



PERIOPERATIVES MANAGEMENT BEI ELIQUIS®-PATIENTEN*

- Was ist ELIQUIS®?
- Indikationen
- Perioperatives Management
- Dosierungsempfehlung
- Mögliche Wechselwirkungen

Eliquis®
Apixaban

| Was ist **ELIQUIS®**¹?

ELIQUIS® mit dem Wirkstoff Apixaban gehört zur Klasse der nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen (NOACs).

ELIQUIS® ist ein hochwirksamer, oraler, reversibler, direkter und hochselektiver Inhibitor des aktiven Zentrums von Faktor Xa. Es hemmt die Aktivität des freien und Blutgerinnungsgebundenen Faktors Xa sowie der Prothrombinase. Durch Hemmung des Faktors Xa beugt ELIQUIS® der Bildung von Thrombin und der Entstehung von Thromben vor.

Pharmakologische Eigenschaften von **ELIQUIS®**

Wirkmechanismus	Direkter Faktor-Xa-Inhibitor
Einnahme unabhängig von Mahlzeiten	Ja
Renale Clearance	~ 27 %, zusätzlich biliäre und direkte intestinale Ausscheidung
Mittlere Halbwertszeit ($t_{1/2}$)	~ 12 Stunden
T_{max}	3–4 Stunden

| ELIQUIS® ist in 5 Indikationen zugelassen:*,1

Schlaganfallprophylaxe
bei Patienten mit Vorhofflimmern⁵

Behandlung von
tiefer Venenthrombose
und Lungenembolie



Thromboseprophylaxe
nach elektivem
Kniegelenksersatz



Prophylaxe von
rezidivierender
tiefer Venenthrombose
und Lungenembolie



Thromboseprophylaxe
nach elektivem
Hüftgelenksersatz



Was ist bei Patienten, die **ELIQUIS®** einnehmen, perioperativ zu beachten? ¹

Unterbrechungen in der Therapie sollten generell vermieden werden. Das Absetzen von Antikoagulanzen (einschließlich ELIQUIS®) wegen Operationen oder invasiver Eingriffe erhöht das Thrombose-Risiko der Patienten.

Notoperationen und dringliche Eingriffe mit Blutungsrisiko

Wenn bei ELIQUIS®-Patienten eine Operation oder ein invasiver Eingriff erforderlich ist, die/der nicht verschoben werden kann, sollten unter Berücksichtigung des Blutungsrisikos entsprechende Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden. Das **Blutungsrisiko sollte gegen die Dringlichkeit des Eingriffes abgewogen** werden.

Elektive Eingriffe mit Blutungsrisiko

Wenn sich ein ELIQUIS®-Patient einem elektiven Eingriff unterziehen muss, sollte ELIQUIS® frühzeitig genug abgesetzt werden, um das Risiko einer durch die Antikoagulation verursachten Blutung zu reduzieren.

Gerinnungsparameter wie **PT, INR oder aPTT** werden **zur Beurteilung** der pharmakodynamischen Wirkung von ELIQUIS® **nicht empfohlen**. In Ausnahmesituationen kann ein kalibrierter quantitativer Anti-Faktor Xa-Test nützlich sein.

Wenn die Therapie mit ELIQUIS® begründet unterbrochen werden muss, sollte sie unter Berücksichtigung der klinischen Situation und ausreichender Hämostase schnellstmöglich wieder aufgenommen werden.

Zahnärztliche Eingriffe

Bei den meisten zahnärztlichen Eingriffen handelt es sich um Eingriffe, die mit einem nur minimalen oder geringen Blutungsrisiko verbunden sind.^{7,8}

Hierzu zählen z. B.:

- die Extraktion von 1–3 Zähnen
- parodontale Eingriffe
- Einbringung eines Implantats
- Abszessinzisionen

Das Pausieren von ELIQUIS® sollte in diesen Fällen nach den Empfehlungen zu geplanten invasiven Eingriffen mit niedrigem Blutungsrisiko erfolgen.

Elektive Eingriffe: Perioperatives Management bei ELIQUIS®-Patienten¹

Ist eine Operation oder ein invasiver Eingriff erforderlich, müssen NOACs wie Apixaban oder auch VKA in der Regel abgesetzt werden. Die Dauer der Einnahmepause richtet sich dabei nach dem zu erwartenden Blutungsrisiko des Eingriffes.

Geplanter invasiver Eingriff/Operation

Absetzen von ELIQUIS®

Niedriges Blutungsrisiko

Eingriffe, bei denen jegliche mögliche Blutung als minimal eingeschätzt wird, deren Lokalisation unkritisch ist oder leicht zu kontrollieren ist

Mindestens 24 Stunden

vor Beginn des Eingriffes

Mittleres oder hohes Blutungsrisiko

Eingriffe, bei denen ein klinisch relevantes Blutungsrisiko nicht ausgeschlossen werden kann oder für die ein Blutungsrisiko als nicht akzeptabel eingestuft ist

Mindestens 48 Stunden

vor Beginn des Eingriffes



Invasiver Eingriff/Operation



Wiedereinnahme von ELIQUIS®

Sobald wie möglich unter Berücksichtigung der klinischen Situation und ausreichender Hämostase

Bei Patienten, die sich einer Katheter-Ablation wegen Vorhofflimmern unterziehen, muss die Behandlung mit Eliquis nicht unterbrochen werden.

| Wie gehen Sie bei einer Blutung vor?¹

Management von Blutungen¹

- 1.** Die Behandlung muss abgebrochen werden.
- 2.** Die Blutungsquelle muss bestimmt werden.
- 3.** Die Einleitung einer geeigneten Therapie, zum Beispiel chirurgische Blutstillung oder Transfusion von gefrorenem Frischplasma, ist in Erwägung zu ziehen.
- 4.** Die Gabe von Aktivkohle 2 bzw. 6 h nach Einnahme reduzierte die mittlere Apixaban AUC um 50 % bzw. um 27 %.
- 5.** Bei schweren Blutungen sollte die Konsultation eines Gerinnungsexperten in Betracht gezogen werden.

Für Situationen, in denen die Umkehrung der Antikoagulation aufgrund lebensbedrohlicher oder unkontrollierter Blutungen erforderlich ist, steht ein Arzneimittel zur Aufhebung der Wirkung von FXa-Hemmern zur Verfügung*. Die Verabreichung von Prothrombinkonzentrat (PPSB) oder rekombinatem Faktor VIIa kann auch in Erwägung gezogen werden.

Allerdings liegen bisher noch keine Erfahrungen mit der klinischen Anwendung von 4-Faktor PPSB Produkten und der Anwendung von rekombinatem Faktor VIIa zum Stillen von Blutungen bei Personen unter Behandlung mit Apixaban vor.

Eine erneute Gabe von rekombinatem Faktor VIIa und Titration kann in Abhängigkeit von der Verbesserung der Blutung erwogen werden.

| Mögliche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln¹

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die auf die Hämostase wirken

Thrombozytenaggregationshemmer, SSRI/SNRI und NSARs (einschließlich Acetylsalicylsäure (ASS))

Die gleichzeitige Gabe mit ELIQUIS® sollte mit Vorsicht erfolgen, da diese Arzneimittel typischerweise das Blutungsrisiko erhöhen.

Wirkstoffe, die zu schweren Blutungen führen können, z. B. Thrombolytika, GPIIb/IIIa-Rezeptor-antagonisten, Thienopyridine (z. B.: Clopidogrel), Dipyridamol, Dextran und Sulfinpyrazon.

Die gleichzeitige Gabe mit ELIQUIS® wird nicht empfohlen.

Andere Antikoagulanzen, z. B.:

- Heparine^o
- Orale Antikoagulanzen

Kontraindiziert außer:

- bei einem Wechsel zu oder von ELIQUIS® oder
- wenn unfraktioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten oder wenn unfraktioniertes Heparin während der Katheterablation von Vorhofflimmern gegeben wird.

Wechselwirkungen mit starken Inhibitoren von sowohl Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) als auch P-Glykoprotein (P-gp)

Starke Inhibitoren von sowohl Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) als auch P-Glykoprotein (P-gp), wie Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol) oder HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir)

Die gleichzeitige Gabe mit ELIQUIS® wird nicht empfohlen.

Starke Induktoren von CYP3A4 und P-gp

Bei Patienten, die starke Induktoren von CYP3A4 und P-gp erhalten, wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut

In der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit VHF^s sowie in der Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE:

- ELIQUIS® sollte nur mit entsprechender Vorsicht eingesetzt werden
- Keine Dosisanpassung erforderlich.

Für die Behandlung von TVT und die Behandlung von LE

- Der Einsatz von ELIQUIS® wird nicht empfohlen.

Für Wirkstoffe, die nicht als starke Inhibitoren von sowohl CYP3A4 als auch P-gp gesehen werden (z. B. Diltiazem, Naproxen, Clarithromycin, Amiodaron, Verapamil, Quinidin) ist keine Dosisanpassung von Eliquis® nötig.

| Welche Testverfahren stehen Ihnen zur Verfügung?

Blutgerinnungstests¹

Prinzipiell gilt: Eine Behandlung mit ELIQUIS® erfordert keine Routineüberwachung der Exposition. Ein kalibrierter quantitativer Anti-Faktor-Xa-Test kann in Ausnahmesituationen nützlich sein, wenn die Kenntnis der ELIQUIS®-Exposition bei klinischen Entscheidungen hilfreich sein könnte, z. B. bei Überdosierungen und Notfalloperationen.

Prothrombinzeit (PT), INR und aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

Unter den zu erwartenden therapeutischen Dosen sind die beobachteten Veränderungen der Gerinnungsparameter gering und sehr variabel. Sie werden nicht zur Beurteilung der pharmakodynamischen Wirkungen von ELIQUIS® empfohlen.

Anti-Faktor-Xa-Tests

Die Anti-Faktor-Xa-Aktivität steht in enger direkter linearer Beziehung zur Plasmakonzentration von ELIQUIS® und erreicht zum Zeitpunkt der höchsten Plasmakonzentrationen von ELIQUIS® maximale Werte.

Die Anti-FXa-Aktivität durch Apixaban ist anhand einer verminderten Faktor Xa Enzymaktivität in mehreren kommerziell erhältlichen Anti-FXa-Test-Kits nachweisbar; die Ergebnisse unterscheiden sich jedoch in den einzelnen Test-Kits.

ELIQUIS®: Dosierungsempfehlungen^Δ

Dosierungsempfehlung zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmer-Patienten^{§,1}

Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmer-Patienten[§]

5 mg 2 x täglich



Dosisanpassung

ELIQUIS® Dosisreduktionskriterien für spezielle VHF-Patientengruppen¹

- A** Age \geq 80 Jahre (Alter)
- B** Body weight \leq 60 kg (Gewicht)
- C** Creatinin \geq 1,5 mg/dl (\geq 133 μ mol/l)

Mindestens 2 der ABC-Kriterien müssen erfüllt sein

2,5 mg 2 x täglich



Schwere Niereninsuffizienz (CrCl 15–29 ml/min)

2,5 mg 2 x täglich



Dosierungsempfehlung zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT/LE^{#,1}

Behandlung bei tiefer Venenthrombose und Lungenembolie

Tag 1–7
10 mg 2 x täglich



Ab Tag 8–Monat 6*
5 mg 2 x täglich



Prophylaxe von rezidivierenden Venenthrombosen und Lungenembolien

Ab Monat 7*
2,5 mg 2 x täglich



Dosierungsempfehlung zur Thromboseprophylaxe nach Hüft- und Kniegelenkersatzoperation^{** ,1}

Thromboseprophylaxe nach Hüftgelenkersatzoperation

32-38 Tage
2,5 mg 2 x täglich



Thromboseprophylaxe nach Kniegelenkersatzoperation

10-14 Tage
2,5 mg 2 x täglich



^Δ Tabletten nicht in Originalgröße dargestellt.

^{**} Die erste Gabe sollte 12–24 Stunden nach der Operation erfolgen.



LE = Lungenembolien; NSAR = nicht steroidale Antirheumatika; SSRI/SNRI = selektive Serotonin Wiederaufnahme-Hemmer/Serotonin und Noradrenalin Wiederaufnahme-Hemmer; TVT = tiefe Venenthrombosen

Entsprechend den verfügbaren medizinischen Leitlinien sollte eine kurze Therapiedauer (mind. 3 Monate) nur bei Patienten mit transienten Risikofaktoren (z. B. vorausgegangene Operation, Trauma, Immobilisierung) erwogen werden.

+ Die Gesamt-Therapiedauer sollte nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens der Behandlung gegen das Blutungsrisiko individualisiert werden.

* ELIQUIS® (Apixaban): Ein oraler, direkter Faktor-Xa-Inhibitor zur

- Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese, Alter \geq 75 Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse \geq II).¹
- Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.¹
- Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen.¹

§ Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren.

◇ unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.).

Referenzen: 1. ELIQUIS® (Apixaban) Fachinformation, aktueller Stand. 2. Granger CB et al. N Engl J Med 2011;365:981–992. 3. Agnelli G et al. N Engl J Med 2013;369:799–808. 4. Agnelli G et al. N Engl J Med 2013;368:699–708. 5. Lassen MR et al.; ADVANCE-2 Investigators. Lancet 2010;375:807–815. 6. Lassen MR et al.; ADVANCE-3 Investigators. N Engl J Med 2010;363:2487–2498. 7. Steffel J et al. Eur Heart J. 2018 Apr 21;39(16):1330-1393. 8. Kämmerer et al., AWMF-S3-Leitlinie "Zahnärztliche Chirurgie unter oraler Antikoagulation/ Thrombozytenaggregationshemmung"; AWMF-Registernummer: 083-018; Stand: August 2017; gültig bis: August 2020.; in Überarbeitung bis 31.08.2021

Eliquis 2,5 mg Filmtabletten. **Eliquis 5 mg** Filmtabletten. **Wirkstoff:** Apixaban. **Zusammensetzung:** Wirkstoff: 2,5 mg bzw. 5 mg Apixaban. Sonst. Bestandteile: Lactose, Mikrokristalline Cellulose, CroscarmelloseNatrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat, LactoseMonohydrat, Hypromellose, Titandioxid, Triacetin, Eliquis 2,5 mg zusätzlich: Eisen(III)hydroxidoxid x H₂O; Eliquis 5 mg zusätzlich: Eisen(III)oxid. **Anwendungsgebiete:** Prophylaxe v. Schlaganfällen u. systemischen Embolien bei erw. Pat. mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern u. einem o. mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall o. TIA in der Anamnese, Alter \geq 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II). Behandlung v. tiefen Venenthrombosen (TVT) u. Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe v. rezidivierenden TVT und LE bei erw. Eliquis 2,5 mg zusätzlich: Prophylaxe venöser Thromboembolien bei erw. Pat. nach elektiven Hüft- o. Kniegelenkersatzoperationen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gg. den Wirkstoff o.ä.d. sonst. Bestandteile; akute klinisch relevante Blutung; Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie u. einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. Läsionen o. klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden (z.B. akute o. kürzl. aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien m. hohem Blutungsrisiko, kürzl. aufgetretene Hirn o. Rückenmarksverletzungen, kürzl. erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark o. Augen, kürzl. aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte o. vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen o. größere intraspinale o. intrazerebrale vaskuläre Anomalien). Gleichzeitige Anwendung anderer Antikoagulanzen z.B. UFH, niedermol. Heparine, Heparinderivate, orale Antikoagulanzen außer bei Umstellung der Antikoagulation oder mit UFH in Dosen um die Durchgängigkeit e. zentralvenösen o. arteriellen Katheters zu erhalten oder während einer Katheterablation. **Nebenwirkungen:** Häufig: Anämie, Thrombozytopenie; Blutungen am Auge (einschließlich Bindehautblutung); Blutungen, Hämatome, Hypotonie (einschließlich Blutdruckabfall während des Eingriffs); Epistaxis; Übelkeit; Gastrointestinale Blutung, Blutung im Mundraum, Rektalblutung, Zahnfleischblutung; erhöhte GammaGlutamyltransferase, erhöhte AlaninAminotransferase; Hautausschlag; Hämaturie; Abnormale vaginale Blutung, urogenitale Blutung; Kontusion. **Gelegentlich:** Überempfindlichkeitsreaktionen, allergisches Ödem, anaphylaktische Reaktion, Pruritus; Gehirnblutung; Intraabdominalblutung; Hämoptysie; Hämorrhoidalblutung, Hämatochezie; abnormale Leberfunktionstests, erhöhte AspartatAminotransferase, erhöhte Blutwerte für alkalische Phosphatase, erhöhte Blutwerte für Bilirubin; Alopecie; Muskelblutung; Blutung an der Applikationsstelle; Okkultes Blut positiv; Postoperative Blutung (einschließlich postoperatives Hämatom, Wundblutung, Hämatom an Gefäßpunkionsstelle und Blutung an der Kathetereinstichstelle), Wundsekretion, Blutungen an der Inzisionsstelle (einschließlich Hämatom an der Inzisionsstelle), Intraoperative Blutung, Traumatische Blutung. **Selten:** Blutung der Atemwege; Retroperitoneale Blutung. **Nicht bekannt:** Angiodödem. **Weitere Hinweise:** siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** BristolMyers Squibb/Pfizer EEIG, Plaza 254 - Blanchardstown Corporate Park 2 - Dublin 15, D15 T867, Irland. Version 12

