

01.06.2012 Fachübergreifend

Direkte orale Antikoagulanzen in der Praxis

S. Dübgen, M. Spannagl



Die Zahl der Menschen in Deutschland, welche eine Antikoagulation mit einem Vitamin K-Antagonisten durchführen, ist in den letzten Jahren durch eine älter werdende Bevölkerung und eine breitere Indikationsstellung stetig angestiegen. Über 50 Jahre war dies die einzige oral applizierbare Form der Gerinnungshemmung, welche einen effektiven Schutz vor Thromboserezidiven oder kardiogenen Embolien bot. Inzwischen stehen mit Dabigatran (Pradaxa®), Rivaroxaban

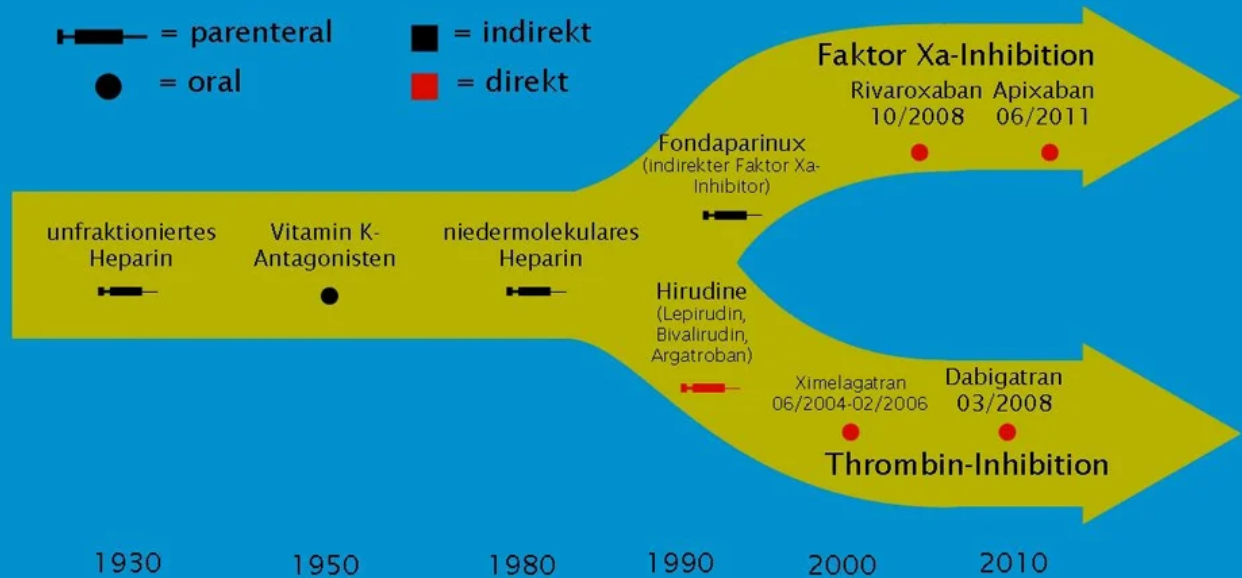
(Xarelto®) und Apixaban (Eliquis®) neue orale Antikoagulanzen zur Verfügung, welche sich durch eine direkte Hemmung des Thrombins oder des aktivierten Faktors Xa auszeichnen. Das Anwendungsspektrum dieser Substanzen wurde zuletzt mit der Zulassung von Rivaroxaban zur Therapie und Rezidivprophylaxe der tiefen Venenthrombose erweitert. Folgender Beitrag gibt einen Überblick zur Anwendung dieser Substanzen.

Historie der Antikoagulanzen

Nachdem in den 30er Jahren die gerinnungshemmende Wirkung der Heparine erforscht wurde und in den 50er Jahren das Nagerbekämpfungsmittel Warfarin in den USA eine Zulassung als Gerinnungshemmer erhielt, kamen in den frühen 80er Jahren die niedermolekularen Heparine als wesentliche Verbesserung auf den Markt. Diese hatten durch ihre ein- bis zweimal tägliche Gabe und sehr breiten therapeutischen Bereich den entscheidenden Vorteil, dass eine Gerinnungsüberwachung nicht mehr zwingend erforderlich war. In den 1990er Jahren begann sich die Suche nach dem idealen Antikoagulanz in zwei Richtungen zu entwickeln. Orientiert an der Faktor Xa-hemmenden Eigenschaft synthetisch hergestellter sulfatierter Oligosaccharide (Fondaparinux, Arixtra®) wurden oral applizierbare direkte Xa-Inhibitoren (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) entwickelt, während Hirudin als direkter Thrombininhibitor die Modellschubstanz für das nun verfügbare Dabigatran darstellte. (Abb.1) Die Eigenschaften der neuen Substanzen erfüllen viele Ansprüche, die man an ein ideales Antikoagulanz haben kann. (Tab. 1)

Abb. 1: Der Paradigmenwechsel in der Therapie mit Antikoagulanzen kündigte sich in den 1990er Jahren durch Fondaparinux als noch indirekten jedoch selektiven Faktor Xa-Inhibitor und die vom Hirudin abgeleiteten direkten Thrombininhibitoren an.

Historie der Antikoagulanzen



Tab. 1: Die Ansprüche an ein ideales Antikoagulanz werden von den verfügbaren Arzneimitteln in unterschiedlicher Weise erfüllt. Auch wenn die neuen direkten Antikoagulanzen viele dieser Eigenschaften erfüllen, ist es bisher nicht gelungen, einen Schutz vor Thromboembolien ohne entsprechende Blutungsneigung zu bewerkstelligen.

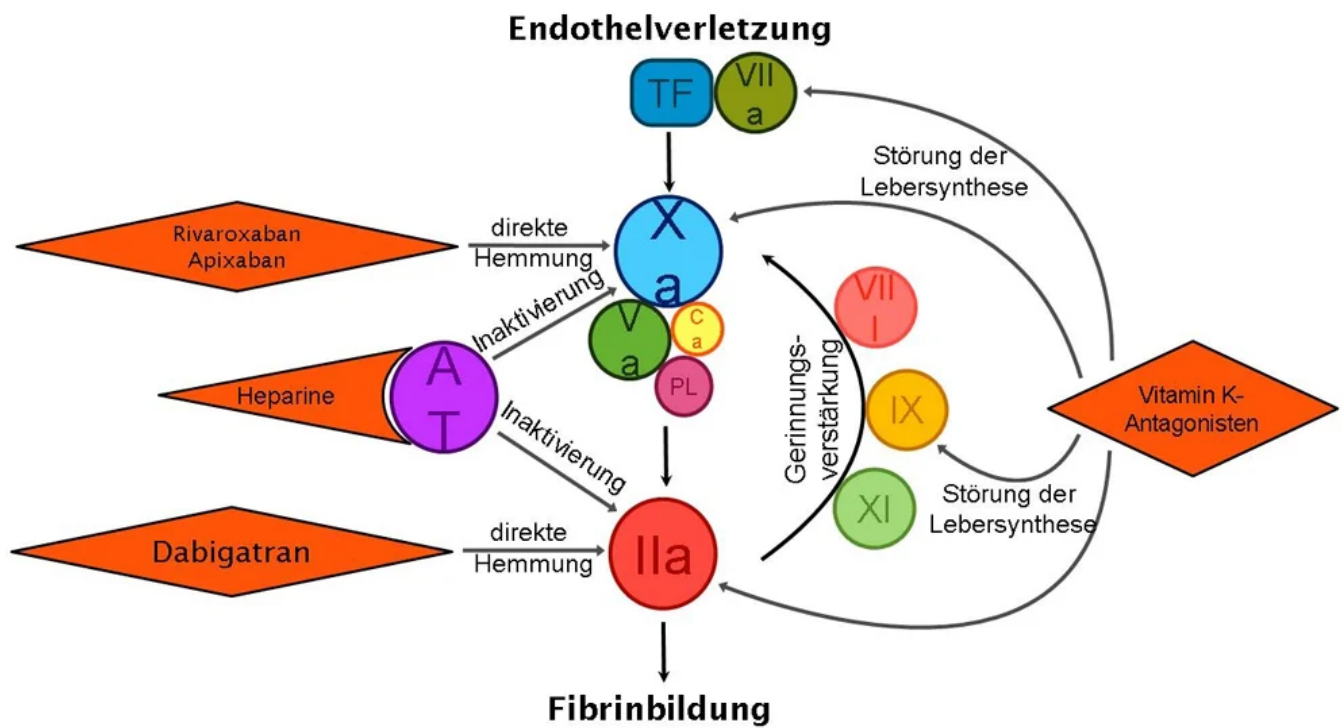
Eigenschaften eines idealen Antikoagulanz	verfügbare Antikoagulanzen				
	Vitamin K-Antagonisten	Niedermolekulares Heparin	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
orale Applikation	+	–	+	+	+
vorhersagbare Dosis-Wirkungs-Beziehung	–	+	+	+	+
breites therapeutisches Fenster	–	++	+	+	+
tägliche Einmaladministration	+	+	–	+	–

Eigenschaften eines idealen Antikoagulanz	verfügbare Antikoagulanzen				
niedrige Kosten	++	–	–	–	–
kein erhöhtes Blutungsrisiko	–	–	–	–	–

Direkte Antikoagulation

Im Gegensatz zu Heparin und den davon abgeleiteten Glykoantikoagulanzen, welche als Katalysatoren die Reaktionsgeschwindigkeit des Antithrombins erhöhen, greifen die neuen Antikoagulanzen direkt in den Gerinnungsprozess ein. Die Endstrecke der plasmatischen Gerinnung ist die Bildung von Thrombin in ausreichend hoher Konzentration, um Fibrinogen in das gerinnselfbildende Fibrin umzuwandeln. Die Bildung von Thrombin geschieht auf phospholipidreichen Oberflächen (aktivierte Thrombozyten) in der Gegenwart von Calcium-Ionen durch den Komplex aus Faktor Xa und Va. Rivaroxaban hemmt direkt ohne Interaktion mit Antithrombin Faktor Xa und Dabigatran blockiert Thrombin (Faktor IIa) (Abb. 2). Dies ist auch der Grund, warum alle gerinnungsphysiologischen Testsysteme sehr sensitiv auf die Gegenwart der neuen Antikoagulanzen wirken, da bei Quick, PTT und Einzelfaktoranalysen die enzymatische Aktivität des Thrombins oder des Faktors Xa gemessen werden. Dabei ist zu beachten, dass die so gemessenen INR-oder Quick-Werte nicht mit den von den Vitamin K-Antagonisten bekannten Zielbereichen vergleichbar sind.

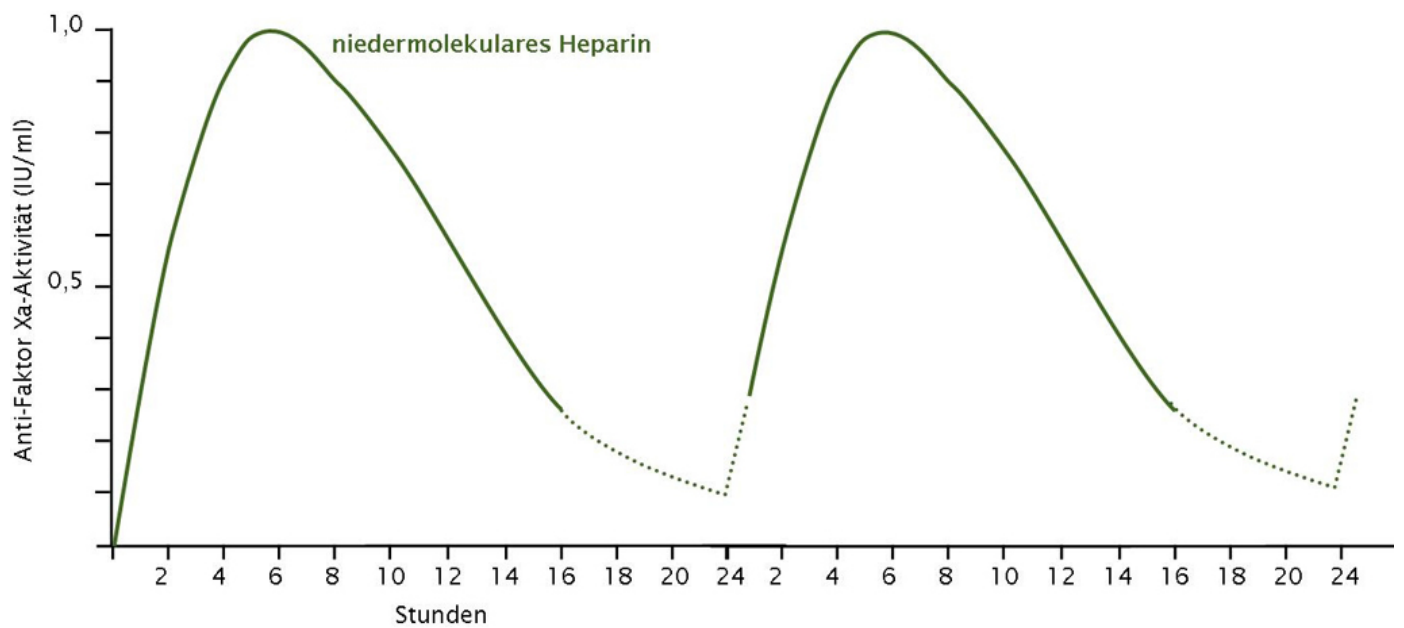
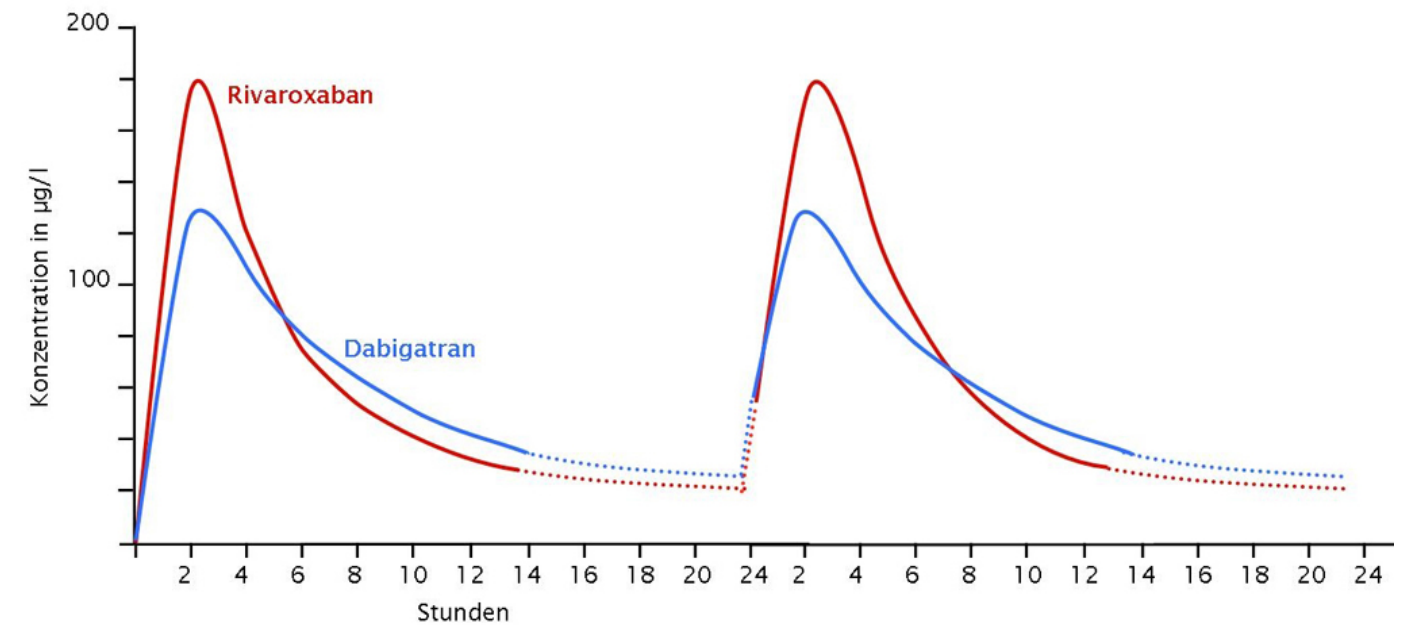
Abb. 2: Im Zentrum des Gerinnungsprozesses, welcher durch Gewebsthromboplastin (TF) und Faktor VIIa initiiert wird, steht die Bildung von Thrombin (IIa) durch Faktor Xa innerhalb des Prothrombinasekomplexes mit Faktor Va, Calcium (Ca) und Phospholipidoberflächen (PL). Die Inaktivierung von Faktor Xa und Thrombin geschieht natürlicherweise durch Antithrombin (AT), dessen Wirkung durch heparinartige Substanzen verstärkt wird. Andersartig ist die direkte Hemmung durch Rivaroxaban, Apixaban oder Dabigatran. Vitamin K-Antagonisten interagieren nicht direkt mit dem Gerinnungssystem, sondern stören die Bildung der Faktoren II, VII, IX und X in der Leber.



Eine Gerinnungsmessung ist in der Regel nicht mehr nötig

Eine Gerinnungsüberwachung der neuen Antikoagulanzen wird im Allgemeinen nicht empfohlen, da bei Beachtung der Kontraindikationen und Vorsichtshinweise, eine Wirksamkeit im angegebenen Dosisbereich vorausgesetzt werden kann, ohne dass es zur Überdosierung oder Unterdosierung kommt. Will man trotzdem einen Wirkungsnachweis durchführen, eignen sich hierzu für Dabigatran am ehesten Thrombinzeit und die sog. ECT (Ecarin Clotting Time) und für die direkten Faktor Xa-Inhibitoren eine Anti-Faktor Xa-Messung mit Kalibration auf das entsprechende Antikoagulanz. Diese Testmethoden sind nicht in allen Laboratorien etabliert und der behandelnde Arzt wird daher versucht sein, trotzdem einen Nachweis mit den verfügbaren Methoden Thromboplastinzeit (Quick) und aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT) durchzuführen. Der Wirkungsnachweis hierüber ist auch möglich und bei der Fragestellung der Compliance völlig ausreichend, es ist aber zu berücksichtigen, dass erstens die hier ermittelten Werte nicht mit einer entsprechenden Wirksamkeit gleichgesetzt werden dürfen, wie sie von Vitamin K-Antagonisten und Heparinen zu erwarten wäre, und zweitens gerade im höheren Dosisbereich die veränderten Gerinnungszeiten der Pharmakonzentration nicht mehr in einem linearen Verhältnis entsprechen. Abgesehen von dem Umstand, dass definierte Zielbereiche wie für die Einstellung der Vitamin K-Antagonisten nicht existieren, ist ferner zu beachten, dass es im Gegensatz zu den in ihrer Pharmakodynamik sehr trägen Vitamin K-Antagonisten im Tagesverlauf zu starken Schwankungen entlang der Pharmakokinetik kommt (Abb. 3). In Abhängigkeit vom Abnahmezeitpunkt kann also die Messung von Spitzen- oder Talspiegeln erfolgen (Tab. 2).

Abb. 3: Die neuen direkten Antikoagulanzen ähneln der Pharmakokinetik des niedermolekularen Heparins, weswegen bei notwendig parenteraler Gabe (z. B. bei Erbrechen und Durchfall) die Tablettengabe einfach durch die Applikation einer Heparinspritze ersetzt werden kann (sog. Switching) (Abb. nach [1])



Tab. 2: Pharmakokinetische Eigenschaften und Interaktionen der neuen Antikoagulanzen.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Bioverfügbarkeit	6,5 %	80-100 %	50 %
max. Wirkspiegel nach	2 h	2-4 h	1-3 h
Halbwertszeit	14-17 h	7-11 h	ca.12 h

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
renale Elimination	85 %	66 %	27 %
Interaktionen über P-gp-Transporter*	++	+	+
Interaktion über CYP3A4 (Cytochrom P450)**	–	+	+
<p>* Gleichzeitige Gabe eines P-gp-Inhibitors bewirkt erhöhte Pharmkonspiegel und damit eine potenzielle Blutungsneigung. P-gp-Inhibitoren sind z. B. Amiodaron, Diltiazem, Nifedipin, Verapamil, Azol-Antimykotika Clarithromycin, Erythromycin. Gleichzeitige Gabe eines P-gp-Induktors bewirkt eine Wirkungsabschwächung. P-gp-Induktoren sind z. B. Johanniskraut, Phenytoin, Rifampicin.</p> <p>** Gleichzeitige Gabe eines CYP3A4-Enzyminhibitors führt zu erhöhten Wirkspiegeln und damit einer potenziellen Blutungsneigung. CYP3A4-Inhibitoren sind z. B. Amiodaron, Cimetidin, Clarithromycin, Diltiazem, Erythromycin, Azol-Antimykotika, Grapefruitsaft, HIV-Proteaseinhibitoren, Valproat, Verapamil. Gleichzeitige Gabe eines CYP3A4-Enzyminduktors führt zu verstärktem Abbau und damit Wirkungsabschwächung. CYP3A4-Induktoren sind z. B. Carbamazepin, Johanniskraut, Phenytoin, Rifampicin.</p>			

Die Beurteilung der Messwerte bei der Umstellung von einem Vitamin K-Antagonisten auf die direkten Antikoagulanzen muss mit Vorsicht erfolgen, denn die Restwirkung des Vitamin K-Antagonisten in Kombination mit der direkten Gerinnungshemmung führt dann in der Regel zu extrem veränderten INR-Werten, ohne dass eine entsprechende Blutungsneigung dokumentiert worden wäre. Die Messung der Anti-Faktor Xa-Aktivität wird nicht durch Vitamin K-Antagonisten verfälscht. [2]

Verwendung der direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK)

Thromboembolieprophylaxe im Rahmen der orthopädischen Endoprothetik

Die Erstzulassung der neuen oralen Antikoagulanzen erfolgte in der Indikation der Thromboseprophylaxe im Rahmen der Knie- und Hüftendoprothetik. Neben Argumenten der Praktikabilität in der Studiendurchführung (hohe Patientenzahl, standardisierbarer Elektiveingriff) stellt die Erprobung einer neuen Substanz im Kontext eines hohen Thrombose- und Blutungsrisikos zugleich auch ein Proof of Concept dar. Für eine Substanz, die sich in dieser Situation als gleichwertig oder überlegen erweist, sollte auch für Situationen mit niedrigerem Thrombose- und Blutungsrisiko eine Tauglichkeit anzunehmen sein. [3]

Die erste postoperative Gabe setzt eine erfolgte Blutstillung voraus und unterscheidet sich trotz ähnlicher pharmakokinetischer Daten je nach Substanz. Grund hierfür sind die entsprechend durchgeführten Zulassungsstudien, bei denen unterschiedliche Konzepte zur Vermeidung von Blutungskomplikationen vertreten wurden. Die einzelnen Dosierungen sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tab. 3: Übersicht der Dosierungen der direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) für die unterschiedlichen Indikationen in den Zulassungsstudien

Dosierung der DOAK in Phase III-Studien zur Primärprophylaxe der VTE im Rahmen des Knie- und Hüftgelenkersatz		
	Dosierung	Zeitpunkt der ersten postoperativen Gabe
Dabigatran	220 mg oder 150 mg (CrCl 50 bis 30ml/min) einmal täglich	1-4 h postoperativ in halber Dosis (110mg)
Rivaroxaban	10 mg einmal täglich	6-8 h postoperativ
Apixaban	2,5 mg zweimal täglich	12-24 h postoperativ (!)
Dosierung der DOAK in Phase III-Studien zur Therapie der tiefen Venenthrombose		
	Initialtherapie	Erhaltungstherapie
Dabigatran	NMH in therapeutischer Dosis für 5-11 Tage	150 mg zweimal täglich
Rivaroxaban	15 mg zweimal täglich für drei Wochen	20 mg einmal täglich
Apixaban	10 mg zweimal täglich für 7 Tage	5 mg zweimal täglich
Dosierung der DOAK in Phase III-Studien zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern		
	Dosierung	
Dabigatran	150 mg (110mg bei >80-jährigen, Blutungsrisiko und Verapamil-Einnahme) zweimal täglich	
Rivaroxaban	20 mg (15mg bei CrCl 30 bis 49ml/min) einmal täglich	

Dosierung der DOAK in Phase III-Studien zur Primärprophylaxe der VTE im Rahmen des Knie- und Hüftgelenkersatz		
Apixaban	5 mg (2,5mg bei >80-jährigen, Kreatinin > 1,5mg/dl oder bei KG<60kg) zweimal täglich	
rot = noch keine Zulassung in dieser Indikation		

Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist die häufigste Indikation in der eine Antikoagulation verabreicht wird. Das jährliche Schlaganfallrisiko bei Vorhofflimmern liegt je nach Komorbidität zwischen 1 und 20 %. [4] Bei der Einschätzung des Risikos helfen Prognosescores, jedoch bleibt die Entscheidung im Einzelfall immer einer individuellen Abwägung von Embolie- und Blutungsrisiko geschuldet. Für den Hausarzt stellt es oft eine Herausforderung dar, wenn er Patienten angesichts stark schwankender INR-Werte und Blutungssymptome im Alltag mit Verweis auf das abstrakte Schlaganfallrisiko weiter für die Einnahme der Medikation motivieren soll.

Nach den derzeitigen Leitlinien, welche die Verwendung des CHA2DS2-VASc-Score empfehlen, soll eine Antikoagulation bei Vorhofflimmern ohne weitere Risikofaktoren bei Frauen ab 65, bei Männern ab 75 Jahren begonnen werden. Bei weiteren Risikofaktoren (Diabetes, Herzinsuffizienz, Hypertonie und Atherosklerose) wird ein früherer Beginn empfohlen. Die Einnahme von ASS als Prophylaxe für jüngere Patienten mit Vorhofflimmern ohne Risikofaktoren ist nicht mehr empfohlen. [5]

Eine Dosisreduktion von Dabigatran auf zweimal 110 mg täglich soll bei Überachtzigjährigen, bei anzunehmendem Blutungsrisiko und bei Verapamil als Komedikation erfolgen. Auch für Patienten mit Gastritis und gastroösophagealer Refluxerkrankung ist eine Dosisreduktion empfohlen. Im Gegensatz zur Thromboseprophylaxe in der Gelenkschirurgie wird in der Schlaganfallprophylaxe aber keine Dosisreduktion von Dabigatran bei Niereninsuffizienz empfohlen. Die vor Kurzem erfolgte Meldung über hämorrhagische Komplikationen bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung und Einnahme von Dabigatran in einem Rote Hand-Brief bestätigt aber, dass der behandelnde Arzt hier mit Vorsicht vorgehen sollte. [6]

Rivaroxaban wird in der Schlaganfallprophylaxe wie auch in der Prophylaxe der venösen Thromboembolie als Einmalgabe verabreicht. Die hierzu empfohlene Dosis von 20 mg soll bei einer Nierenfunktionseinschränkung mit einer Kreatinin-Clearance ab unter 50 bis 15 ml/min auf 15 mg reduziert werden. Jedoch ist der Einsatz bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl <30 ml/min) nur unter dem Vorbehalt der engmaschigen klinischen Überwachung angeraten. Azol-Antimykotika oder HIV-Proteaseinhibitoren müssen als Komedikation gemieden werden.

Therapie und Sekundärprophylaxe der tiefen Venenthrombose

Rivaroxaban ist derzeit als einziges der neuen Antikoagulanzen zur Behandlung der tiefen Venenthrombose in einer Dosierung von zweimal täglich 15 mg für die ersten drei Wochen, gefolgt von 20 mg als Einmalgabe zur

Praktische Empfehlungen zur Anwendung der direkten oralen Antikoagulanzen

Umstellung

Die Umstellung von Vitamin K-Antagonisten (VKA) auf ein neues direktes Antikoagulanz erfolgt ähnlich der Überbrückungstherapie mit niedermolekularen Heparinen. Nach Absetzen des VKA wird mit der Gabe des direkten Antikoagulanz begonnen, wenn der untere Wert des INR-Zielbereichs unterschritten ist. Die Fachinformation gibt hierfür bei Dabigatran zur Schlaganfallsprophylaxe einen INR von $<2,0$ an, während für Rivaroxaban ein INR-Wert $<3,0$ für die Schlaganfallsprophylaxe und $<2,5$ für die Rezidivprophylaxe von venösen Thromboembolien angegeben wird, ab dem mit der Einnahme des neuen Antikoagulanz begonnen werden kann. Es muss bei letzteren Empfehlungen allerdings berücksichtigt werden, dass sie von Studien abgeleitet wurden, die ausschließlich mit Warfarin als Vitamin K-Antagonisten durchgeführt worden sind. Das hierzulande üblicherweise verwendete Phenprocoumon verhält sich aufgrund der langen Halbwertszeit träger. [8] Die Autoren dieses Artikels empfehlen deshalb, dies auch von einer möglichen Blutungsneigung beim Patienten abhängig zu machen und im Zweifelsfall die bislang von der Überbrückungstherapie mit niedermolekularem Heparin bekannten unteren Grenzwerte (normalerweise INR 2,0 bei hohem thrombotischem Risiko 2,5) zu verwenden.

Was tun, wenn eine Dosis vergessen wurde?

Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis vergessen hat und dies noch am selben Tag merkt, sollte die Einnahme nachgeholt werden. In der Regel sollten aber keine doppelten Dosen eingenommen werden, um das Versäumnis auszugleichen. Ausgenommen hiervon ist die Behandlung der Venenthrombose mit Rivaroxaban in den ersten drei Wochen. Wenn hier die Einnahme einer Dosis vergessen wurde und dies erst bei der nächsten Einnahme auffällt, sollte, um die Tagesdosis von 30 mg sicherzustellen, zweimal 15 mg auf einmal eingenommen werden.

Pausieren der neuen Antikoagulanzen bei blutungsgefährdeten Eingriffen

Ein großes Problem für die Handhabung der Vitamin K-Antagonisten stellt die lange Halbwertszeit der Substanzen und der verzögerte Wirkungseintritt dar. Kurzfristige Eingriffe mit potenziellem Blutungsrisiko sind nicht möglich. Die Überbrückung mit einem niedermolekularen Heparin ist bei den neuen direkten Antikoagulanzen nicht mehr notwendig, da sich die Pharmakokinetik sehr ähnelt (Abb. 3). Vor blutungsgefährdeten Eingriffen wird das direkte Antikoagulanz einfach pausiert. [9] Im Regelfall reicht ein Weglassen der Tablette am Vortag und am Tag des Eingriffs. Ist eine parenterale Gabe notwendig (z. B. bei Erbrechen und Durchfall) lässt sich die Tabletteneinnahme durch niedermolekulares Heparin ersetzen (sog. Switching).

Wann ist eine Umstellung auf ein neues orales Antikoagulanz sinnvoll?

In allen bislang durchgeführten Studien zeichnete sich ein gleichwertiges bis günstigeres Profil der neuen Substanzen ab, was die Wirksamkeit und Blutungsereignisse anging. Medizinische Argumente für die Fortsetzung der klassischen Antikoagulation sind die lange Erfahrung mit diesen Substanzen und die Möglichkeit definierte INR-Zielbereiche einzustellen und damit die Intensität der Medikation an die individuelle Situation des Patienten anzupassen.

Die neuen Antikoagulanzen sollten zunächst vorwiegend in den entsprechenden Zulassungen angewendet werden, es kann aber natürlich in seltenen Fällen vorkommen, dass ein Off-Label-Gebrauch der Substanzen durch die spezielle Situation des Patienten gefordert wird. Hier sollte die Argumentation, die zur Umstellung auf die nicht zugelassene Medikation geführt hatte, dokumentiert, die Meinung eines Spezialisten eingeholt und das Einverständnis des Patienten schriftlich festgehalten werden.

Eine Umstellung älterer Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung, erhöhtem Blutungsrisiko oder anzunehmender schlechter Compliance sollte mit Zurückhaltung erfolgen.

Literatur:

[1] Heindl B, Spannagl M. Neue orale Antikoagulanzen – Konsequenzen für die perioperative Gerinnungsdiagnostik und -therapie. *Anaesthesist* 2009, 58: 1252-1255

[2] Völler H, Alban S, Westermann D. Neue orale Antikoagulanzen – Werden sie die Vitamin K-Antagonisten verdrängen? *Internist* 2010, 51: 1571-1581

[3] Spahn DR, Korte W. Novel oral anticoagulants: new challenges for anesthesiologists in bleeding patients. *Anesthesiology*. 2012 Jan;116(1):9-11.

[4] Trappe HJ: Atrial fibrillation: established and innovative methods of evaluation and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109 (1-2): 1-7

[5] Moser M, Bode C. Antikoagulation bei Vorhofflimmern – Die Zukunft hat begonnen. *Internist* 2012; DOI 10.1007/s00108-011-2983-4

[6] Pengo V, Crippa L, Falanga A et al. Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. A consensus document of the Italian Federation of Thrombosis Centers (FCSA). *Thromb Haemost*. 2011 Nov 3;106(5):868-76.

[7] Czihal M, Hoffmann U. Therapie der venösen Thromboembolie mit neuen oralen Antikoagulanzen. *Phlebologie* 2011; 40: 196-202

[8] Neue Indikationen für Faktor Xa-Hemmstoff Rivaroxaban (Xarelto); *Arznei-Telegramm* 2012; Jg. 43, Nr. 1

[9] Schellong SM, Haas S, Siebenlist S. Überbrückung, Pausieren und Wechsel von Antikoagulanzen in der Unfallchirurgie. *Unfallchirurg* 2010, 113: 901-907

Dübgen S. / Spannagl M. Direkte orale Antikoagulanzen in der Praxis. Passion Chirurgie. 2012 Juni; 2(06): Artikel 02_0.



Sebastian Dübgen

Hämostaseologische AmbulanzHämostaseologische Ambulanz

Ziemssenstr. 1

80336 München

[> kontaktieren](#)