung	Ab BMI $\geq 40 \text{ kg/m}^2$: 1x tägl. 0,5mg/kg KG Anti-Faktor-Xa Monitoring empfohlen: Zielbereich 0,2 – 0,5 U/ml (bei Abnahme 4h nach Applikation)
Therapeutische Dosierung	Wie gewohnt Körpergewichtsadaptiert. Ab einem Körpergewicht $> 160\text{kg}$ oder einem BMI $> 40\text{kg/m}^2$ kann die körperlsgewichtsadaptierte Dosierung zu einer Überantikoagulation führen. Bei diesen Patienten sollte die Dosierung auf zunächst max. 160mg 2x tgl. begrenzt und anhand des anti-Faktor-Xa-Wertes gesteuert werden. Zielbereich 0,6 – 1,0 U/ml (bei Abnahme 4h nach Applikation)

Direkte orale Antikoagulantien (DOAKs)

	Empfehlung
Dabigatran (Pradaxa®)	Vermeiden bei Patienten $> 100\text{kg}$ Körpergewicht, ggf. Wechsel auf Xarelto oder Eliquis <u>Fachinfo:</u> Talspiegel bei Patienten $> 100\text{kg}$ ca. 20% niedriger als bei Patienten mit einem Körpergewicht von 50 - 100kg; <u>Pathak et al. 2015:</u> $Q_0 = 0,2$, bei Übergewichtigen Nierengesunden höhere GFR, daher beschleunigte Exkretion zu erwarten. $V_d = 60 - 70\text{L}$, hohes Verteilungsvolumen führt zu niedrigeren Wirkstoffspiegeln bei Übergewichtigen.; <u>Morrill et al. 2015:</u> Subgruppenanalyse der RECOVER-Studie zeigt höhere Inzidenz von Schlaganfällen und VTE bei Patienten $> 100\text{kg}$ Körpergewicht.
Rivaroxaban (Xarelto®)	Geeignet zur Therapie adipöser Patienten, keine Dosisanpassung notwendig <u>Fachinfo, Moore et al. 2017:</u> Keine Dosisanpassung bei Übergewicht erforderlich.; <u>Morrill et al. 2015:</u> EINSTEIN- und ROCKET AF-Studien finden keinen Zusammenhang zwischen Körpergewicht und klinischen Endpunkten. Pharmakokinetische und –dynamische Betrachtungen zeigen keine signifikanten Unterschiede bei der AUC, T_{max} , C_{max} , HWZ und FXa-Inhibition bei übergewichtigen gegenüber normalgewichtigen Patienten.
Apixaban (Eliquis®)	Geeignet zur Therapie adipöser Patienten, keine Dosisanpassung notwendig <u>Fachinfo, Upreti et al. 2013:</u> Keine Dosisanpassung bei Übergewicht erforderlich.; <u>Morrill et al. 2015:</u> ADVANCE-Studie hat keinen signifikanten Zusammenhang zwischen VTE-Inzidenz und Übergewicht gefunden.
Edoxaban (Lixiana®)	Vermeiden bei adipösen Patienten, ggf. Wechsel auf Xarelto oder Eliquis <u>Graves et al. 2017:</u> Subgruppenanalyse der „ENGAGE AF-TIMI 48“-Studie zeigt höhere Inzidenz ischämischer Schlaganfälle bei Patienten mit $\text{CrCl} > 95\text{ml/min}$. Die Kreatinin Clearance bei Adipösen ist i.d.R. $> 95\text{ml/min}$ sofern keine signifikante Nierenfunktionsstörung vorliegt. <u>Caterina et al. 2017:</u> $V_d = 107\text{L}$; $Q_0 = 0,5$; Plasmaproteinbindung ca. 55%; Bei Betrachtung der Pharmakokinetischen und –dynamischen Eigenschaften sollte Edoxaban bei übergewichtigen Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden.

Quellen: Fachinformationen Clexane®, Xarelto®, Eliquis®, Lixiana® u. Pradaxa®; Zugriff 02/2018

Meta-analysis on efficacy and safety of new oral anticoagulants for venous thromboembolism prophylaxis in overweight and obese postarthroplasty patients - Pathak et al. 2015

Dosing of Target-Specific Oral Anticoagulants in Special Populations - Morrill et al. 2015

Use of Oral Anticoagulants in Obese Patients - Graves et al. 2017

The non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) and extremes of body weight - Catherina et al. 2017

Prospective comparison of three enoxaparin dosing regimens to achieve target anti-factor Xa levels in hospitalized, medically ill patients with extreme obesity - Freeman et al. 2012

Dosage of enoxaparin among obese and renal impairment patients - Bazinet et al. 2005

Monitoring Enoxaparin with Antifactor Xa Levels in Obese Patients - Lee et al. 2015