

Neue/Direkte orale Antikoagulantien

Erstellt von: Andrea Rosemann

am: 05/2015

Inhaltsverzeichnis

1. Wirkstoffe, Vor- und Nachteile	2
2. DOAK und Vorhofflimmern	3
3. DOAK und Prävention/ Therapie venöser Thromboembolien	3
4. DOAK und Tumorpatienten	4
5. DOAK und Niereninsuffizienz	4
6. Perioperatives Management unter DOAK	4
7. Blutungskomplikationen unter DOAK	5
8. Handlungsempfehlung DOAK	6
9. Klinisch praktische Aspekte	7
10. Offene Fragen	10
11. Literatur/ Impressum	10

NEU: Für Dabigatran und Apixaban sind die Zulassungen erweitert worden (s. Tabelle Seite 2, gelbe Markierung)

Abkürzungsverzeichnis

CrClr	Kreatininclearance
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HWZ	Halbwertszeit
LE	Lungenembolie
NOAK	Neue orale Antikoagulantien
NNT	Number needed to treat
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
OAK	Orale Antikoagulantien
VKA	Vitamin K- Antagonisten
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TVT	Tiefe Venenthrombose
VHF	Vorhofflimmern
VTE	Venöse thrombembolische Ereignisse

1. Wirkstoffe, Vor- und Nachteile (1-10)

Mit Einführung der neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) steht uns eine Alternative für die Vitamin-K-Antagonisten (VKA) zur Prävention resp. Behandlung von arteriellen und venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) zur Verfügung. Da die „Neuen“ nun auch schon einige Zeit im Einsatz sind, etabliert sich zunehmend der Begriff direkte orale Antikoagulantien (DOAK), den wir in dieser GL verwenden (mit Ausnahme original übernommener Tabellen). In klinischen Studien zeigten sich die DOAK in der Wirksamkeit den VKA nicht unterlegen, teilweise, auch bezüglich Sicherheit (z.B. betreffend intrakraniellen Blutungen), überlegen. Für die Embolieprophylaxe bei Vorhofflimmern werden die DOAK in den ESC Guidelines bereits als mindestens gleichwertig (Empfehlung I) zu den VKA resp. sogar prioritär (IIa) empfohlen (9).

Die DOAK sind direkte Gerinnungsinhibitoren, d.h. sie binden rasch, hochspezifisch und reversibel an ihr «Target», den aktivierten Gerinnungsfaktor F IIa (Thrombininhibitor Dabigatran) oder F Xa («xabane»).

Die neuen, in der Schweiz zugelassenen DOAK und deren Indikationen sind:

Präparat	Zugelassene Indikation	Dosierung	Dosisreduktion bei		Dosierungsbesonderheit in initialer Therapiephase
			GFR < 50 ml/min oder Alter > 80		
Dabigatran (Pradaxa®)	VTE-Therapie u. Sekundärprävention	2 x 150 mg	GFR < 50 ml/min oder Alter > 80	2 x 110 mg	Tag 1-5 Heparin oder UFH sc.
	nichtvalvuläres VHF	2 x 150 mg	GFR < 50 ml/min oder Alter > 80	2 x 110 mg	
Rivaroxaban (Xarelto®)	VTE- Prophylaxe*	1 x 10 mg			6-10h postoperativ 1.Gabe
	VTE-Therapie u. Sekundärprävention	1 x 20 mg	GFR < 50ml/min	1 x 15 mg	Wo 1-3 höhere Dosis: 2 x 15mg → ED ab Wo 4: 1 x 20 mg
Apixaban (Eliquis®)	nichtvalvuläres VHF	1 x 20 mg	GFR < 50ml/min	1 x 15 mg	
	VTE-Prophylaxe*	2 x 2.5 mg			12-24h postoperativ 1.Gabe
	VTE-Therapie u. Sekundärprävention	2 x 5 mg	falls 2 von 3: Alter > 80, GFR < 50 ml/min oder < 60 kg	2 x 2.5 mg	Tag 1-7 höhere Dosis 2x10mg → ED 2x5mg
	Prävention bei rezidivierender VTE nach Abschluss mind. 6-monatiger Therapie	2x2.5mg			
	nichtvalvuläres VHFli	2 x 5 mg	falls 2 von 3: Alter > 80, GFR < 50 ml/min oder < 60 kg	2 x 2.5 mg	

*nach elektivem Knie- oder Hüftersatz

Anmerkung: In der EU und den USA ist Dabigatran auch für die VTE-Prophylaxe zugelassen.

Pharmakologie von Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban (10)

	Dabigatranetexilat	Rivaroxaban	Apixaban
Zielenzym	Thrombin	Faktor Xa	Faktor Xa
Bioverfügbarkeit (%)	3-7	66 (nüchtern) ~100 (mit Nahrung)	50
Prodrug	Ja	Nein	Nein
Plasmaspitzen Spiegel nach Einnahme (h)	2	2-4	1-4
Halbwertszeit bei normaler Nierenfunktion (h)	12-14	5-9 (jüngere Patienten) 11-13 (ältere Patienten)	12
Ausscheidung (%) nicht renal/renal bei normaler Nierenfunktion	20/80	65 (mit inaktiven Metaboliten)/35	73/27

VORTEILE:

- feste Dosis, kein Therapiemonitoring
- rascher Wirkbeginn (innerhalb 2 bis 4 Std) und rasches Ende der Wirksamkeit, damit kein perioperatives Bridging erforderlich
- im Vergleich zu VKA weniger Medikamenteninteraktionen
- keine Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln
- weniger zerebrale Hämorrhagien

NACHTEILE:

- kein spezifisches Antidot verfügbar (aber kurze HWZ)
- im Gegensatz zu VKA keine Zulassung zum Einsatz bei künstlichen Herzklappen
- hoher Preis
- limitierter Einsatz bei Niereninsuffizienz
- Complianceprobleme: schon wenige Stunden nach einer vergessenen Einnahme steigt das Thromboserisiko stark an (5).

KOSTEN:

- Marcoumar: bei 1 Arztkonsultation pro Monat: ca. 700.-/Jahr
- DOAK-Kostenvergleich unter Dosierung für Vorhofflimmern: reine Medikamentenkosten/Jahr: Xarelto 1225.- < Pradaxa 1241.- < Apixaban 1353.- zusätzlich 6 Kons. pro Jahr und Crea 500.-

2. DOAK und Vorhofflimmern (11-12)

- Eine Antikoagulation mit VKA kann das relative Schlaganfallrisiko gegenüber Plazebo um 64% verringern und das absolute Risiko pro Jahr um 2,7% senken – das entspricht einer relativ niedrigen NNT von 37 pro Jahr, um einen Schlaganfall zu verhindern (11).
- Eine aktuelle grosse Metaanalyse (12) bei insgesamt 71 683 Patienten mit VHF zeigt im Vergleich der DOAK zu VKA:
 - ein besseres Nutzen-Risiko-Profil mit Reduktion von zerebrovaskulären Ereignissen um 19% (absolute Risikoreduktion 0,8%), v.a. durch die Verhinderung von hämorrhagischen Schlaganfällen (p<0,0001).
 - eine geringere Mortalität (p=0.0003). Bei den schwereren Blutungen gesamthaft ein geringer Vorteil zugunsten der DOAK (p=0,06), unter DOAK aber häufiger gastrointestinale Blutungen (p=0.04)
 - keinen Einfluss auf die Myokardinfarktrate
 - ältere Patienten (> 75J.; 38% aller Patienten in der Metaanalyse) sowie diejenigen, die bereits einmal einen Schlaganfall oder TIA erlitten haben, profitieren im Vergleich zu den VKA stärker von den neuen Substanzen.

Vorteile der verschiedenen DOAK im Vergleich zu VKA bei VHF				
	Zerebrovaskuläre Ereignisse oder systemische Embolie	Intrakranielle Hämorrhagien	Schwere Hämorrhagien	Gesamtmortalität
Dabigatran 110mg	=	↓	↓	=
Dabigatran 150mg	↓	↓	=	=
Rivaroxaban	↓	↓	=	=
Apixaban	↓	↓	↓	↓

3. DOAK und Prävention/ Therapie venöser Thromboembolien (13- 17)

In der Schweiz sind Apixaban und Rivaroxaban zur Prophylaxe von VTE nach elektiver Knie- und Hüftersatzoperation zugelassen, Rivaroxaban ausserdem zur Therapie von aktuell bestehender TVT und LE sowie deren Sekundärprophylaxe.

In den bisher veröffentlichten Studien zeigte sich für die DOAK eine Nicht-Unterlegenheit bezüglich Anzahl von Rezidiven gegenüber VKA bei gleichzeitig tieferem Blutungsrisiko (13-16). In einer Subgruppenanalyse der EINSTEIN-DVT und –PE-Studie bestätigte sich auch bei 1573 „gebrechlichen“ Patienten (definiert als Alter > 75J, GFR< 50 ml/min, Gewicht < 50 kg) eine Nicht-Unterlegenheit von Rivaroxaban gegenüber VKA bei zudem signifikant weniger Blutungskomplikationen (17).

4. DOAK und Tumorpatienten (17-18)

Viele Patienten mit VTE weisen eine onkologische Grunderkrankung auf. Für Rivaroxaban (17) und Dabigatran (18) wurden post-hoc Subgruppen-Analysen durchgeführt, welche einen im Vergleich zu VKA guten klinischen Nutzen zeigten, wobei diese Daten aufgrund kleiner Fallzahlen keine zuverlässigen Schlüsse erlauben. Zudem ist noch unklar, wie es sich mit der Wirksamkeit und Sicherheit der DOAK im Vergleich zu den NMH verhält. **NMH gelten bei VTE und aktiver Krebserkrankung zum jetzigen Zeitpunkt als Therapie der Wahl.**

5. DOAK und Niereninsuffizienz (19)

Über die Anwendung der DOAK bei schwerer Niereninsuffizienz gibt es kaum Erfahrung. Lediglich in den Studien mit Apixaban wurden Patienten mit einer GFR bis zu 20 ml/min eingeschlossen, in sämtlichen Studien mit Dabigatran und Rivaroxaban wurden Patienten mit einer GFR von <30 ml/min ausgeschlossen. Die meisten Dosierungsempfehlungen beruhen auf pharmakokinetischen Berechnungen und nicht auf klinischen Studien.

Auch **bei mittelschwerer Niereninsuffizienz scheinen die DOAK bei angepasster Dosis effektiv und sicher zu sein.** Für Apixaban konnte ab einer GFR < 50 (>30) ml/min sogar eine signifikant grössere Reduktion des Blutungsrisikos im Vergleich zu VKA gezeigt werden (19).

Gemäss ESC Guidelines wird hingegen ab einer GFR < 30 ml/min vorerst vom Einsatz aller DOAK abgeraten (IIIA), da entsprechende Daten fehlen (9). Gemäss Kompendium wäre der Einsatz von Rivaroxaban und Apixaban bis zu einer GFR von 15ml/min mit entsprechender Dosisanpassung möglich. Dabigatran wird vorwiegend renal ausgeschieden. Da es bei mittelschwerer Niereninsuffizienz im Rahmen einer akuten Erkrankung oder Polypharmazie rasch zu einem Abfall der Kreatininclearance kommen kann, verzichten viele Schweizer Gerinnungsspezialisten bereits bei einer GFR < 40 ml/min auf den Einsatz von Dabigatran.

6. Perioperatives Management unter DOAK (10)

Beim perioperativen Management gilt es, das Blutungsrisiko des geplanten Eingriffs gegen die Gefahr von Thrombembolien durch Unterbruch der Antikoagulation abzuwägen. Sehr gute praktische Empfehlungen gibt hier das Papier der EHRA, das auch zum Download unter www.NOACforAF.eu zur Verfügung steht (10):

Klassifikation des Blutungsrisikos chirurgischer Eingriffe

Interventionen, bei denen die Unterbrechung der Antikoagulation nicht zwingend ist:
<ul style="list-style-type: none">• zahnärztliche Eingriffe: Extraktion von 1 bis 3 Zähnen, paradontale Eingriffe, Inzision eines Abszesses• Ophthalmologie: Katarakt- oder Glaukomoperation• Endoskopie ohne Chirurgie• oberflächliche Chirurgie (z.B. Abzessinzision, kleine dermatologische Exzisionen)
Interventionen mit niedrigem Blutungsrisiko:
<ul style="list-style-type: none">• Endoskopie mit Biopsie• Prostata- oder Blasenbiopsie• Radiofrequenzablation bei supraventrikulärer Tachykardie• Angiografie• Schrittmacher oder ICD (ausser bei komplexer anatomischer Situation)
Interventionen mit hohem Blutungsrisiko:
<ul style="list-style-type: none">• komplexe linksseitige Ablation (VHF, ventrikuläre Tachykardie)• spinale oder epidurale Anästhesie• diagnostische Lumbalpunktion• thorakale und abdominelle Chirurgie• grössere orthopädische Eingriffe• Leberbiopsie, transurethrale Prostataresektion• Nierenbiopsie

Wegen der rasch einsetzenden Wirkung und kurzen HWZ kann bei den DOAK auf eine parenterale Überbrückungstherapie verzichtet werden. Ausgenommen sind Patienten, die perioperativ keine Nahrung zu sich nehmen können, sowie Patienten mit sehr hohem Embolie- oder Blutungsrisiko.

Abbruch und Wiederaufnahme der Therapie mit DOAK bei chirurgischen Eingriffen						
1. Abbruch der Therapie mit DOAK abhängig vom Blutungsrisiko:						
	Dabigatran (Pradaxa®)		Rivaroxaban (Xarelto®)		Apixaban (Eliquis®)	
	kein relevantes Blutungsrisiko und/oder lokale Hämostase möglich: Eingriff beim Trogspiegel (≥ 12 oder 24 h nach letzter Einnahme) durchführen					
Blutungsrisiko:	niedrig	hoch	niedrig	hoch	niedrig	hoch
GFR						
≥ 80 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
50–80 ml/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
30–50 ml/min	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
15–30 ml/min	nicht indiziert	nicht indiziert	≥ 36 h	≥ 48 h	≥ 36 h	≥ 48 h
<15 ml/min	keine offizielle Indikation für den Einsatz der DOAC					
2. Wiederaufnahme der Therapie nach Eingriff:						
	Tag 1 bei geringem Hämorrhagierisiko § Tag 2–3 bei erhöhtem Hämorrhagierisiko					
§ Dabigatran 110 mg, Rivaroxaban 10 mg oder Apixaban 2,5 mg am Abend nach dem Eingriff bei hohem Embolierisiko zu erwägen.						

7. Blutungskomplikationen unter DOAK (10)

- Das Risiko schwerer Blutungen liegt in VHF-Studien für DOAK bei 1,4-3,6% verglichen mit 3,4%/Jahr für VKA.
- TAH und NSAR erhöhen das Risiko schwerer Blutungen bei Patienten unter DOAK und VKA in vergleichbarer Weise.
- Eine mässige Niereninsuffizienz (GFR 30–49 ml/Min.) lässt die Rate schwerer Hämorrhagien unter Rivaroxaban von 3,4 auf 4,5% ansteigen, verglichen mit einem Anstieg von 3,2 auf 4,7% unter Warfarin.
- Bei mehr als 50% der Patienten, die unter Dabigatran eine schwere Hämorrhagie entwickeln, liegt eine mässige oder schwere Niereninsuffizienz vor.

complications	agent	indication (trial)	NOAC	comparator	
major bleeding	dabigatran (anti-IIa agent)	atrial fibrillation (RE-LY)	110 mg bid = 2.71% ⁵ 150 mg bid = 3.11%	3.36% warfarin	
		VTE treatment (RE-COVER)	150 mg bid = 1.6%	1.9% warfarin	
	rivaroxaban (anti-Xa agent)	VTE treatment (Einstein)	20 mg oid = 0.8%	1.2% warfarin	
		atrial fibrillation (ROCKET)*	20 mg oid = 3.6%	3.45% warfarin	
	apixaban (anti-Xa agent)	atrial fibrillation (AVERROES)	5 mg bid = 1.4%	1.2% ASA (81/324 mg oid)	
intracranial haemorrhages	dabigatran	atrial fibrillation	(RE-LY)	110 mg = 0.23% 150 mg = 0.30%	0.74% warfarin
	rivaroxaban		(ROCKET)*	0.49%	0.74% warfarin
	apixaban		(AVERROES)	0.4%	0.4% ASA

Palareti G 2011 Hämostaseologie 31:237–242

Massnahmen bei Blutungen:

Im Falle einer Blutung unter DOAK steht derzeit kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Aber:

Dank der kurzen HWZ der DOAK nimmt die antikoagulative Wirkung ähnlich rasch wie unter NMH ab, d.h. nach 16-24 Std. ist nur noch eine geringe Beeinflussung der Hämostase zu erwarten.

Zum Vergleich: Bei Patienten unter VKA kann durch Konaktion bei i.v.-Gabe der INR innert 8-12 h normalisiert werden, was dem (spontanen) Abklingen der Wirkung von DOAK entspricht. Bei oraler Gabe von Konaktion dauert die INR-Normalisierung >24 Std.

I. Basis-Massnahmen der Blutstillung, individuell angepasst an den Schweregrad und die Lage der Blutung:

- mechanische Kompression, chirurgische Intervention
- Flüssigkeitsersatz und hämodynamische Unterstützung
- Blutprodukte oder Transfusion von Blutkomponenten

II. Spezifische Massnahmen:

- Dabigatran ist dialysierbar. Eine **Hämodialyse** kann daher nützlich sein, speziell wenn die Blutung mit akuter Niereninsuffizienz einhergeht.
- Wenn die Blutung durch o.g. Massnahmen nicht unter Kontrolle gebracht werden kann, **Prokoagulantien** erwägen:
Die Wirksamkeit unspezifischer koagulationsfördernder Massnahmen (gefrorenes Frischplasma, Konzentrate von II, VII, IX und X oder aktivierter Faktor VII) wurde bisher nur in Tierversuchen oder bei gesunden Freiwilligen getestet. Aufgrund dieser Faktenlage wird derzeit empfohlen, bei lebensbedrohender oder trotz rigoroser lokaler Blutstillungsmassnahmen nicht zu stoppender Blutung, Konzentrate der Faktoren II, VII, IX und X (z.B. Prothromplex[®]) zu applizieren, alternativ den aktivierten Faktor VII (Novoseven[®]) oder Konzentrate aktivierter Faktoren (Feiba[®]).

8. Handlungsempfehlungen DOAK (20- 22)

Wann können DOAK eingesetzt werden?

- **bei Patienten mit nicht- valvulärem Vorhofflimmern, die mit VKA schlecht einzustellen sind und/oder die ein erhöhtes Risiko für Medikamenteninteraktionen haben.**
- **Rivaroxaban bei akuter TVT alternativ zu VKA** (Vorteil bei begrenzter Behandlungsdauer, da keine überlappende NMH- Gabe bis zur wirksamen OAK erforderlich) oder bei
- **Rezidivthrombose unter Marcoumar**
- **Primärprophylaxe VTE bei orthopädischen Eingriffen. Als Thromboseprophylaxe bei „internistischen“ Patienten oder zur Sekundärprophylaxe von VTEs bei Reisen haben die DOAKs keine Zulassung.**

Wann sollen DOAK nicht verschrieben werden?

- Es ist davon auszugehen, dass der Benefit eines Wechsels auf DOAK bei schlecht eingestellten Patienten am grössten ist (21). **Eine jahrelang gut mit VKA eingestellte OAK (z.B. TTR > 75%) sollte nicht umgestellt werden.**
- **Bei Malcompliance ist von einer Therapieumstellung ebenfalls abzuraten**, weil dadurch die Möglichkeit eines INR-Monitorings entfällt und bei Auslassen einzelner Tabletten das Embolierisiko rasch ansteigen kann. Gerade bei polymorbiden oder schwer fuhrbaren Patienten garantieren regelmässige Kontrollen zudem, dass Komplikationen und Komorbiditäten frühzeitig erfasst werden.
- **DOAK sind nicht zugelassen für valvuläres Vorhofflimmern (d.h. Mitralklappenstenose oder Klappenprothesen), linksventrikuläre Thromben oder Herzwandaneurysmen.** Nach mechanischem Herzklappenersatz traten unter Dabigatran mehr embolische Ereignisse, mehr Blutungen und mehr Todesfälle auf (22). Eine Mitralklappeninsuffizienz stellt hingegen keine Kontraindikation dar.
- Für die gleichzeitige Anwendung der DOAK zur Stroke-Prävention bei VHF mit einer dualen Plättchenaggregationshemmung (z.B. nach Stenteinlage wegen ACS) gibt es keine ausreichenden Daten.

Auswahl des «passenden» DOAK

Da keine Studie die verschiedenen DOAK untereinander verglichen hat, kann man keines der Präparate speziell empfehlen. Die Auswahl kann sich aber an den Komorbiditäten und Begleitmedikation orientieren:

- **Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird man von Substanzen mit einer hohen renalen Eliminationsrate, wie z. B. Dabigatran, eher Abstand nehmen.**
- **Cave: gastrointestinale Blutungsanamnese!** Einsatz von DOAK nur mit Vorsicht und evtl. begleitender Gabe von Protonenpumpeninhibitoren zu empfehlen, da in mehreren Studien gastrointestinale Blutungen gehäuft beobachtet wurden. Die Raten gastrointestinaler Blutungen waren bei der Prüfung verschiedener DOAK durchaus unterschiedlich (höhere Raten in der RE-LY-Studie mit 150 mg Dabigatran 2-mal täglich und in der ROCKET-Studie mit 20 mg Rivaroxaban 1-mal täglich). Als einzig bisher zugelassenes DOAK ist Apixaban nicht mit vermehrten Magen-Darm-Blutungen assoziiert.

- Unter **Dabigatran** klagen **5–10%** der Patienten über eine **Dyspepsie**. **Bei vorbestehender Dyspepsie, Reflux oder Störung der gastrointestinalen Motilität sollte lieber ein anderes DOAK gewählt werden.**
- Bei noch unklarer Datenlage bezüglich Risikos akuter koronarer Ereignisse unter Dabigatran (vgl. Punkt 10) sollte bei Patienten mit hoher Vortestwahrscheinlichkeit oder bekannter **KHK** den **Faktor Xa-Hemmern («-xabane»)** der **Vorzug gegeben** werden.

9. Klinisch praktische Aspekte (23-26)

- Analog zur Quick-Karte empfiehlt sich die Abgabe eines **OAK-Ausweises**, da aufgrund der wegfallenden INR-Kontrollen die Gefährlichkeit des Medikamentes unterschätzt wird.
- **Je schlechter die Nierenfunktion und je ausgeprägter die Polypharmazie, desto enghemmaschiger muss die Kreatininclearance (<http://nierenrechner.de/egfr-rechner/aus-krea.html>) gemessen werden**, bei alten Patienten oder eingeschränkter Nierenfunktion **mindestens alle 3–6 Monate**, plus zusätzlich bei kritischen Medikamentenumstellungen oder akuten Erkrankungen.
- **Laborkontrollen unter DOAK**, empfohlen nach EHRC (10)
 - Gerinnungstests sind nicht notwendig!
 - jährlich: Hb, Nieren- und Leberfunktion
 - bei CrCl 30-60 ml/min, >75 Jahre, oder gebrechlich: 6-monatlich Nierenfunktion
 - bei CrCl 15-30 ml/min: 3-monatlich Nierenfunktion
 - bei passageren einflussnehmenden Ereignissen: Nieren- und/oder Leberfunktion
- **Rivaroxaban**
Einnahme mit der Mahlzeit zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit (andere DOAK mit/ohne Nahrung möglich). Sollte bei Laktoseintoleranz nicht verschrieben werden.
- **Dabigatran**
Die Kapseln dürfen erst unmittelbar vor der Einnahme aus dem Blister genommen werden (nicht geeignet bei vorgängiger Medikamentenstellung, z.B. durch Spitex).

Obwohl es bei den NOAK weniger **Medikamenteninteraktionen** gibt als unter VKA sind einige wichtige Ausnahmen zu beachten (s. nachfolgende Tabelle):

Nachweisliche Medikamenteninteraktionen, welche eine Kontraindikation darstellen oder eine Dosisanpassung erfordern (insbesondere für Patienten > 75 Jahre oder Gewicht < 60kg,) adaptiert gemäss EHRA Practical Guide 2013 (10, 26)				
		Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Verstärkung der OAK- Wirkung unter Kombinationstherapie:	Kontraindikation gleichzeitige NOAK-Einnahme	Ketokonazol (150%) Dronedarone (100%) HIV- Protease-Inhibitoren	Ketokonazol (160%) Ritonavir (153%) Dronedarone	Ketokonazol (100%) Ritonavir
	Vorsicht: Evtl. Dosisreduktion des NOAK	Chinidin (50%) Amiodarone (60%) Verapamil (12–180%) Clarithromycin (20%)	Chinidin (50%) Clarithromycin (54%) Cyclosporin (50%) Fluconazol syst.(42%)	Diltiazem (40%) Dronedarone
	Gleichzeitige Einnahme mit NOAK ohne Dosisanpassung	Diltiazem Digoxin	Digoxin Aminodarone, Verapamil/Diltiazem bei normaler GFR	Amiodarone Digoxin
Abschwächung der OAK-Wirkung unter Kombinationstherapie:	Gleichzeitige Einnahme mit NOAK nicht empfohlen	Rifampicin (–66%) Johanniskraut Phenobarbital Carbamazepin	Rifampicin (–50%) Johanniskraut Phenobarbital Carbamazepin	Rifampicin (–54%) Johanniskraut Phenobarbital Carbamazepin

Angaben zu Wirkungs- Verstärkung oder -Abschwächung der OAK unter Kombinationstherapie sind in Klammern gesetzt (Zu- / Abnahme AUC des NOAK in %), soweit hierzu Daten vorhanden sind. Empfehlungen im Falle einer Dosisanpassung sind dem Kompendium zu entnehmen.

Kombination der DOAK mit **Plättchenhemmer** ist möglich. Das Blutungsrisiko steigt ähnlich wie für die VKA um mindestens 60%.

Wechsel zwischen verschiedenen Antikoagulantien

- **Umstellung DOAK/parenterale Antikoagulantien**
NMH→DOAK: Start mit Rivaroxaban/Dabigatran 0-2 Std. vor nächster geplanter NMH-Gabe.
DOAK→NMH: 1. NMH-Applikation bei Rivaroxaban zum Zeitpunkt der nächsten vorgesehenen DOAK-Einnahme, bei Dabigatran 12 Std. nach letzter Einnahme.
Bei Apixaban kann ein Wechsel mit NMH beiderseitig auf die nächste Dosisgabe hin erfolgen.

- **Umstellung VKA/DOAK**

VKA→DOAK: Beendigung der VKA-Behandlung und Start mit DOAK, wenn INR ≤ 2.5 bei Rivaroxaban bzw. <2 bei Dabigatran/Apixaban.

DOAK→VKA: Gleichzeitige Einnahme DOAK und VKA bis zum Erreichen des Ziel-INR. Da die DOAK, insbesondere **Rivaroxaban**, den INR-Wert beeinflussen können, soll die Bestimmung direkt vor der nächsten/24 Std. nach der letzten DOAK-Einnahme erfolgen, also unter alleiniger VKA-Behandlung.

Bei **Dabigatran** lautet die Empfehlung laut Kompendium: abhängig von der GFR bei ≥50ml/min Beginn mit VKA 3Tage vor Absetzen von Pradaxa, bei GFR ≥30 bis <50ml/min 2 Tage vor Absetzen.

Apixaban soll 48 Std. nach 1.Dosisgabe von VKA weiter angewendet werden.

Hinweis: Über das Management der INR-Kontrollen unter Dabigatran/Apixaban bei Umstellung auf VKA gibt es keine Empfehlungen. Die DEGAM- Handlungsempfehlung rät bei Dabigatran zu einer INR-Kontrolle frühestens 2 Tage, bei Apixaban frühestens 24 Std. nach Ende des DOAK.

Was tun bei Dosierungsirrtümern?

- **Wurde eine Dosis verpasst, soll bei der nächsten regulären Einnahme keine doppelte Dosis genommen werden.** Ein Nachholen der verpassten Dosis ist bis zur Hälfte des Dosierungsintervalls jedoch erlaubt (z.B. bis zu 6 Std. bei 2x bzw. bis 12 Std. bei 1x tägl. Verabreichung). Ist das nicht mehr möglich, soll auf die Dosis ganz verzichtet werden.
- **Wurde irrtümlich die doppelte Dosis eingenommen, kann die nächste Dosis ausgelassen werden.**
- **Weiss der Patient nicht mehr, ob er die letzte Dosis eingenommen hat,** dann kann man bei einem DOAK mit 2x täglicher Einnahme raten, keine weitere Tablette zu nehmen, sondern nach 12 Std normal weiterzufahren. Bei einem DOAK mit 1x tägl. Einnahme kann man hingegen empfehlen, eine Dosis einzunehmen und dann normal weiterzufahren.

Was tun bei vermuteter Überdosierung ohne Blutung*?

- **Bei kurz zurückliegender Einnahme einer Überdosis kommt bei allen DOAK Aktivkohle infrage.** Angesichts der kurzen Halbwertszeit der DOAK ist bei fehlender Blutung in den meisten Fällen eine abwartende Strategie vertretbar.

*oder wenn ein Gerinnungstest ein Blutungsrisiko anzeigt.

Kardioversion bei mit DOAK behandelten Patienten

- Die ESC-Guidelines sehen vor, dass Patienten mit einem VHF von ≥48 Std (oder unbekannter) Dauer für ≥3 Wochen eine Antikoagulation erhalten haben sollten, bevor eine Kardioversion durchgeführt wird.
- Beobachtungsdaten aus den grossen Studien mit den DOAK wie RE-LY, Rocket-AF und ARISTOTLE zeigten keine Unterschiede bei den Raten von Stroke und systemischen Embolien im Vergleich zu VKA. Auf dem ESC-Kongress in Barcelona (9/2014) wurden nun auch prospektive Daten von Rivaroxaban vorgestellt, die dies belegen konnten.
- Da die Compliance bei den DOAK nicht mittels einfacher Gerinnungstests überprüfbar ist, müssen die zur Kardioversion vorgesehenen Patienten eingehend zur vorangegangenen Medikamenteneinnahme befragt werden und diese ist ausdrücklich zu dokumentieren. Bei Bedenken hat vor Kardioversion eine TEE zu erfolgen.

Akute intrakranielle Blutung oder ischämischer Stroke unter DOAK

Akutphase:

- **Bei Patienten unter DOAK mit einer zerebralen Hämorrhagie sollte der Gerinnungsstatus so rasch wie möglich korrigiert werden.**
- **Bei antikoagulierten Patienten mit ischämischem Stroke wird eine Lyse-Therapie nicht empfohlen.** Unter DOAK kann eine Thrombolyse innert 48 Std nach der letzten Medikamenteneinnahme nicht erfolgen. Diese Empfehlung von 4 Plasmahalbwertszeiten Sicherheitsabstand ist jedoch nicht validiert. Besteht in dieser Situation Unsicherheit, ob oder wann die letzte DOAK-Dosis eingenommen wurde, geben aPTT für Dabigatran respektive Prothrombinzeit für die Faktor-Xa-Hemmer Anhaltspunkte.

Postakute Phase:

- **Bei anamnestischer intrazerebraler Blutung sind VKA und DOAK kontraindiziert, solange die Blutungsursache nicht beseitigt ist.** In Analogie zu den VKA kann die NOAC-Medikation 10 bis 14 Tage nach einer intrazerebralen Blutung wieder aufgenommen werden, wenn das kardioembolische Risiko hoch ist und das Risiko für eine erneute Hirnblutung als klein eingeschätzt wird.
- **Bei ischämischem Stroke hängt die Fortsetzung der Therapie von der Infarktgrösse ab.** Nach einer TIA kann die Antikoagulation nach 1 Tag wieder aufgenommen werden, nach einem kleinen Infarkt ohne Behinderung nach 3 Tagen, nach einem etwas grösseren Schlaganfall nach 6 Tagen, bei grossen Infarkten jedoch nicht vor 2 oder sogar 3 Wochen.

DOAK in der Schwangerschaft/ Stillzeit

- DOAK sollten bei Frauen im gebärfähigen Alter nur mit einer sicher wirksamen Kontrazeption angewandt werden.

Beeinflussung von Gerinnungstests durch Antikoagulantien (23,24)

Tab. 3 Antikoagulantien und die Beeinflussung verschiedener Tests der plasmatischen Gerinnung. (Modifiziert nach wiss. Vortragsfolie Prof. Hanno Riess und persönlicher Kommunikation)

Antikoagulant (therapeutisch)	aPTT ^a	Quick ^a	INR ^a	TZ ^{a,c}	Anti-Faktor-Xa ^b
VKA	↑	↓↓	↑↑	–	–
UFH	↑↑	(↓)	(↑)	↑↑	↑↑
NMH	(↑)	–	–	(↑)	↑↑
Fondaparinux	–	–	–	–	↑↑
Apixaban	(↑)	(↓)	(↑)	–	↑↑
Rivaroxaban	(↑)	↓	↑	–	↑↑
Edoxaban	(↑)	(↓)	(↑)	–	↑↑
Dabigatran ^c	↑	(↓)	(↑)	↑↑↑	–

^aDas Ausmaß der Testempfindlichkeit variiert stark in Abhängigkeit vom Medikamentenplasmaspiegel (Pharmakokinetik!) und in Abhängigkeit von Testreagenz, Messinstrument und Ausgangshämostase. ^bMedikamentenspezifisch kalibriertes chromogenes Testsystem. ^cAls kalibriertes Testsystem ist der Hemoclot®-Test verfügbar.

Beeinflussung des Testwerts: nicht –, kaum (↑), wenig ↑, mittel ↑↑, stark ↑↑↑ nach oben ↑ bzw. unten ↓.

aPTT aktivierte partielle Thromboplastinzeit, INR International Normalized Ratio, NMH niedermolekulare Heparine, TZ Thrombinzeit, UFH unfractioniertes Heparin, VKA Vitamin-K-Antagonisten.

Tabelle aus: Internist 9/2014

- Die DOAK haben zwar Auswirkung auf die meisten globalen Gerinnungstests, aber nicht proportional zu ihrer gerinnungshemmenden Wirkung, so dass die Tests nicht zur Kontrolle der Plasmakonzentration dieser Wirkstoffe verwendet werden können. Die Auswirkung der DOAK auf diese Tests korreliert mit deren Pharmakokinetik und Dosierungsschema mit 1- oder 2-mal täglich etwa 2–4 h nach der Einnahme auftretendem Spitzenspiegel, die im Verlauf der nachfolgenden Stunden wieder abklingen.
- Möchte man die gerinnungshemmende Wirkung der DOAK quantitativ bestimmen (z.B. bei Hämorrhagie, chirurgischer Eingriff, Rezidiv eines thromboembolischen Ereignisses unter Therapie) sollte man für **-xabane** die Anti-Xa-Aktivität (chromogene Assays), für **-gatrane** eine standardisierte Thrombinzeit (z.B. Hemoclot-Test) messen.
- Es gibt bis anhin keine Daten zu Cut-off-Werten, unterhalb welcher eine elektive Operation „sicher“ ist.

Wichtig für die Interpretation der Gerinnungstests: Dem Labor den Einnahmezeitpunkt der DOAK in Relation zur Blutentnahme mitteilen!

Einfluss von DOAK auf Thrombophilie-Parameter (25)

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Protein S (clotting)	↑↑	↑↑	↑↑
Freies Protein S- AG	-	-	-
Protein C (clotting)	↑	↑	↑
Protein C- chromogen	-	-	-
Lupus Antikoagulantien	↑↑	↑↑	↑(↑)
APC- Resistenz (Ratio, aPTT- basiert)	↑↑	↑	(↑)

CAVE: falsch pos. Lupusantikoagulantien mit allen DOAK selbst bei niedrigen Restkonzentrationen

10. Offene Fragen

- In der RE-LY-Studie wurde im Dabigatran-Arm gegenüber Warfarin eine signifikante Erhöhung der Anzahl akuter Koronarsyndrome festgestellt, mit einem relativen Risiko von 1,38. Zwei spätere Metaanalysen, die stark von RE-LY beeinflusst waren, kamen zu einem ähnlichen Resultat. Die Erhöhung des absoluten Risikos unter Dabigatran ist aber gering. Dabei könnte es sich eher um ein Anzeichen für die bekannte gute, Dabigatran möglicherweise überlegene Wirksamkeit von Warfarin in der Prävention des akuten Koronarsyndroms handeln als um eine Nebenwirkung von Dabigatran.
- Im Gegensatz dazu wirkt Rivaroxaban bei akutem koronaren Ereignis offenbar protektiv.

11. Literatur

1. Asmis L: Die neuen Antikoagulantien – Was muss der Praktiker wissen? Praxis 2011; 100 (16): 971–976.
2. Horten Zentrum für praxisorientierte Forschung und Wissenstransfer: Rivaroxaban zur Therapie bei tiefer Venenthrombose gleich gut wie herkömmliche Antikoagulation mit Heparin und Vitamin-K-Antagonist. Praxis 2011; 100 (16): 989–990.
3. «Xa-tra-xa»: Chancen und offene Fragen bei neuen Antikoagulantien (Editorial). Praxis 2011; 100 (16): 947–947.
4. Gerber B, Senn O: Moderne Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern. Praxis 2011; 100 (19): 1161–1172.
5. Paradigmenwechsel in der Thrombose- und Schlaganfall-Prophylaxe (Editorial). Arzneiverordnung in der Praxis 2011; 38: 50-51.
6. Steffel J, Braunwald E: Novel oral anticoagulants: focus on stroke prevention and treatment of venous thrombo-embolism. Eur Heart J 2011; 32(16):1968-1976.
7. Steffel J: Die neuen Antikoagulantien: Praktische Aspekte in der Anwendung. LEADING OPINIONS Kardiologie & Gefäßmedizin 2012; 2: 12-17.
8. Mannucci PM, Franchini M.: Old and new anticoagulant drugs: a minireview. Ann Med 2011; 43: 116-123.
9. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al: 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. European heart journal 33:2719-47, 2012
10. Heidbuchel H et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. Eur Heart J. 2013; 34 (27): 2094–2106.
11. Hart RG et al. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007; 146: 857–867.
12. Ruff CT et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2014; 383: 955–962.
13. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al: Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. The New England journal of medicine 363:2499-510, 2010
14. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al: Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. The New England journal of medicine 366:1287- 97, 2012
15. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al: Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. The New England journal of medicine 369:799-808, 2013
16. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al: Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. The New England journal of medicine 368:709-18, 2013
17. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, et al: Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. Thrombosis journal 11:21, 2013
18. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al: Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. The New England journal of medicine 361:2342-52, 2009
19. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al: Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. European heart journal 33:2821-30, 2012
20. http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/S1-Handlungsempfehlung/S1-HE_NOAK_Langfassung.pdf
21. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al: Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. Lancet 376:975-83, 2010
22. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al: Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. The New England journal of medicine 369:1206-14, 2013
23. Gouin-Thibault, Assessment of apixaban plasma levels by laboratory tests: suitability of three anti-Xa assays. A multicentre French GEHT study. Thromb Haemost 2014; 111(2):240-8
24. Chin PK, et al., Coagulation assays and plasma fibrinogen concentrations in real-world patients with atrial fibrillation treated with dabigatran. Br J Clin Pharmacol 2014 Mar 5.

IMPRESSUM

Diese Guideline wurde im Mai 2014/5 aktualisiert.

© Verein mediX

Herausgeber:

Dr. med. Felix Huber

Redaktion (verantw.):

Dr. med. Uwe Beise

Autorin:

Dr. med. Andrea Rosemann
Fachärztin FMH für Kardiologie
und Angiologie
Rämistrasse 34
8001 Zürich

Diese Guideline wurde ohne externe Einflussnahme erstellt. Es bestehen keine finanziellen oder inhaltlichen Abhängigkeiten gegenüber der Industrie oder anderen Einrichtungen oder Interessengruppen.

mediX Guidelines enthalten therapeutische Handlungsempfehlungen für bestimmte Beschwerdebilder oder Behandlungssituationen. Jeder Patient muss jedoch nach seinen individuellen Gegebenheiten behandelt werden.

mediX Guidelines werden mit grosser Sorgfalt entwickelt und geprüft, dennoch kann der Verein mediX für die Richtigkeit – insbesondere von Dosierungsangaben – keine Gewähr übernehmen.

Alle mediX Guidelines im Internet unter www.medix.ch

Der Verein mediX ist ein Zusammenschluss von Ärztenetzen und Ärzten in der Schweiz

Verein mediX, Sumatrastr.10, 8006 Zürich

Rückmeldungen bitte an: uwe.beise@medix.ch