
Anwendung von Apixaban

Guidelines der Expertengruppe «Apixaban und Anästhesiologie»

Ausgabe November 2015

Erarbeitet durch die Expertengruppe «Apixaban und Anästhesiologie»:
Prof. Dr. Donat R. Spahn, Prof. Dr. Alain Borgeat, Prof. Dr. Wolfgang Korte,
Prof. Dr. François Mach, Prof. Dr. Krassen Nedeltchev

Die Expertengruppe «Apixaban und Anästhesiologie» wird von
Bristol-Myers Squibb SA und Pfizer AG unterstützt. Die Inhalte dieser Guideline
geben die Meinungen der Mitglieder der Arbeitsgruppe wieder.

*Die aktuellste Version der Guidelines finden Sie auf der Website
<http://www.sgar-ssar.ch/>

Inhaltsverzeichnis

| | | | |
|---|-----------|--|-----------|
| 1. Apixaban-Dosierung in den zugelassenen Indikationen | 4 | 5. Management von Patienten unter Apixaban bei invasiven Verfahren und chirurgischen Eingriffen | 14 |
| 1.1. Anwendungsgebiete von Apixaban | | 5.1. Apixaban bei geplanten invasiven Verfahren und chirurgischen Eingriffen | |
| 1.2. Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit | | 5.2. Apixaban bei nicht-elektiven Eingriffen & Notfalleingriffen | |
| 1.3. Apixaban-Dosierungen | | 5.3. Apixaban bei Spinal- und Epiduralanästhesie sowie tiefen Blöcken | |
| 1.4. Dosisreduktion von Apixaban | | 5.4. Apixaban bei peripheren Nervenblockaden | |
| 1.5. Vorgehen bei einer vergessenen Dosis von Apixaban | | | |
| 1.6. Kontraindikationen und Warnhinweise | | | |
| 2. Pharmakokinetik von Apixaban | 8 | 6. Postoperativer Dosierungsbeginn nach elektiven Hüft- oder Knieersatzoperationen | 18 |
| 3. Einfluss auf Gerinnungstest und Messung von Apixaban | 10 | 7. Interaktionspotential | 19 |
| 3.1. Einfluss von Apixaban auf Gerinnungstests | | 8. Überdosierung/Intoxikation | 21 |
| 3.2. Messung von Apixaban | | 9. Management einer aktiven Blutung bei Verdacht auf Apixaban-Einnahme | 22 |
| 3.3. Bestimmungen des Plasmaspiegels – in welchen Situationen? | | 9.1. Abklärungen | |
| 4. Ein- und Umstellungsmanagement bei Apixaban | 11 | 9.2. Labortests | |
| 4.1. Einstellen eines Patienten auf Apixaban | | 9.3. Einleiten der spitalüblichen Massnahmen bei Blutungen | |
| 4.2. Umstellung von anderen Antikoagulantien auf Apixaban und umgekehrt | | 9.4. Antidot | |

Abkürzungen

aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS = Acetylsalicylsäure (Aspirin)
AUC = Area Under the Curve
C_{max} = Maximale Konzentration
CrCl = Kreatinin-Clearance
HWZ = Halbwertszeit
INR = International Normalized Ratio
LE = Lungenembolie
NMH = Niedermolekulares Heparin
nvVHF = nicht-valvuläres Vorhofflimmern

NSAID = Nichtsteroidale Antirheumatika
OAK = orales Antikoagulans
PCC = Prothrombinkomplex-Konzentrate
TVT = Tiefe Beinvenenthrombose
TT = Thrombin Time
UFH = unfraktioniertes Heparin
VHF = Vorhofflimmern
VKA = Vitamin-K-Antagonist
VTE = Venöse Thromboembolie

Anwendung von Apixaban

Guidelines der Expertengruppe «Apixaban und Anästhesiologie»*

Apixaban ist ein direktes orales Antikoagulans, das in der Schweiz (1) seit August 2011 zur Prävention von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) nach elektiven Hüft- oder Knieersatzoperationen, (2) seit Oktober 2013 zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern, und (3) seit April 2015 auch zur Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) und zur Prävention rezidivierender TVT und LE für Erwachsene eingesetzt werden kann.¹

Aufgrund der immer komplexeren Datenlage und unterschiedlichen Dosierungen der verfügbaren Antikoagulantien wird der Bedarf an Hilfestellungen bezüglich deren Anwendung in der klinischen Praxis immer wichtiger. Die Expertengruppe «Apixaban und Anästhesiologie» trifft sich regelmässig, um praktische Richtlinien zur sicheren und angemessenen Anwendung von Apixaban in allen zugelassenen Indikationen¹ zu überarbeiten. Der Fokus der vorliegenden Richtlinien liegt auf dem Einsatz von Apixaban in der Anästhesiologie und Notfallmedizin.

Dem von der Expertengruppe empfohlenen Vorgehen liegen die Originaldaten von über 20 000 mit Apixaban behandelten Patienten aus sieben Phase-III-Studien (ADVANCE-1,2,3²⁻⁴, ARISTOTLE⁵, AVERROES⁶, AMPLIFY²¹ und AMPLIFY-EXT²²) zugrunde, sowie die Expertenmeinung basierend auf der Europäischen⁷ und der Schweizer Fachinformation¹ und Analogie-Schlüsse aus den Empfehlungen zu Lokoregionalanästhesien bei Patienten unter niedermolekularem Heparin.

Es freut uns, Ihnen mit diesen vom SGAR-Vorstand unterstützten Richtlinien eine Hilfestellung in der Anwendung von Apixaban bieten zu können.

Prof. Dr. med. Donat R. Spahn

Prof. Dr. med. Alain Borgeat

Vorsitzende der Expertengruppe «Apixaban und Anästhesiologie»

* Expertengruppe zur Erarbeitung der aktuellen Guidelines:

- Prof. Dr. Donat R. Spahn
- Prof. Dr. Alain Borgeat
- Prof. Dr. Wolfgang Korte
- Prof. Dr. François Mach
- Prof. Dr. Krassen Nedeltchev

Die Inhalte der aktuellen Guidelines spiegeln die Meinungen der Mitglieder der Expertengruppe wider und werden vom Vorstand der Schweizerischen Gesellschaft für Anästhesiologie und Reanimation (SGAR) unterstützt. Die aktuelle Version der Guidelines finden Sie auf der Website www.sgar-ssar.ch in der Rubrik «Anästhesie / Informationen zu Medikamenten».

1. Apixaban-Dosierung in den zugelassenen Indikationen¹

1.1. Anwendungsgebiete von Apixaban¹

- Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern
- Behandlung von tiefer Venenthrombose und Lungenembolie und Prävention einer rezidivierenden tiefen Venenthrombose und Lungenembolie bei erwachsenen Patienten
- Prävention venöser thromboembolischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten nach elektiver Hüft- oder Knieersatzoperation

1.2. Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit¹

- Filmtabletten zu 5 mg oder 2.5 mg Apixaban



Tabletten entsprechen nicht der Originalgrösse

1.3. Apixaban-Dosierungen¹

| Indikation | Schlaganfall-Prävention bei nvVHF | Behandlung und Prävention von TVT und LE | | | Prävention von VTE nach orthopädischen Eingriffen |
|---|--|--|-------------------------|---|---|
| | | Akutphase [#] (7 Tage) | Behandlung [#] | Prävention ^{##} (nach 6 Monaten) | |
| Therapiedauer | Zeitlich unbegrenzt * | | | | Hüfte: 32-38 Tage Knie: 10-14 Tage |
| a. Standarddosierung | | | | | |
| | 2x 5 mg | 2x 10 mg | 2x 5 mg | 2x 2.5 mg | 2x 2.5 mg |
| b. Eingeschränkte Nierenfunktion | | | | | |
| CrCl ≥50 ml/min | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| CrCl 30-49 ml/min | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| CrCl 15-29 ml/min | Nicht empfohlen (Expertenmeinung)* | | | | |
| CrCl < 15 ml/min | Nicht empfohlen | | | | |
| c. Sonstiges | | | | | |
| Nahrung | Kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden [§] | | | | |
| Kardioversion (nvVHF) | Patienten können während der Kardioversion unter Behandlung mit Apixaban bleiben | | | | |

Tabelle 1: Dosierungsübersicht und praktische Hinweise zum sicheren und wirksamen Einsatz von Apixaban in allen Indikationen (✓ = Standarddosierung gemäss Indikation). Den vollständigen Wortlaut der Indikationen entnehmen Sie bitte der aktuellen Fachinformation auf www.swissmedinfo.ch.

Therapiedauer bei Behandlung akuter TVT oder LE¹

Bei Patienten mit akuter TVT oder LE ist keine Run-In Phase mit Heparinen nötig. Die empfohlene Dosis von Apixaban beträgt 10 mg zweimal täglich während den ersten 7 Tagen, danach 5 mg zweimal täglich.¹ In der Zulassungsstudie AMPLIFY war eine Therapie mit NMH, VKA oder Fondaparinux bis zu 48 h vor dem Beginn mit 10 mg Apixaban 2x täglich erlaubt.²¹ Nach den vorliegenden medizinischen Leitlinien sollte eine kurze Therapiedauer (mindestens 3 Monate) auf transienten Risikofaktoren beruhen (z.B. kürzlich erfolgter chirurgischer Eingriff, Trauma, Immobilisierung).¹

Therapiedauer bei Prävention rezidivierender TVT oder LE¹

Zur Prävention rezidivierender TVT oder LE beträgt die empfohlene Dosis 2.5 mg Apixaban zweimal täglich. Wenn eine Prävention einer rezidivierenden TVT oder LE indiziert ist, sollte mit der Einnahme von 2.5 mg Apixaban 2x täglich nach Abschluss einer mindestens 6-monatigen Therapie mit 5 mg Apixaban 2x täglich oder mit einem anderen Antikoagulans begonnen werden.¹

Die Gesamtdauer der Therapie ist nach sorgfältiger Beurteilung des Nutzens der Behandlung gegenüber dem Blutungsrisiko individuell festzulegen¹. Der Behandlungszeitraum in der AMPLIFY-Studie betrug 6 Monate²¹, in der AMPLIFY-EXT Studie 12 Monate²².

* Nicht publizierte Expertenmeinung.

[§] Bei einer Dosis von 10 mg hat die Einnahme zusammen mit Nahrung keinen Einfluss auf die AUC oder die C_{\max} von Apixaban.¹

1.4. Dosisreduktion von Apixaban¹

Zur Schlaganfallprävention bei nvVHF ist aufgrund der CrCl alleine keine Dosisanpassung erforderlich. Eine Dosisreduktion auf 2.5 mg Apixaban 2x täglich ist jedoch erforderlich, wenn mindestens 2 der folgenden 3 Kriterien erfüllt sind:

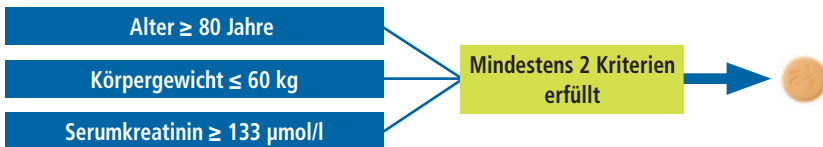


Abbildung 1.1.: Kriterien zur Dosisreduktion von Apixaban 5 mg 2x täglich auf 2.5 mg 2x täglich

Zur Behandlung von TVT und LE, zur Prävention rezidivierender TVT und LE, sowie zur Prävention von VTE nach orthopädischen Eingriffen ist aufgrund von Patientencharakteristika wie Alter, Gewicht oder Serumkreatinin keine Dosisanpassung von Apixaban erforderlich.

1.5. Vorgehen bei einer vergessenen Dosis von Apixaban¹

Wenn eine Dosis versäumt wurde, sollte der Patient Apixaban unverzüglich einnehmen und danach die zweimal tägliche Einnahme wie bisher fortsetzen.

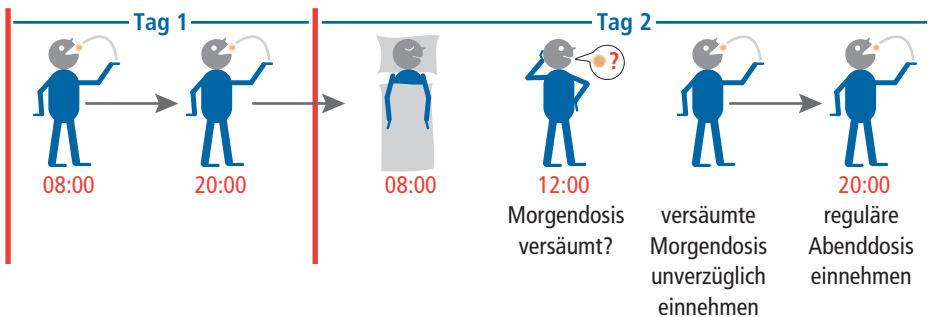


Abbildung 1.2.: Beispiel für Vorgehen bei einer vergessenen Dosis von Apixaban*

* Nicht publizierte Expertenmeinung
Tabletten sind nicht in Originalgröße dargestellt.

1.6. Kontraindikationen und Warnhinweise¹

1.6.1. Kontraindikationen¹

- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe
- Klinisch relevante aktive Blutung
- Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen, schwere Leberinsuffizienz (Child Pugh C)

1.6.2. Anwendung nicht empfohlen bei^{1#}

- Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min* und Dialysepatienten
- Gleichzeitiger Anwendung mit starken Induktoren von CYP3A4 und P-gp zur Behandlung von TVT und LE
- Patienten mit LE, die hämodynamisch instabil sind oder gegebenenfalls eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen
- Patienten nach Operation einer kürzlich zurückliegenden Hüftfraktur*
- Patienten mit künstlichen Herzklappen
- Schwangerschaft und Stillzeit

1.6.3. Anwendung mit Vorsicht bei^{1#}

- Patienten mit leichter oder mässiger Leberinsuffizienz (Child Pugh A oder B)
- Gleichzeitiger Anwendung mit NSAIDs einschliesslich Acetylsalicylsäure (ASS)
- Aktiven ulzerativen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
- Bakterieller Endokarditis

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Apixaban wurden bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht bestimmt.

* Nicht publizierte Expertenmeinung

Die vollständige Übersicht aller Warnhinweise entnehmen Sie bitte der aktuellen Fachinformation auf www.swissmedicinfo.ch.

2. Pharmakokinetik von Apixaban

| | Apixaban | Enoxaparin | Marcoumar® | Sintrom® |
|---|---|---|---|---|
| Bioverfügbarkeit | ca. 50% ¹ Einnahme mit oder ohne Nahrung ¹ | s.c. ca. 100% ¹³ | 100% | mind. 60% ¹⁴ |
| Plasmaspiegel Plafonierung? | bis 10 mg lineare Pharmakokinetik, >10 mg Absorption limitiert und Bioverfügbarkeit vermindert ¹ | Nein, sehr hohe Spiegelwerte möglich ¹³ | Nein, sehr hohe Spiegelwerte möglich | Nein, sehr hohe Spiegelwerte möglich |
| Zeit zur maximalen Konzentration (T _{max}) | 3–4 h ¹ | 3–5 h | | 1-3 h nach einmaliger Einnahme von 10 mg ¹⁴ |
| Antikoagulation: Wirkungseintritt | Rascher Wirkeintritt ¹⁵ | Nach 30 min | 48-72 h Volle Wirkung nach 5-7 Tagen ¹⁶ | ca. 36–72 h ¹⁴ |
| HWZ | Ca. 12 h ¹ (12 h bei 18–40 Jahren; 15 h bei 65 Jahren) ¹⁷ | 4–7 h ¹³ | ca. 160 h ¹⁶ | 8–11 h ¹⁴ |
| Einfluss der Nierenfunktion auf Antikoagulans-Spiegel | Gering 27% werden renal eliminiert ¹ | Gross Hauptsächlich renal eliminiert ¹³ HWZ 17 h bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ¹⁸ | Gering Hauptsächlich hepatisch eliminiert ¹⁶ | Akkumulation nicht ausgeschlossen ¹⁴ |
| Zeitpunkt nach Absetzen, bei dem die Hämostase durch das Antikoagulans nur noch wenig beeinflusst** | 24-30 h | Prophylaktisch: > 6 h Therapeutisch: > 8 h | INR 2.5 > 60–88 h Starke Unterschiede zwischen Patienten | INR 2.5 > 48–72 h Starke Unterschiede zwischen Patienten |
| Patientenbezogene Faktoren, welche diesen Zeitpunkt verlängern können** | Nierenfunktion, Leberfunktion | Nierenfunktion | Höhe der Erhaltungsdosis, Ernährung, Co-Medikation, Leberfunktion | Höhe der Erhaltungsdosis, Ernährung, Co-Medikation, Leberfunktion |

Tabelle 2: Pharmakologische Eigenschaften von Apixaban, Enoxaparin und VKA

Apixaban hat eine ähnliche Pharmakokinetik wie die niedermolekularen Heparine. Der Plasmaspiegel flutet schnell an und ab. Die Wirkung setzt rasch ein, maximale Blutspiegel werden nach 3-4 h erreicht.¹

Apixaban hat eine Bioverfügbarkeit von etwa 50% und wird über renale (27%) und nicht-renale Eliminationswege (inkl. Metabolismus und biliäre Ausscheidung) ausgeschieden.¹

* Bei einer Dosis von 10 mg hat die Einnahme zusammen mit Nahrung keinen Einfluss auf die AUC oder die C_{\max} von Apixaban.¹

** Nicht publizierte Expertenmeinung.

3. Einfluss auf Gerinnungstests und Messung von Apixaban

3.1. Einfluss von Apixaban auf Gerinnungstests

Apixaban beeinflusst die Ergebnisse verschiedener Gerinnungstests (siehe Tabelle 3). Die Veränderungen sind jedoch gering und variabel und werden nicht zur Beurteilung der pharmakodynamischen Auswirkungen von Apixaban empfohlen. Normale Werte schliessen eine Einnahme von Apixaban nicht aus.

| | Quick (%) | INR | aPTT | TT | Fibrinogen | D-Dimere |
|----------|-----------|-----|------|----|------------|----------|
| Apixaban | ↓ ↔ | ↑ ↔ | ↑ | ↔ | ↔ | ↔ |

Tabelle 3: Auswirkungen einer Behandlung mit Apixaban auf verschiedene Gerinnungstests (adaptiert nach Gavillet, Angelillo-Scherrer²³ und Fachinformation¹)

Apixaban weist über ein breites Konzentrationsspektrum eine direkte, lineare Korrelation zur Anti-FXa-Aktivität auf¹⁹, daher eignet sich die Messung der Anti-FXa-Aktivität für Rückschlüsse auf die antikoagulatorische Aktivität von Apixaban.

3.2. Messung von Apixaban

Die Behandlung mit Apixaban im täglichen Einsatz muss nicht monitort werden. In bestimmten Situationen (siehe Kapitel 3.3.) können Apixaban-Spiegel mit dem chromogenen Anti-FXa-Test gemessen werden. Daten aus klinischen Studien liegen zur Zeit nur für den chromogenen Rotachrom-Heparin-Test vor.⁷

Die Anti-FXa-Aktivität und die erwarteten Apixaban-Spiegel im Steady state unterliegen interindividuellen Schwankungen.⁷ Das Verhältnis der 95. zur 5. Perzentile der medianen Plasmaspiegel liegt im Bereich 4 bis 6.⁷ Aus den in klinischen Studien ermittelten Durchschnittswerten können jedoch keine klinisch relevanten Werte für den einzelnen Patienten abgeleitet werden.⁷

3.3. Bestimmungen des Plasmaspiegels – in welchen Situationen?

Auch wenn eine Behandlung mit Apixaban keine Routineüberwachung der Exposition erfordert, kann der Rotachrom® Anti-FXa-Test in Ausnahmesituationen nützlich sein. Die Messung der Anti-FXa-Aktivität für Apixaban sollte in folgenden Situationen in Betracht gezogen werden*:

- Patienten mit unerklärten, aktiven Blutungen
- Akute Verschlechterung der Nierenfunktion
- Unklarheit zu Zeitpunkt und Dosis der letzten Apixaban Einnahme vor notfallmässigen Eingriffen
- Verdacht auf Intoxikation

* Nicht publizierte Expertenmeinung.

4. Ein- und Umstellungsmanagement bei Apixaban

4.1. Einstellen eines Patienten auf Apixaban (Checkliste)

Start mit indizierter Dosis gemäss Indikation, siehe Kapitel 1.3.¹

Die folgenden Abklärungen sind vorgängig notwendig*:

- Liegen Kontraindikationen oder Warnhinweise vor (siehe Kapitel 1.6.)?
- Bei Patienten mit nvVHF → Bestimmung der Kreatinin-Clearance und ev. Dosisanpassung (siehe Kapitel 1.4.)
- Blutungsanamnese
- Bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko → Hämoglobin-Ausgangswert bestimmen

4.2. Umstellung von anderen Antikoagulantien auf Apixaban und umgekehrt

4.2.1. Umstellung eines Patienten von VKA auf Apixaban

Bei Umstellung auf Apixaban sollte die VKA-Therapie beendet und der INR-Wert regelmässig gemessen werden. Die Behandlung mit Apixaban kann beginnen, sobald der INR-Wert <2.0 ist.¹

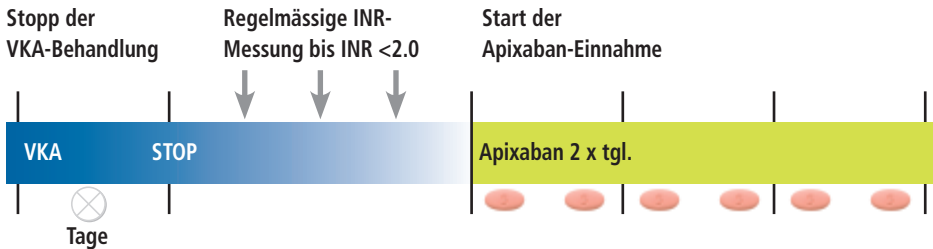


Abbildung 2.1.: Beispiel für Vorgehen bei Umstellung von oralen Antikoagulantien (Marcoumar®, Sintrom®) auf 5 mg Apixaban 2x täglich*

* Nicht publizierte Expertenmeinung.
Tabletten sind nicht in Originalgrösse dargestellt.

4.2.2. Umstellung eines Patienten von parenteralen Antikoagulantien auf Apixaban und umgekehrt

Niedermolekulare Heparine (NMH):

Diese Antikoagulantien haben eine sehr ähnliche Pharmakokinetik und können daher 1:1 ausgetauscht werden (Pharmakokinetik siehe Kapitel 2). Die Umstellung parenteraler gerinnungshemmender Behandlung zu Apixaban (und umgekehrt) kann im Allgemeinen auf die nächste Dosissgabe hin erfolgen.¹

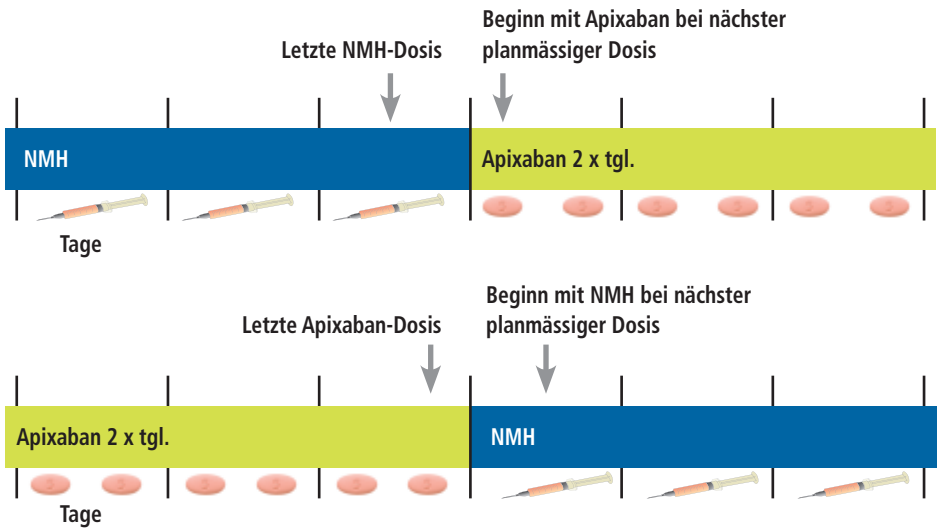


Abbildung 2.2.: Beispiel für Vorgehen bei Umstellung von parenteralen Antikoagulantien (Enoxaparin, Dalteparin etc.) auf 5 mg Apixaban 2x täglich und umgekehrt*

Daten zum Umstellen von Fondaparinux auf Apixaban liegen nicht vor. Fondaparinux hat eine deutlich längere HWZ als die NMH (13-21 h).¹²

Unfraktionierte Heparine (Liquemin i.v.):

Die erste Dosis Apixaban sollte innerhalb von 4 h nach Absetzen der i.v. Infusion eingenommen werden.*

* Nicht publizierte Expertenmeinung
Tabletten sind nicht in Originalgrösse dargestellt.

4.2.3. Umstellung eines Patienten von Apixaban auf VKA

Bei Therapiewechsel von Apixaban auf VKA soll Apixaban während 48 Stunden nach erster Dosigabe des VKA weiterhin angewendet werden.¹ Laut Expertenmeinung sollte die gleichzeitige Verabreichung von Apixaban und VKA fortgesetzt werden, bis der INR-Wert ≥ 2.0 ist.⁷

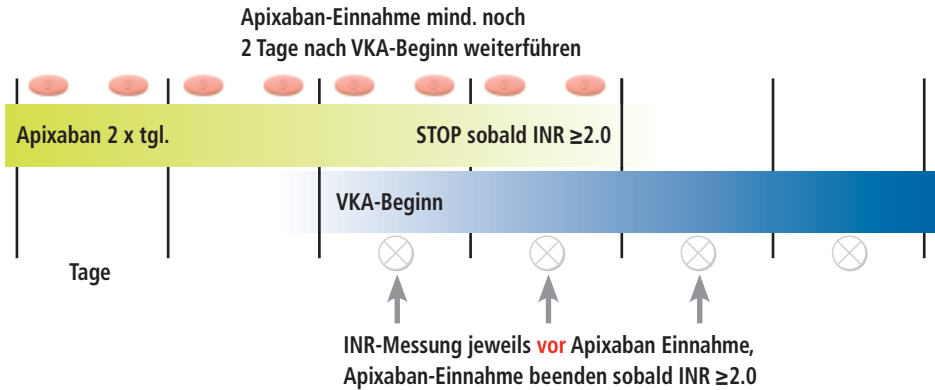


Abbildung 2.3.: Beispiel für Vorgehen bei Umstellung von 5 mg Apixaban 2x täglich auf orale Antikoagulation (Marcoumar®, Sintrom®)*

* Nicht publizierte Expertenmeinung
Tabletten sind nicht in Originalgröße dargestellt.

5. Management von Patienten unter Apixaban bei invasiven Verfahren und chirurgischen Eingriffen

5.1. Apixaban bei geplanten invasiven Verfahren und chirurgischen Eingriffen

Ein invasives Verfahren oder eine Operation darf frühestens 24 Stunden nach der letzten Einnahme von Apixaban geplant und durchgeführt werden, dieses Zeitfenster sollte aber abhängig vom Blutungsrisiko individuell angepasst werden (siehe unten).*

Eine überbrückende Antikoagulation für Patienten mit nvVHF während 24 bis 48 Stunden nach Absetzen von Apixaban und vor einem Eingriff ist nicht generell erforderlich und soll unterlassen werden.²⁵ Die Therapie mit Apixaban sollte nach chirurgischen oder anderen Eingriffen wieder aufgenommen werden, sobald eine adäquate Hämostase erreicht wurde.¹

5.1.1. Bei Patienten mit mittlerem bis hohem Blutungsrisiko sollte Apixaban mindestens 48 Stunden vor der geplanten Operation oder dem invasiven Eingriff abgesetzt werden.¹ Diese Empfehlung bezieht sich laut Expertengruppe auch auf Eingriffe, für die ein klinisch relevantes Blutungsrisiko nicht ausgeschlossen werden kann oder für die ein Blutungsrisiko nicht akzeptabel ist (z.B. Hirn, Rückenmark, hintere Augenkammer).

Empfehlung: Auslassen der Morgen- und Abenddosis am Tag -2 und Tag -1 vor dem Eingriff. Am Tag des Eingriffs nimmt der Patient keine Morgendosis und beginnt mit der nächsten Dosis, sobald eine adäquate Hämostase erreicht wurde.*

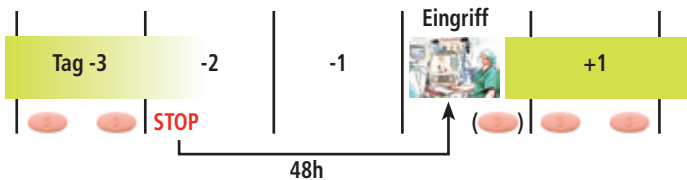


Abbildung 3.1.: Beispiel für Vorgehen bei geplanten Operationen bei Patienten mit mittlerem bis hohem Blutungsrisiko*

* Nicht publizierte Expertenmeinung
Tabletten sind nicht in Originalgröße dargestellt.

5.1.2. Bei Patienten mit niedrigem Blutungsrisiko sollte Apixaban mindestens 24 Stunden vor der geplanten Operation oder dem invasiven Eingriff abgesetzt werden.¹ Dies schliesst Eingriffe ein, für die jegliche mögliche Blutung als minimal eingeschätzt wird, deren Lokalisation unkritisch ist oder die leicht zu kontrollieren ist.

Empfehlung: Auslassen der Morgen- und Abenddosis am Tag -1 vor dem Eingriff. Am Tag des Eingriffs nimmt der Patient keine Morgendosis und beginnt mit der nächsten Dosis, sobald eine adäquate Hämostase erreicht wurde.*

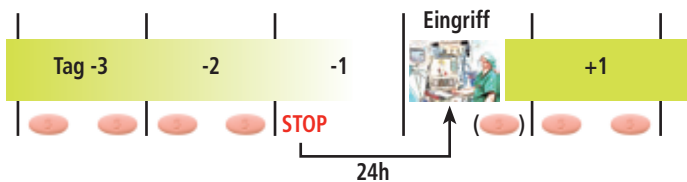


Abbildung 3.2.: Beispiel für Vorgehen bei geplanten Operationen bei Patienten mit niedrigem Blutungsrisiko*

* Nicht publizierte Expertenmeinung
Tabletten sind nicht in Originalgrösse dargestellt.

5.2. Apixaban bei nicht-elektiven Eingriffen & Notfalleingriffen^{7,10}

Wenn die Operation bzw. der invasive Eingriff nicht verschoben werden kann, sollten unter Berücksichtigung des Blutungsrisikos entsprechende Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden (siehe auch Kapitel 9). Das Blutungsrisiko sollte gegen die Dringlichkeit des Eingriffes abgewogen werden.

Auch wenn eine Behandlung mit Apixaban keine Routineüberwachung der Exposition erfordert, kann der Rotachrom® Anti-FXa-Test in Ausnahmesituationen nützlich sein, wenn die Kenntnis der Apixaban-Exposition bei klinischen Entscheidungen hilfreich sein könnte, z.B. bei Überdosierungen und Notfalloperationen (siehe Kapitel 3).

5.3. Apixaban bei Spinal- und Epiduralanästhesie sowie tiefen Blöcken

Die empfohlenen Zeitintervalle der Expertengruppe vor bzw. nach neuroaxialen Verfahren bei Patienten unter Apixaban sind in Abbildung 4.1./2. aufgelistet.

Empfehlung bei Patienten mit 5 mg Apixaban 2x täglich: Auslassen der Morgen- und Abenddosis am Tag -3, -2 und -1 vor dem Eingriff und am Tag des Eingriffs. 12-24h nach dem Eingriff wird der Katheter entfernt. Die Behandlung mit Apixaban darf frühestens 6h nach Katheterentfernung wieder aufgenommen werden und der Patient muss engmaschig kontrolliert werden.*

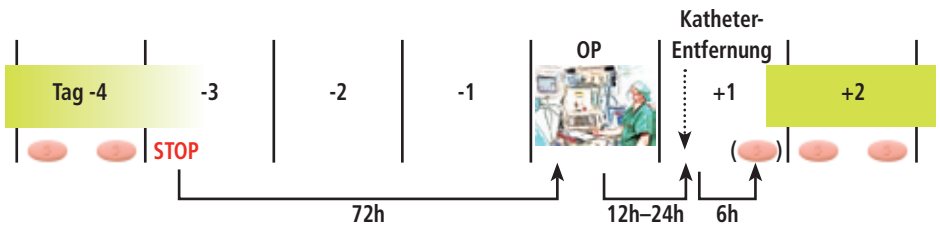


Abbildung 4.1.: Beispiel für Vorgehen bei Spinal- und Epiduralanästhesie sowie tiefen Blöcken bei Patienten mit 5 mg Apixaban 2x täglich*

* Nicht publizierte Expertenmeinung
Tabletten sind nicht in Originalgröße dargestellt.

Empfehlung bei Patienten mit 2.5 mg Apixaban 2x täglich: Auslassen der Abenddosis am Tag -2 und der Morgen- und Abenddosis am Tag -1 vor dem Eingriff und am Tag des Eingriffs. 12-24h nach dem Eingriff wird der Katheter entfernt. Die Behandlung mit Apixaban darf frühestens 6h nach Katheterentfernung wieder aufgenommen werden und der Patient muss engmaschig kontrolliert werden.*

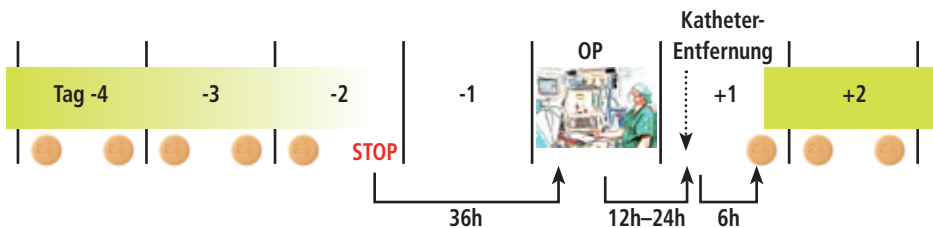


Abbildung 4.2.: Beispiel für Vorgehen bei Spinal- und Epiduralanästhesie sowie tiefen Blöcken bei Patienten mit 2.5 mg Apixaban 2x täglich*

Bei Patienten mit eingeschränkter Niereninsuffizienz (CrCl < 50 ml/min oder Serumkreatinin \geq 133 μ mol/l) sollte Apixaban 72h vor der Operation abgesetzt werden (siehe Abbildung 4.1.)*

Sollte irrtümlicherweise ein Katheter belassen worden sein, empfehlen wir die Gabe von Apixaban entsprechend der Schemata der Abbildung 4.1 oder der Abbildung 4.2 (je nach Apixaban-Dosierung) zu unterbrechen und den Katheter dann zu entfernen. Eine Bestimmung der Apixaban-Plasmakonzentration kann angezeigt sein. Diese Patienten sind engmaschig hinsichtlich der Symptome einer neurologischen Schädigung zu überwachen.*

Zur Regionalanästhesie in Patienten mit Apixaban liegen aus den Studien ARISTOTLE⁵, AVERROES⁶ und ADVANCE²⁻⁴ sowie AMPLIFY²¹ und AMPLIFY-EXT²² keine Daten vor.

5.4. Apixaban bei peripheren Nervenblockaden

Bei peripheren Nervenblockaden sind keine besonderen Massnahmen notwendig*. Allerdings gilt es, das mit dem möglichen Eingriff assoziierte Blutungsrisiko und die entsprechenden Empfehlungen zu beachten (siehe Kapitel 5).

* Nicht publizierte Expertenmeinung
Tabletten sind nicht in Originalgröße dargestellt.

6. Postoperativer Dosierungsbeginn nach elektiven Hüft- oder Knieersatzoperationen

Zur Prävention venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) nach elektiver Hüft- oder Knieersatzoperation beträgt die empfohlene Dosis 2.5 mg Apixaban 2x täglich. Die erste Dosis soll 12 bis 24 Stunden postoperativ verabreicht werden.¹ Dies ermöglicht die Einnahme am Morgen nach der Operation und lässt Zeit für die Beobachtung des Patienten, bevor die Behandlung mit Apixaban begonnen wird. Zudem erlaubt dieses Zeitfenster den Eintritt der physiologischen Hämostase (6 h)⁸, das Abklingen postoperativer Übelkeit und eine Verminderung des Risikos für Erbrechen⁹, bevor eine Behandlung mit einem Antikoagulans begonnen wird.

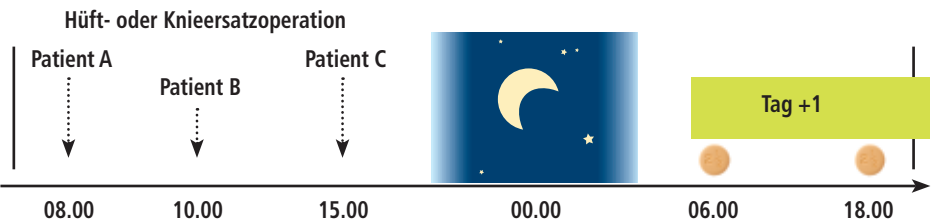


Abbildung 5: Möglicher zeitlicher Verlauf der Prophylaxe mit 2.5 mg Apixaban 2x täglich beginnend nach einer Hüft- oder Knieersatzoperation*

Empfohlene Behandlungsdauer mit 2.5 mg Apixaban 2x täglich beträgt¹:

- nach Hüftgelenkersatz 32 bis 38 Tage
- nach Kniegelenkersatz 10 bis 14 Tage

* Nicht publizierte Expertenmeinung
Tabletten sind nicht in Originalgröße dargestellt.

7. Interaktionspotential¹

- Apixaban ist ein Substrat von CYP3A4* und P-gp.
- Apixaban bewirkt keine relevante Inhibition oder Induktion von CYP-Isoformen (inkl. CYP3A4) oder von P-gp, daher wird nicht erwartet, dass Apixaban den Plasmaspiegel anderer Medikamente beeinflusst.*
- Substanzen, die gleichzeitig starke Inhibitoren oder Induktoren des CYP3A4 und des P-gp-Transporters sind, haben einen klinisch relevanten Einfluss auf den Apixaban-Plasmaspiegel.

| Klasse oder Substanzen | Beispiele | Kombination mit Apixaban* | Apixaban-Plasmaspiegel* | Kommentar* |
|---|---|---------------------------|-------------------------|--|
| Starke Inhibitoren von CYP3A4 und P-gp | Ketoconazol Itraconazol Voriconazol Posaconazol Ritonavir | ✓ | ↑ | Kombination möglich, Anwendung mit Vorsicht; klinische Überwachung empfohlen |
| Mässige oder schwache Inhibitoren von CYP3A4 und/ oder P-gp | Diltiazem Naproxen | ✓ | ↗ | Kombination möglich (Kombination mit Naproxen: Blutungsrisiko, siehe NSAR) |
| Starke Induktoren von CYP3A4 und P-gp | Rifampin Phenytoin Carbamazepin | ✓ | ↓ | Kombination möglich, Anwendung mit Vorsicht |
| | Phenobarbital Johanniskraut | ✗ | ↓ | Zur Behandlung von TVT und LE wird die gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen |
| Digoxin Atenolol Famotidin | | ✓ | ↔ | Kombination möglich |
| ASS (≤ 100 mg)* | | ✓ | ↔ | Erhöhtes Blutungsrisiko, gleich wie mit VKA oder NMH |
| Clopidogrel (75 mg) | | ✓ | ↔ | Erhöhtes Blutungsrisiko, gleich wie mit VKA oder NMH |
| NSAR, Naproxen | | ✓ | ↔ | Erhöhtes Blutungsrisiko, gleich wie mit VKA oder NMH |

* Nicht publizierte Expertenmeinung

Fortsetzung von Tabelle Seite 19

| Klasse oder Substanzen | Beispiele | Kombination mit Apixaban* | Apixaban-Plasmaspiegel* | Kommentar* |
|--|--|---------------------------|-------------------------|---|
| Duale Plättchenhemmung | | ✗ | ↔ | Erhöhtes Blutungsrisiko |
| Antikoagulantien | NMH UFH OAK | ✗ | ↔ | Erhöhtes Blutungsrisiko, Vorgehen bei Wechsel siehe Kapitel 4 |
| Faktor Xa inhibierende Oligosaccharide | Fondaparinux | ✗ | ↔ | Erhöhtes Blutungsrisiko |
| Direkte Thrombin-II-Inhibitoren | Desirudin | ✗ | ↔ | Erhöhtes Blutungsrisiko |
| Thrombolytika | Alteplase Urokinase Reteplase Streptokinase Tenecteplase | ✗ | ↔ | Erhöhtes Blutungsrisiko |
| GPIIb/IIIa Rezeptorantagonisten | Abciximab Eptifibatid | ✗ | ↔ | Erhöhtes Blutungsrisiko |
| Dipyridamol | | ✗ | ↔ | Erhöhtes Blutungsrisiko |

Tabelle 4: Interaktionen von Apixaban mit Komedikationen¹

a. Erhöhtes Blutungsrisiko bei Kombination mit Thrombozytenaggregationshemmern

In der ARISTOTLE-Studie bei Patienten mit Vorhofflimmern erhöhte der zusätzliche Einsatz von Acetylsalicylsäure das Risiko für schwere Blutungen:⁵

- in der Apixaban-Gruppe von 1.8% auf 3.4% pro Jahr
- in der Warfarin-Gruppe von 2.7% auf 4.6% pro Jahr

Apixaban in Kombination mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel (Tripeltherapie) wird nicht empfohlen.* Eine Tripeltherapie von Apixaban mit Acetylsalicylsäure und Ticagrelor oder Prasugrel ist kontraindiziert.*

* Nicht publizierte Expertenmeinung

8. Überdosierung/Intoxikation¹

Antidot

- Es ist zurzeit kein Antidot für Apixaban verfügbar.

Aktivkohle mit Sorbitol

- Bei gesunden Probanden reduzierte die Gabe von Aktivkohle mit Sorbitol 2 bzw. 6 Stunden nach Einnahme von 20 mg Apixaban die mittlere Apixaban AUC um 50% bzw. um 27%. Die mittlere Halbwertszeit von Apixaban wurde von 13.4 Stunden (bei alleiniger Apixaban-Einnahme) auf 5.3 bzw. 4.9 Stunden reduziert, wenn Aktivkohle mit Sorbitol 2 bzw. 6 Stunden nach Apixaban gegeben wurde. Daher könnte die Gabe von Aktivkohle zur Behandlung einer Überdosierung oder versehentlichen Einnahme sinnvoll sein.

Hämodialyse

- Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung von Apixaban (87%) ist es unwahrscheinlich, dass die Hämodialyse ein effektives Mittel zur Behandlung einer Apixaban-Überdosis ist.

Wichtig: Bei Dosen >10 mg zeigt Apixaban eine durch die Löslichkeit begrenzte Resorption mit verminderter Bioverfügbarkeit;¹ dies könnte die aufgenommene Menge an Apixaban begrenzen, womit das Ausmass einer Intoxikation limitiert wird.*

In Kapitel 9 finden sich Empfehlungen zum Management einer aktiven Blutung bei Verdacht auf Apixaban-Einnahme.

* Nicht publizierte Expertenmeinung

9. Management einer aktiven Blutung bei Verdacht auf Apixaban-Einnahme*

9.1. Abklärungen

- Zeitpunkt der letzten Apixaban Einnahme und Dosis?
- Nimmt Patient Plättchenhemmer, NSAR, starke CYP3A4-Inhibitoren (siehe auch Interaktionstabelle Kapitel 7)?
- Hat der Patient eine inhärente Blutungsneigung?
- Liegt eine Leber- oder Niereninsuffizienz vor?

9.2. Labortests

Quick, INR, aPTT: Bei Verdacht auf Apixaban-Einnahme gleichzeitig chromogenen Anti-Xa-Test anfordern (siehe Kapitel 3).

Cave: Normaler Quick/INR oder aPTT schliesst die Einnahme von Apixaban nicht aus.

9.3. Einleiten der spitalüblichen Massnahmen bei Blutungen

- Anwenden der üblichen Massnahmen und Behandlungsalgorithmen (chirurgisch, Volumenersatz etc.) zur Blutstillung einer aktiven Blutung.
- Folgender Algorithmus wird in dieser Reihenfolge empfohlen (schrittweise, falls die Blutung nicht sistiert):
 1. Einsatz von Tranexamsäure (10–15 mg/kg)
 2. Desmopressin erwägen (0.3 µg/kg)
 3. PCC-Präparate (20–25 IE/kg KG), insbesondere bei nachgewiesener Apixaban-Konzentration im Blut des Patienten

In vitro Studien weisen darauf hin, dass die Verabreichung von PCCs (Prothrombinkomplex-Konzentrate) die antikoagulatorische Wirkung von Apixaban reversieren kann.^{20, 24} Zurzeit liegen jedoch keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von PCCs zur Blutungskontrolle in Patienten unter Apixaban vor.

9.4. Antidot

Antidots (Gegenmittel) gegen Faktor Xa-Antagonisten sind in klinischer Entwicklung. Zurzeit ist kein Antidot zu Apixaban verfügbar.

Dank der kurzen HWZ von Apixaban von ungefähr 12-15 Stunden^{1,17} sollte die gerinnungshemmende Wirkung von Apixaban nach 24-30 Stunden (2 Halbwertszeiten) deutlich geringer sein.*

* Nicht publizierte Expertenmeinung.

Referenzen

1. Eliquis® (Apixaban): aktuelle Schweizer Fachinformation auf www.swissmedinfo.ch
2. Lassen MR et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med.* 2009;361(6):594-604.
3. Lassen MR et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2010;375(9717):807-15
4. Lassen MR et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2487-98.
5. Granger CB et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92.
6. Connolly SJ et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364(9):806-17.
7. Expertenmeinung basierend auf der aktuellen Eliquis® (Apixaban) EU Produktinformation auf www.ema.europa.eu/ema/
8. Rosencher N et al. Selected new antithrombotic agents and neuraxial anaesthesia for major orthopaedic surgery: management strategies. *Anaesthesia.* 2007;62:1154-1160.
9. Fareed J, Hull R. Apixaban to prevent venous thromboembolism after knee replacement. *Lancet.* 2010;375:779-780.
10. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: Thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on perioperative haemostasis and the French Study Group on thrombosis and haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011;104:669-676.
11. Gogarten W et al. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27:999-1015.
12. Arixtra® (Fondaparinux): aktuelle Schweizer Fachinformation auf www.swissmedinfo.ch
13. Clexane® (Enoxaparin): aktuelle Schweizer Fachinformation auf www.swissmedinfo.ch
14. Sintrom® (Acenocoumarol): aktuelle Schweizer Fachinformation auf www.swissmedinfo.ch
15. Ru San T et al. Stroke prevention in atrial fibrillation: understanding the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Thrombosis.* 2012;2012:108983.
16. Marcoumar® (Phenprocoumon): aktuelle Schweizer Fachinformation auf www.swissmedinfo.ch
17. Frost C et al. Effects of Age and Gender on the Single-Dose Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD) of Apixaban. Poster presented at International Society on Thrombosis and Haemostasis; July 11-16, 2009; Boston, USA
18. Sanderink GJ et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. *Thromb Res* 2002;105:225-231.
19. Barrett YC et al. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost.* 2010;104(6):1263-71.
20. Escolar G et al. Reversal of apixaban induced alterations in hemostasis by different coagulation factor concentrates: significance of studies in vitro with circulating human blood. *PLoS One.* 2013 Nov 11;8(11):e78696.
21. Agnelli G et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369:799-808.
22. Agnelli G et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368:699-708.
23. Gavillet M, Angelillo-Scherrer A. Quantification of the anticoagulatory effect of novel anticoagulants and management of emergencies *Cardiovasc Med* 2012; 15: 170-179.
24. Martin AC et al. Evaluation of recombinant activated factor VII, prothrombin complex concentrate, and fibrinogen concentrate to reverse apixaban in a rabbit model of bleeding and thrombosis. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 9;168(4):4228-33.
25. Beyer-Westendorf J et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J.* 2014;35(28):1888-96.

