

eins_2015

Arzneidialog

Richtiger Einsatz von
Vitamin-K-Antagonisten
und neuen oralen
Antikoagulantien



Vitamin-K-Antagonisten und neue orale Antikoagulantien

Therapieoptionen anhand der aktuellen Studienlage

Täglich wird man von neuen Informationen zu diversen Medikamenten und Themen überflutet. Es ist schwierig im hektischen Alltagsgeschehen jede Information im Einzelnen zu hinterfragen und zu interpretieren. Dieses Arzneidialogpapier zum Thema orale Antikoagulation soll eine praxisnahe Hilfestellung sein, sich im Informationsdschungel zurechtzufinden.

Inhalt

1. Wie wirken die oralen Antikoagulantien?	3
2. Orale Antikoagulation – wie finde ich das richtige Medikament?	4
3. Wechselwirkungen	5
4. Medikamentöse venöse Thromboseprophylaxe	6
5. Therapie der tiefen Venenthrombose	7
6. Therapie der Pulmonalembolie	8
7. Nichtvalvuläres Vorhofflimmern	9
8. Akutes Koronarsyndrom	10
9. Perioperatives Bridging der neuen oralen Antikoagulantien	11
10. Niereninsuffizienz – was nun?	12
11. Non-Compliance – was nun?	12
12. Welche Gerinnungskontrollen sind sinnvoll?	12
13. Pharmakokinetik und Halbwertszeit	13
14. Stellung der Leitlinien	13
15. Studienlage – wo stehen wir wirklich?	14
16. Zusammenfassung	15
17. Anmerkungen	15
18. Literaturverzeichnis	16

An dieser Ausgabe
haben mitgearbeitet:

Dr. Cornelia Frisch
Internistin, OÖGKK



**Prim. Univ.-Prof.
Dr. Ansgar Weltermann**
Krankenhaus der
Elisabethinen, Linz

Das Papier entstand auf Initiative des Arzneidialogs zwischen OÖÄK und OÖGKK.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde auf eine gendergerechte Schreibweise verzichtet.

Impressum:

Medieninhaber, Herausgeber und Redaktion: OÖ Gebietskrankenkasse, Gruberstraße 77, 4021 Linz. Druck: BTS, Gestaltung: Direktionsbüro und Kommunikation, Ursula Macher.

Kontaktadresse:

Dr. Cornelia Frisch, c/o OÖ Gebietskrankenkasse, Behandlungsökonomie, Postfach 61, 4021 Linz, oder rufen Sie uns einfach an: 05 78 07 - 10 20 78 (Fax: 05 78 07 - 10 20 10), E-Mail: cornelia.frisch@oegkk.at



1. Wie wirken die oralen Antikoagulantien?

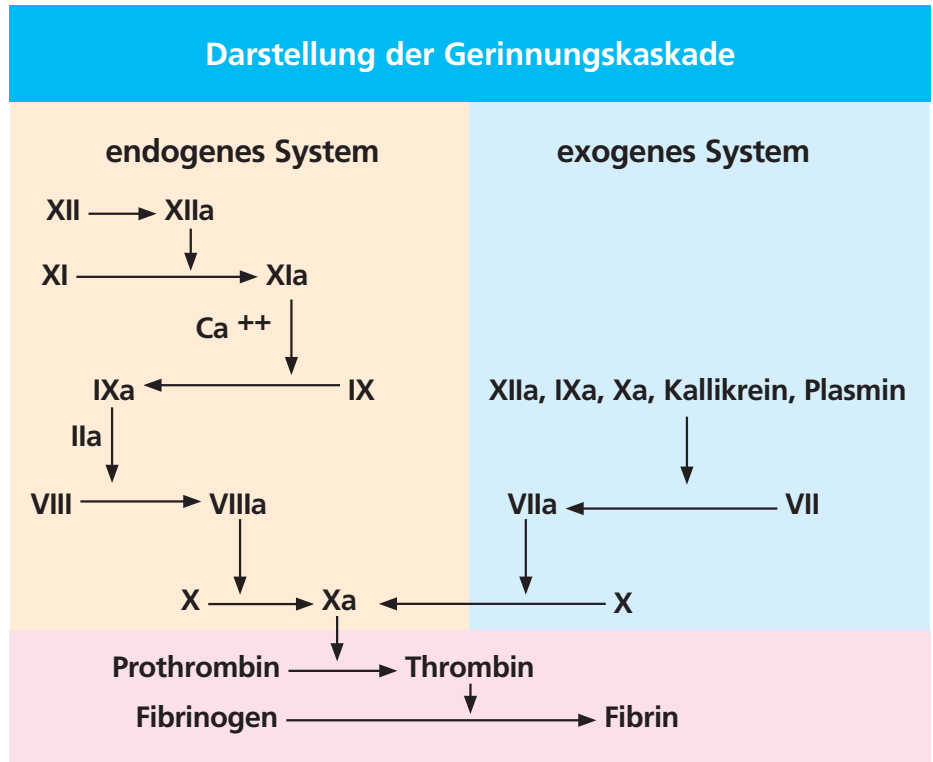
Die Gerinnungskaskade wird in einen auslösenden extrinsischen und einen verstärkenden intrinsischen Weg eingeteilt (siehe Abbildung rechts). Die Aktivierung beider Wege erfolgt durch unterschiedliche Faktoren und mündet ab Faktor X in einen gemeinsamen Weg zur Bildung eines Fibrinthrombus⁷.

Vitamin-K-Antagonisten: Cumarine (Marcoumar[®], Sintrom[®], Phenprocoumon[®], Phenpropolys[®])

Cumarine hemmen die Bildung funktionstüchtiger Faktoren II, VII, IX und X in der Leber. Der Grad der Blutverdünnung kann durch den Quick-/INR-Wert ermittelt werden. Bei einer lebensbedrohlichen Blutung kann die Wirkung der Cumarine durch Gabe der Faktoren II, VII, IX und X antagonisiert werden, da Cumarine lediglich die Bildung der Faktoren, jedoch nicht die applizierten Faktoren hemmen. Die Wirkung der Cumarine wird nur gering durch die orale Aufnahme von Vitamin K (Nahrung) beeinflusst, d. h. eine spezielle Diät ist nicht erforderlich.

Faktor-Xa-Antagonisten: Rivaroxaban (Xarelto[®]), Apixaban (Eliquis[®])

Die aufgeführten Medikamente hemmen direkt den aktivierten Faktor X. Der Grad der Blutverdünnung kann nur durch spezifisch kalibrierte anti-



Faktor Xa Tests ermittelt werden, die nicht zum Routinelabor gehören^{2,3}. Bei einer schweren Blutung können versuchsweise Gerinnungsfaktoren (FFP oder PPSB: II, IV, IX und X) gegeben werden, um die Hemmwirkung der Medikamente zu überspielen, vor allen Dingen durch die Faktoren X und II. Ein direktes Antidot ist nicht verfügbar.

Faktor-IIa-(Thrombin)Antagonist: Dabigatran (Pradaxa[®])

Das Medikament hemmt den aktivierten Faktor II (Thrombin). Der

Grad der Blutverdünnung kann nur durch spezielle Labortests (z. B. Hemoclot[®]-Test) ermittelt werden, die nicht zum Routinelabor gehören¹.

Bei einer Blutung kann FFP oder PPSB gegeben werden, jedoch ist unklar, ob dies zu einer klinisch relevanten Aufhebung der Blutverdünnung führt. Bei hämodynamisch stabilen Patienten kann eine Dialyse helfen, die Substanz schneller aus dem Körper zu eliminieren. Ein direktes Antidot ist nicht verfügbar.

Wirkmechanismus im Überblick:

Vitamin-K-Antagonisten: Hemmung der Faktorenbildung II, VII, IX und X in der Leber

Rivaroxaban und Apixaban: Faktor-Xa-Antagonisten

Dabigatran: Faktor-IIa-Antagonist

2. Orale Antikoagulation – wie finde ich das richtige Medikament?

Patienten, die gut mit einem Vitamin-K-Antagonisten, z. B. Marcoumar®, eingestellt sind, sollten nicht umgestellt werden. Eine gute Einstellung bedeutet, dass mindestens 70 Prozent der gemessenen INR-Werte im therapeutischen Bereich liegen. Sie sind auch weiterhin gut mit diesem Medikament behandelt.

Wie findet man jedoch das richtige Medikament z. B. bei Ersteinstellung? Die nachfolgenden Tabellen sollen eine Entscheidungshilfe darstellen. Die Tabellen wurden anhand

der Fachinformationen Xarelto®², Eliquis®³, Pradaxa®¹, Marcoumar®²³ und dem Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft¹⁵ von den Autoren erstellt. Die endgül-

tige Entscheidung für ein Medikament unterliegt jedoch dem behandelnden Arzt unter Beachtung des Regeltexes und der Richtlinien ökonomischer Verschreibweise.

Indikation zur oralen Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten oder NOAKs wurde gestellt:

Zulassung	Medikament			
	Vitamin-K-Antagonist Phenprocoumon®	Xarelto®	Eliquis®	Pradaxa®
Nicht valvuläres Vorhofflimmern und ein oder mehrere Risikofaktoren	ja	ja	ja	ja
Tiefe Beinvenenthrombose/ Lungenembolie	ja	ja	ja	ja
Sekundärprophylaxe nach tiefer Beinvenenthrombose/ Lungenembolie	ja	ja	ja	ja
Prophylaxe venöser Thromboembolien nach Knie- und Hüft-OP	ja*	ja	ja	ja
Biologische und mechanische Herzklappen	nein	nein	nein	nein

* Anmerkung Prim. Univ.-Doz. Dr. Weltermann: Wird in Österreich nicht durchgeführt. Quelle: Eigene Darstellung anhand der Literaturquellen 1,2,3,15 und 23. Anmerkung: Xarelto® ist für das akute Koronarsyndrom zugelassen (siehe Kapitel 8). Niereninsuffizienz siehe Kapitel 10.

Sicherheit/Einnahme	Medikament			
	Vitamin-K-Antagonist Phenprocoumon®	Xarelto®	Eliquis®	Pradaxa®
Gerinnungstest	INR, Quick	Quick, PTT können verändert sein, sind jedoch nicht spezifisch, Xarelto, Eliquis: spezifischer Anti Faktor Xa Test; Pradaxa: Hemoclot-Test		
Antidot	ja	nein	nein	nein
Einnahme	1 x tägl.	1 x tägl.	2 x tägl.	2 x tägl.
Bestimmung der Kreatininclearance	nein	ja	ja	ja

Quelle: Eigene Darstellung anhand der Literaturquellen 1,2,3,15 und 23. Anmerkung: Die Notwendigkeit von Plasmaspiegelkontrollen der neuen Antikoagulantien ist in Diskussion, wird aber aufgrund fehlender Studien derzeit nicht empfohlen.



Wichtigste Kontraindikationen	Medikament			
	Vitamin-K-Antagonist Phenprocoumon®	Xarelto®	Eliquis®	Pradaxa®
Leberinsuffizienz	Dosisanpassung bei Leberfunktionsstörung (siehe Fachinformationen)			
Jünger als 18 Jahre	Therapie möglich	Keine Daten	Keine Zulassung	Therapie nicht empfohlen
Schwangerschaft	Kontraindikation			
Fixierte Hypertonie > 200/105 mmHg	Kontraindikation			
Erhöhtes Blutungsrisiko	Individuelle Entscheidung			

Quelle: Eigene Darstellung anhand der Literaturquellen 1,2,3,15 und 23

Ökonomie	Medikament			
	Vitamin-K-Antagonist z. B. Phenprocoumon® 1 Tbl. tägl.	Xarelto® 20 mg 1 x tägl.	Eliquis® 5 mg 2 x tägl.	Pradaxa® 150 mg 2 x tägl. 110 mg 2 x tägl.
Medikamentenkosten pro 30 Tage	2,76 Euro + 9,48 Euro für die INR-Testung* 12,24 Euro	86,46 Euro	77,65 Euro	77,65 Euro

* Es wurde mit 2 INR-Bestimmungen pro Monat im Schnitt gerechnet; Wegzeiten und Arbeitsausfall bei berufstätigen Personen sind nicht eingerechnet.

Quelle: Warenverzeichnis Stand: Juli 2015

3. Wechselwirkungen

Da orale Antikoagulantien besonders bei älteren Patienten eingesetzt werden, erhält das Thema Polypharmazie und Wechselwirkungen zunehmende Bedeutung.

Für die Wechselwirkungen ist das Wissen über verschiedene Cytochrome und den Effluxtransporter P-Glykoprotein besonders wichtig¹⁸. Immer mehr Inhibitoren und Induktoren dieser Systeme und die dadurch entstehenden Wechselwirkungen werden bekannt.

Aber was tun in einem Dschungel von Informationen?

Als erstes sollte eine Analyse der laufenden Medikation erfolgen, um nicht sinnvolle Medikamentenkombinationen zu vermeiden. Der Wirkspiegel von Vitamin-K-Antagonisten kann anhand von INR/



Quickwertbestimmungen überprüft werden. Für Xarelto®, Eliquis® und Pradaxa® gibt es keine Routinelaborparameter. Regelmäßige klinische Kontrolle sind sinnvoll, um potenzielle Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen. Die Tabel-

le auf der nächsten Seite (Seite 6 oben) zeigt Medikamente, die durch unterschiedlich starke Inhibition oder Induktion des Cytochroms CYP 3A4/5 die Wirkung von Apixaban, Rivaroxaban und Phenprocoumon verändern können.

Medikamentengruppe	Wirkstoffe
Inhibitoren des Cytochroms CYP 3A 4/5	
HIV-Proteasen-Inhibitoren	Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir
Makrolide	Clarithromycin, Erythromycin
Azol-Antimykotika	Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol
Diverse	Aprepitant, Amiodaron, Cimetidin, Diltiazem, Naringin (Bitterstoff aus Grapefruits), Verapamil
Induktoren des Cytochroms CYP 3A 4/5	
	Carbamazepin, Efavirenz, Hyperforin (in Johanniskraut), Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin

Quelle: Arzneimittelinteraktionen Deutsches Ärzteblatt Jg. 109 Heft 33 – 34, 20. August 2012¹⁸

Die nachfolgende Tabelle enthält klinisch relevante Induktoren und Inhibitoren des P-Glykoproteins, durch die die Wirkung von Dabigatran verändert werden kann:

Medikamentengruppe	Wirkstoffe
Induktoren des P-Glykoproteins	
Antikonvulsiva	Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon
Tuberkulostatika	Rifampicin
HIV-Therapeutika	Efavirenz
Johanniskraut	Hyperforin
Inhibitoren des P-Glykoproteins	
Antimykotika	Itraconazol, Ketoconazol
Kalziumkanalblocker	Diltiazem, Felodipin, Nitrendipin, Nifedipin, besonders Verapamil
Makrolid-Antibiotika	Erythromycin, Clarithromycin
HIV-Proteaseninhibitoren	Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir
Immunsuppressiva	Ciclosporin
Antiarrhythmika	Amiodaron, Chinidin, Propafenon

Quelle: Arzneimittelinteraktionen Deutsches Ärzteblatt Jg. 109 Heft 33 – 34 20. August 2012¹⁸

Kombinationen von Antikoagulantien mit Thrombozytenaggregationshemmern erhöhen das Blutungsrisiko von Phenprocoumon, Apixaban, Rivaroxaban und Dabigatran.

4. Medikamentöse venöse Thromboseprophylaxe



Die primäre venöse Thromboseprophylaxe ist weiterhin eine Domäne der niedermolekularen Heparine. Andere Antikoagulantien kommen nur selten zum Einsatz.

Nur bei großen orthopädischen Operationen (elektiver Knie- oder Hüftgelenkersatz) sind die neuen oralen Antikoagulantien zugelassen. Die Wahl des Antithrombosemanagements sollte nach Risikostratifizierung (siehe S3-Leitlinie Prophylaxe

der venösen Thrombembolie AWMF-Register Nr.003-001)¹⁹, Zulassung des Medikamentes und Kontraindikationen ausgewählt werden. Bei hohem VTE-Risiko ist eine verlängerte Thromboseprophylaxe von vier Wochen sinnvoll.



Risikogruppen und Häufigkeit symptomatischer und asymptomatischer venöser Thromboembolien ohne Heparinprophylaxe (Auszug aus den AWMF-Leitlinien)

	Distale TVT	Proximale TVT	Tödliche LE
Niedriges VTE-Risiko	< 10%	< 1%	< 0,1%
Mittleres VTE-Risiko	10 - 40%	1 – 10%	0,1 – 1%
Hohes VTE-Risiko	40-80%	10 – 30%	> 1%

TVT: tiefe Venenthrombose, LE: Lungenembolie. Quelle: S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie AWMF-Register Nr.003-001¹⁹

Beispiele aus den Risikokategorien (Auszug aus den AWMF-Leitlinien)	Operative Medizin	Nicht-operative Medizin
Geringes VTE-Risiko	Kleine operative Eingriffe	Infektion oder akut-entzündliche Erkrankungen ohne Bettlägrigkeit
Mittleres VTE-Risiko	Länger dauernde Operation	Akute Herzinsuffizienz (NYHA III/IV)
Hohes VTE-Risiko	Größere Eingriffe in Bauch- und Beckenregion bei malignen Tumoren oder entzündlichen Erkrankungen	Schlaganfall mit Beinparese

Quelle: S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie AWMF-Register Nr.003-001¹⁹

Weitere Beispiele und Informationen finden Sie in der AWMF-Leitlinie. In den AWMF-Leitlinien 2009, mit Update 2013, das bis zum 31.03.2015 gültig ist, erfolgt die Auswahl des Medikaments nach den oben aufgeführten Punkten.

5. Therapie der tiefen Venenthrombose

Die S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Angiologie empfiehlt bei gesicherter Thrombose bezogen auf die Antikoagulation folgende Behandlung:¹³

Die therapeutische Antikoagulation sollte bei gesicherter Diagnose sofort begonnen werden, bevorzugt mit niedermolekularem Heparin oder Fondaparinux, wenn keine Kontraindikation vorliegt. (Fondaparinux ist im EKO nur für die Prophylaxe zugelassen.)

Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min.) und im Rahmen gefäßrekanalisierender Maßnahmen sollte unfraktioniertes Heparin eingesetzt werden.

Als Sekundärprophylaxe (überlappenden Beginn) wird eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten empfohlen. Bei Kontraindikationen gegen Vitamin-K-Antagonisten kann Alternativ mit niedermolekularem Heparin nach Ausschluss von Kontraindikationen behandelt werden.

Und was ist mit den neuen oralen Antikoagulantien?

In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Angiologie¹³ wurden die neuen Antikoagulantien noch nicht explizit aufgeführt, da es zu diesem Zeitpunkt noch keine Zulassung gab. Rivaroxaban (Xarelto[®]) ist seit 2012 für diese Indikation zugelassen und wurde in der EINSTEIN-DVT Studie⁹ gegen Enoxaparin gefolgt von

Vitamin-K-Antagonisten überprüft. In den Nichtüberlegenheitsstudien waren die beiden Medikamentenarme gleich effektiv, in Bezug auf den Sicherheitspunkt Blutung ergab sich kein signifikanter Unterschied.

Dabigatran (Pradaxa[®])¹¹ und Apixaban (Eliquis[®]) haben die Zulassung im Sommer 2014 erhalten.

In der Amplify Studie²⁵ wurde Eliquis[®] gegen Enoxaparin gefolgt von

Warfarin bei TVT überprüft. Eliquis war der konventionellen Therapie nicht unterlegen. In Bezug auf „major bleeding“ ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten Eliquis[®]. Limitierungen der Studie sind nicht alle dargestellten Komorbiditäten und Komedikationen. Außerdem wurde der Ziel INR in nur 61 Prozent der Fälle erreicht. Pradaxa[®] wurde im EMA Bericht der Therapie mit Warfarin gleichgestellt¹¹.

6. Therapie der Pulmonalembolie

In der AWMF-S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Angiologie¹³ wird die Lungenembolie in drei Risikogruppen differenziert:

Niedriges Risiko

Hämodynamisch stabil ohne rechtsventrikuläre Dysfunktion

Therapie:

Antikoagulation wie bei der Venenthrombose (siehe Kapitel 5)

Mittleres Risiko

Hämodynamisch stabil mit rechtsventrikulärer Dysfunktion

Therapie:

Antikoagulation; in ausgewählten Fällen systemische Thrombolyse

Hohes Risiko

Hämodynamisch instabil mit Schock (RR systolisch < 100 mmHg, Puls > 100/min)

Therapie:

Systemische Thrombolyse, Antikoagulation



Die sofortige Heparintherapie senkt die Morbidität und Mortalität der Lungenembolie und sollte bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit noch vor Diagnosestellung begonnen werden. Ist eine Thrombolyse geplant, sollte begleitend unfractioniertes Heparin verwendet werden.¹³ Es wird empfohlen, eine Sekundärprophylaxe (überlappenden Beginn) mit Vitamin-K-Antagonisten durchzuführen.¹³ Weitere Detailinformationen siehe AWMF Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Angiologie.¹³

In der EINSTEIN-PE-Studie⁸ wurde Xarelto[®] versus Enoxaparin gefolgt von Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit akuter Lungenembolie überprüft. Es zeigte sich keine Unterlegenheit von Xarelto[®]. Bezogen auf intrakranielle und retroperitoneale Blutungen ergab sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Xarelto[®]. Unter Xarelto[®] hatten <0,1 Prozent der Patienten und unter Vitamin-K-Antagonisten 0,4 Prozent der Patienten eine intrakranielle Blutung. Retroperitoneal hatten < 0,1 Prozent der Patienten unter Xarelto[®] und < 0,3 Prozent der Patienten unter Standardtherapie eine Blutung. Die anderen Blutungslokali-

sationen waren nicht unterschiedlich. Die Signifikanz des Sicherheitsendpunktes „Schwere Blutung“ ergab sich im Kompositionsendpunkt durch die oben aufgeführten Punkte intrakranielle Blutung und retroperitoneale Blutung.

Pradaxa[®] wurde in der Recover-Studie²⁵ bezüglich der Therapie der Thromboembolie überprüft. Es handelt sich dabei um eine randomisierte, doppelblinde, Nicht-Unterlegenheits-Studie. Es wurden 1274 Patienten mit akuter venöser Thromboembolie untersucht. Nach anfänglicher parenteraler Antikoagulation wurden sie in 2 x tgl. 150 mg Dabigatran und Warfarin (INR Zielbereich: 2 – 3) randomisiert. 30 von 1274 Patienten, die mit Dabigatran behandelt wurden und 27 von 1265 Patienten, die mit Warfarin behandelt wurden, erlitten eine Rezidivthrombose. Major Bleeding: 20 von 1274 Patienten, die mit Dabigatran behandelt wurden versus 24 von 1265 Patienten, die mit Warfarin behandelt wurden. Mortalität, ACS, Leberwerte außerhalb des Referenzbereiches: kein Unterschied in beiden Gruppen. Abbruchrate wegen Adverse Events: 9 Prozent im Behandlungsarm

mit Dabigatran und 6,8 Prozent im Behandlungsarm mit Warfarin.

Apixaban wurde in der Amplify-Studie¹⁰ überprüft, einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Studie. Die Patienten erhielten 10 mg Apixaban zweimal täglich über sieben Tage, anschließend 2 x täglich 5 mg für sechs Monate. Im konventionellen Therapiearm wurde eine Enoxaparintherapie begonnen, mit anschließender Antikoagulation mit Warfarin (Ziel INR-Wert 2 – 3, der in 61 Prozent der Fälle erzielt wurde). Von den gemessenen INR-Werten lagen 16 Prozent über 3,0 und 23 Prozent der Werte unter 2,0. 59 von 2609 Patienten erlitten unter Apixaban und 71 von 2635 Patienten unter Enoxaparin/Warfarin eine Reizdivthrombose. In der Subgruppe der Patienten, die eine Pulmonalembolie erlitten hatten, hatten 21 von 900 Patienten unter Apixabantherapie und 23 von 886 unter der konventionellen Therapie ein Rezidiv. Eine schwere Blutung trat bei 15 von 2676 Patienten unter Apixaban und bei 49 von 2689 Patienten unter der konventionellen Therapie auf. Eine Aufschlüsselung der Ergebnisse nach Herkunft der Patienten wurde nicht publiziert.

Wichtig für die Praxis ist, dass man bei Xarelto® und Eliquis® sofort zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mit dem Medikament beginnen darf, während bei Pradaxa erst fünf Tage Heparin gespritzt werden muss.^{1,3,30}



7. Nichtvalvuläres Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist die häufigste kardiale Arrhythmie und mit dem Risiko für ischämische Schlaganfälle verbunden.

Anhand des CHA2DS2-VASc-Score (Congestive heart failure,

Hypertension, Age, Diabetes, Stroke, Vascular disease, Age, Sex-category-Score) kann das Schlaganfallrisiko abgeschätzt werden. Zur Beurteilung des individuellen Blutungsrisikos sollte die Anamnese und der HAS-BLED-Score (Hyper-

tension, Abnormal renal and liver function, Stroke Bleeding tendency, Labile INR's, Elderly, Drugs-Score) verwendet werden. Mit Hilfe des CHA2DS2-VASc-Score, des HAS-BLED-Score und der Anamnese kann die individuelle Antikoagu-



lation für den Patienten festgelegt werden.²²

Laut den ESC-Guidelines²⁶ kann ab einem CHA2DS2-VASc-Score von 1 bei gleichzeitig niedrigem Blutungsrisiko eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten oder einem der neuen oralen Antikoagulantien erwogen werden. Ist der CHA2DS2-VASc-Score größer gleich zwei, wird die Behandlung mit oralen

Antikoagulantien empfohlen (ESC IA). Hierfür stehen entweder Vitamin-K-Antagonisten oder neue orale Antikoagulantien zur Verfügung. In den ESC-Guidelines werden die neuen oralen Antikoagulantien etwas bevorzugt. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft¹⁵ sieht in ihrem Leitfaden jedoch weiterhin Vitamin-K-Antagonisten als Therapie der ersten Wahl.

Die Wahl des oralen Antikoagulans sollte je nach dem Pro und Kontra der Medikamente individuell für den Patienten unter Beachtung von Niereninsuffizienz, Co-Medikation, Compliance, des Patientenalters und -gewichts, des intrazerebralen Blutungsrisikos, der Notwendigkeit der INR-Kontrollen bei berufstätigen Personen und der eingeschränkten Langzeiterfahrung mit den neuen Antikoagulantien ausgesucht werden.

8. Akutes Koronarsyndrom

Xarelto® ist als einziges neues orales Antikoagulans von der EMA für das akute Koronarsyndrom zugelassen. Die Dosierung beträgt 2 x 2,5 mg po. Die US Food and Drug Administration (FDA) hat die Zulassung abgelehnt.

Die ATLAS-ACS-Studie¹⁶, in der Xarelto® versus Placebo untersucht wurde, steht wegen vieler Mängel in der Kritik. Kritikpunkte sind Unvollständigkeit und suboptimale Qualität der Primärdaten, die klinisch wenig

relevante Reduktion der Studienendpunkte, das Nichterfassen von Xarelto®-bedingten Todesfällen und der Ausschluss von drei indischen Zentren mit ungünstigen Studiendaten für Xarelto®²¹.



9. Perioperatives Bridging der neuen oralen Antikoagulantien

Eine sehr übersichtliche Arbeit wurde 2013 von der Arbeitsgruppe für perioperative Gerinnung der österreichischen Gesellschaft für Anästhesiologie²⁰ veröffentlicht.

Die folgenden Tabellen stellen einen Auszug aus der Empfehlung dar.



Effektive Eingriffe (Operation, Interventionen) mit Blutungsrisiko

Bridging: Dank der kurzen HWZ der neuen Antikoagulantien (NOAKs) ist ein Bridging mit LMWH nicht notwendig.

Eliquis 2,5/5 mg		Pause vor Intervention	OP/Intervention	Pause nach Intervention	Bemerkungen
Mittleres Blutungsrisiko	24 h			Je nach Blutungsrisiko	Bis zum Wiederbeginn der NOAK-Therapie: Übliche postop.VTE Prophylaxe mittels niedermolekularer Heparine
Hohes Blutungsrisiko	48 h				
Pradaxa 110/150 mg		Pause vor Intervention	OP/Intervention	Pause nach Intervention	Bemerkungen
Mittleres Blutungsrisiko	CrCl >50: ≥ 1d CrCl <50: ≥ 2d			Je nach Blutungsrisiko	Bis zum Wiederbeginn der NOAK-Therapie: Übliche postop.VTE Prophylaxe mittels niedermolekularer Heparine
Hohes Blutungsrisiko	CrCl >50: ≥ 2d CrCl <50: ≥ 4d				
Xarelto 2x15/1x20 mg		Pause vor Intervention	OP/Intervention	Pause nach Intervention	Bemerkungen
Mittleres Blutungsrisiko	24 h			Je nach Blutungsrisiko	Bis zum Wiederbeginn der NOAK-Therapie: Übliche postop.VTE Prophylaxe mittels niedermolekularer Heparine
Hohes Blutungsrisiko	48 h				

VTE-Prophylaxe: venöse Thrombose-/Embolieprophylaxe, LMWH: Low molecular-weight heparin

Weitere Informationen zum Bridging bei rückenmarksnahen Verfahren, tiefer Nervenblockade mit hohem Blutungsrisiko, Labor-Diagnostik, gezieltem Monitoring finden Sie unter www.07_NOAKs_Management_im_klinischen_Alltag_2013.

10. Niereninsuffizienz – was nun?

Viele ältere Patienten mit einer oralen Antikoagulation haben eine eingeschränkte Nierenfunktion. Es ist deshalb wichtig bei der Wahl des

Medikaments die unten aufgeführten Dosisadaptation und Kontraindikationen zu beachten. Bei der Therapie der NOAKs sind regelmäßige Kon-

trollen der Kreatininclearance notwendig.

Niereninsuffizienz	Medikament			
	Vitamin-K-Antagonist	Xarelto®	Eliquis®	Pradaxa®
Keine (oder leichte) Einschränkung der Nierenfunktion oder Kreatininclearance 50 – 80 ml/min	hauptsächlich hepatische Elimination Dosis nach INR-Wert	keine Dosisanpassung	Serum Kreatinin $\geq 1,5$ mg/dl, älter 80 Jahre oder Körpergewicht ≤ 60 kg: Dosisanpassung	keine Dosisanpassung
Krea-Clearance 15 - 49 ml/min.	Dosis nach INR-Wert	Dosisanpassung laut Fachinformation	Krea-Clearance 15 – 29 ml/min Dosisanpassung	Krea-Clearance < 30 ml/min Kontraindikation
Krea-Clearance < 15 ml/min.	Dosis nach INR-Wert	Kontraindikation	Keine Daten	Kontraindikation

Quelle: Eigene Darstellung anhand der Literaturquellen 1,2,3,15 und 23

11. Non-Compliance – was nun?

Im ärztlichen Alltag ist man mit Patienten konfrontiert, die trotz aller Aufklärungsgespräche non-compliant sind. Non-Compliance bzgl. Antikoagulantien bedeutet in aller Regel, dass die Medikamenteneinnahme nicht mit der notwendigen Regelmäßigkeit erfolgt. Bei Erkrank-

kungen, die eine orale Antikoagulation benötigen, ist eine möglichst kontinuierliche Blutverdünnung notwendig. Bei den neuen oralen Antikoagulantien gibt es keine Routinelaborparameter zur Überprüfung der Blutverdünnung und damit zur Überprüfung, ob der Patient das

Medikament überhaupt eingenommen hat.

Bei Vitamin-K-Antagonisten gibt es die Möglichkeit der INR-Bestimmung und damit eine Kontrolle, ob der Patient durch seine Medikamenteneinnahme den Zielbereich erreicht hat.

12. Welche Gerinnungskontrollen sind sinnvoll?

Vitamin-K-Antagonisten

Zur Kontrolle, ob der Vitamin-K-Antagonist die Blutgerinnung wie gewünscht hemmt, kann mit Hilfe des Quick- oder INR-Wertes (standardisierte Werte) überprüft werden, ob der Zielbereich erreicht wurde. Das zeitliche Intervall der INR-Kontrollen erfolgt individuell, d.h. je nachdem wie groß die INR-Schwankungen bei den Kontrollen liegen. Abstände von mehr als sechs bis acht Wochen sind zu vermeiden. Bei den häufigsten Indikationen wird ein INR-

Wert von 2,5 (therapeutischer Bereich INR-Wert 2,0 – 3,0) angestrebt. Ein INR-Wert von 3,0 (therapeutischer Bereich INR-Wert 2,5 – 3,5) wird bei mechanischer Mitralklappenprothese und mechanischer Aortenklappenprothese bei gleichzeitigem Vorliegen von Risikofaktoren (Vorhofflimmern, ST-Hebungsinfarkt, Erweiterung des linken Vorhofs, niedriger Auswurf-fraktion, oder Kugelprothese) empfohlen.²²

Der geschulte Patient kann bei guter Compliance die Gerinnungskontrolle selbstständig durchführen.

NOAKs

Derzeit liegen nur begrenzt Informationen zum optimalen therapeutischen Bereich vor. Regelmäßige Gerinnungskontrollen werden daher nicht empfohlen. Die österreichische Gesellschaft für Labormedizin und klinische Chemie empfiehlt bei der Gerinnungsanalyse den genauen Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme anzugeben.²⁹



13. Pharmakokinetik und Halbwertszeit

Die nachfolgende Tabelle stellt eine kurze Zusammenfassung der wichtigsten pharmakokinetischen Daten dar. Die Tabelle wurde anhand der Fachinformationen Xarelto[®], Eliquis[®], Pradaxa[®], Marcoumar[®] und dem Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft von den Autoren erstellt.^{1,2,3,15,23}

Pharmakokinetik	Medikament			
	Phenprocoumon	Xarelto [®]	Eliquis [®]	Pradaxa [®]
Halbwertszeit	6,5 Tage	Jüngere 5 – 9 Std. Ältere 11 – 13 Std.	ca. 12 Std.	11 – 14 Std.
Max. Wirkspiegel nach	mehreren Tagen	2 – 4 Std.	1 – 3 Std.	2 Std.
Bioverfügbarkeit	hoch	80 – 100 %	50 %	6,5 %
Elimination	renal	< 15 %	66 %	85 %
	hepato-biliär	überwiegend	33 %	wenig
Plasmaproteinbindung	99 %	92 – 95 %	87 %	34 – 35 %
Übergang Muttermilch	ja	ja	Tierexperiment Übergang von Plazenta und Muttermilch Mensch: keine Daten	keine Daten
Passiert Plazentaschranke	ja	ja		
Einnahme	unzerkaut mit Flüssigkeit	mit einer Mahlzeit	unabhängig von einer Mahlzeit	unzerkaut mit Wasser unabhängig von einer Mahlzeit

Quelle. Eigene Darstellung anhand der Literaturquellen 1,2,3,15 und 23

14. Stellung der Leitlinien

Viele Leitlinien (ESC-Guidelines²⁶, Arznei und Vernunft²², DEGAM²⁷, Leitlinie der neurologischen Gesellschaft²⁴, ect.) beschäftigen sich mit dem Thema Vitamin-K-Antagonisten versus NOAKs.

Zusammengefasst stellen sie in der Bewertung entweder die Medikamente gleich oder geben den NOAKs einen leichten Vorzug. Die Bewertung hängt von dem Schwerpunkt der Studieninterpretation ab.



15. Studienlage – wo stehen wir wirklich?



Viele neue Studien, Stellungnahmen und Daten wurden zu den neuen oralen Antikoagulantien publiziert. Aufgrund der Fallzahl sind die meisten Daten auf drei Studien zurückzuführen. Das heißt, es macht Sinn, sich diese drei Studien anzusehen, um sich eine eigene Meinung über die neuen Produkte zu bilden.

■ Apixaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation (New England Journal of medicine, Sept. 2011, Granger et al.):⁶

Es handelt sich um eine doppelblinde, double-dummy randomisierte Studie, mittlere Dauer 1,8 Jahre. Primärer Endpunkt ist Schlaganfall oder systemische Embolie. Sicherheitsendpunkt: Schwere Blutung. Der primäre Studienendpunkt ist in der Apixabangruppe bei 212 Patienten (1,27 Prozent pro Jahr) und in der Warfaringruppe bei 265 Patienten (1,60 Prozent pro Jahr) aufgetreten.

Betrachtet man in einer Subanalyse

nur die europäischen Daten, ergibt sich kein Vorteil für Apixaban in Bezug auf den primären Endpunkt. Die Blutungsereignisse sind weltweit dargestellt. Sie traten in der Apixaban Gruppe bei 613 von 9088 Patienten und in der Warfaringruppe bei 877 von 9052 Patienten auf.

Weitere Kritikpunkte sind, dass ab CHADS-Score-3 keine weitere Aufschlüsselung der Patientenzuordnung vorliegt, dass nur 62 Prozent der Studienteilnehmer den Ziel INR-Wert erreichten (in Europa erreichen in Studien normalerweise 70 Prozent und mehr den gewünschten INR-Wert), dass in der Tabelle „Outcome“ die Zahlen nicht nachvollziehbar sind,

das heißt zum Beispiel, dass Patienten doppelt gezählt wurden.

■ Rivaroxaban versus Warfarin in nonvalvular atrial fibrillation (New England Journal of Medicine 2011, Manesh et al.)⁵

Es handelt sich um eine multizentrische (45 Länder), randomisierte, doppelblinde, double-dummy Studie. Anzahl der Probanden: 14.264. Mediane Dauer der Medikation: 19 Monate. Primärer Endpunkt: Schlaganfall und/oder systemische Embolie. Sekundärer Endpunkt: primärer Endpunkt plus kardiovaskulärer Tod. Sicherheitsendpunkt: klinisch relevante schwere und nicht schwere Blutung. In dieser Studie sollte man sich die Verteilung der Morbitäten, sowie die Daten des Anhangs ansehen.

Überprüft man die einzelnen Punkte des Endpunktes Schlaganfall, nicht-ZNS-systemische-Embolie, Myokardinfarkt und vasculärer Tod, ergibt sich eine positive Signifikanz nur für die nicht-ZNS-systemische-Embolie. Die anderen Punkte waren nicht signifikant.

Bei den Blutungen sollte man beachten, dass zwar Rivaroxaban weniger zerebrale Blutungen, jedoch dafür mehr gastrointestinale Blutungen aufweist. Es handelt sich dabei um Intention-to-treat Daten. In den On-Treatmentdaten (Daten befinden sich im Anhang der Studie) ergibt sich in Bezug auf Major und Non-Major clinically relevant bleeding kein signifikanter Unterschied zwischen Xarelto und Warfarin.

Fazit: Es macht Sinn, sich die Studie sehr genau anzusehen. Einen Vorteil für Rivaroxaban zur Verhinderung eines Schlaganfall lässt sich nicht ableiten.

■ Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial fibrillation

(New England Journal Med. Sept. 2009; Stuart et al.)⁴

Es handelt sich um eine randomisierte, betreffend Dabigatran und Vitamin-K-Antagonisten nicht verblindete Studie in 44 Ländern. Ko-Medikation mit ASS kleiner 100 mg oder andere Plättchenaggregationshemmer waren erlaubt aber nicht separat aufgelistet. Primärer Endpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie, sekundärer Endpunkt: primärer Endpunkt plus Tod. Primärer Sicherheitsendpunkt: Schwere Blutung. Endpunkt: Myokardinfarkt, pulmonale Embolie, TIA, Hospita-

lisation. Die Patientencharakteristika zeigen eine ungleiche Verteilung z. B. in der ASS-Begleitmedikation. Eine getrennte Darstellung des CHADS Score 3 – 6 fehlt. Die höchste Abbruchrate ergibt sich in dem Arm mit Dabigatran 150 mg 2 x täglich.

Dabigatran 2 x tägl. 110 mg versus Warfarin: es ergibt sich kein statistischer Vorteil bezüglich Schlaganfall für Dabigatran. In der Dabigatrangruppe kann eine schwere Blutung bei 100 Patienten bei einer Behandlungsdauer von zwei Jahren verhindert werden.

Dabigatran 2 x tägl. 150 mg versus Warfarin: durch Dabigatran kann ein Schlaganfall von 100 Patienten in zwei Jahren verhindert werden. In

Bezug auf schwere Blutungen ergibt sich zwischen Dabigatran 2 x 150 mg und Vitamin-K-Antagonisten statistisch kein Unterschied. Die Rate an Myokardinfarkten ist in der Dabigatrangruppe statistisch signifikant höher. In Folgestudien haben sich diese Daten nicht bestätigt. In den Daten aus der Medicare-Datenbank²⁸ (134.000 Patienten, > 65 Jahre, Analyse mit bereinigten und gematchten Daten Dabigatran 150 mg (inklusive 75 mg) versus Warfarin) ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich Myokardinfarktraten, aber signifikant mehr gastrointestinale Blutungen unter Dabigatrantherapie. Fazit: Bei der Dabigatrantherapie sollte vor allen Dingen die Nierensuffizienz beachtet werden.

16. Zusammenfassung

Die Therapieregime mit Antikoagulantien befinden sich in Fluss. Vitamin-K-Antagonisten und die neuen oralen Antikoagulantien haben ihre spezifischen Vor- und Nachteile und sollten individuell für jeden Patienten ausgewählt werden. Die Preisdifferenz der einzelnen Medikamente sollte dabei beachtet werden (siehe Kapitel 2).

17. Anmerkung

Für eventuelle Druckfehler, die die Medikamentendosierung betreffen, wird keine Haftung übernommen. Bei den zu verordneten Dosierungen sind die Angaben des Herstellers zu beachten.



18. Literatur:

1. Pradaxa, INN-dabigatran exetilate – Europa
www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document.../WC.500041059.pdf,
Stand 21.10.2014
2. Xarelto, INN-rivaroxaban-Europa
www.ema.europa.eu/docs/de-DE/documents.../WC500057108.pdf
Stand 21.10.2014
3. Eliquis, INN-apixaban-Europa
www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document.../WC5000107728.pdf,
Stand 21.10.2014
4. Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial fibrillation
Stuart J. Connolly et al; N Engl J Med 2009; 361: 1139 – 1151
5. Rivaroxaban versus Warfarin in nonvalvular atrial fibrillation;
Manesh R Palel et al; N Engl J Med 365; 981- 991
6. Apixaban versus Warfarin in Patients with atrial fibrillation;
Christopher B. Granger et al; N Engl J Med 2011; 365: 883-891
7. Hämostase DocCheck Flexicon, Stand 21.10.2014
www.flexicon.doccheck.com/de/Hämostase
8. Oral Rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary
embolism, the EINSTEIN-PE Investigators; N Engl. J Med 2012;
366;1287 - 97
9. Oral Rivaroxaban für symptomatic venous thromboembolism, the
EINSTEIN Investigators; N Engl. J Med. 2010; 363: 2499 -510
10. Oral Apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism.
Giancarlo Agnelli M.D. et al; N Engl J Med 2013; 369:799 – 808
11. EMA/280020/2014 Pradaxa Stand 21.10.2014
www.ema.europa.eu/.../WC500041060
12. Pressemitteilung: Das Erste.de: Patienten klagen an: Ist der Blut-
verdünner Pradaxa riskanter als versprochen? www.rbb-online.de/
kontratse/archiv/kontraste-vom-20-03-2014 Stand 21.10.2014
13. AWMF online-S2 Leitlinien Angiologie: Venenthrombose und
Lungenembolie; AWMF-Leitlinien-Register Nr. 065/002 gültig
bis 1.6.2015 Stand Januar 2015
14. arznei-telegramm 3/14: Dabigatran (Pradaxa) zur Antikoagulation
bei Vorhofflimmern...doch Monitoring notwendig?
15. Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft:
Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern –
Empfehlungen zum Einsatz der neuen Antokoagulation Dabigatran
(Pradaxa) und Riveroxaban (Xarelto) Version 1.0, September 2012
Stand 21.10.2014
16. The Atlas ACS 2- TIMI 51 Trial and the Burden of Missing Data
(Anti Xa Therapy to lower cardiovascular events in addition to
standard therapy in subjects with acute coronary syndrom ACS 2 –
thrombolysis in myocardial infarction 51) Mori J. krantz, MD, San-
jay Kaul, MD; Journal of the American College of Cardiology, Vol
62 No 9 2013
17. Rivaroxaban in Patients with a recent acute coronary syndrom; Jes-
sica L. Mega , MD et al; N Engl J Med 2012; 366: 9-19
18. Arzneimittelinteraktionen Deutsche Ärzteblatt Jg.109 Heft 33 – 34
20. August 2012
19. AWMF-Register Nr 003-001: S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen
Thromboembolie gültig bis 31.3.2015
20. Perioperatives Bridging 2013 von der Arbeitsgruppe für perioper-
ative Gerinnung der österreichischen Gesellschaft für Anästhesi-
ologie : www.gerinnung-igs.at/.../07 NOAKS Management im kli-
nischen Alltag 2013 Stand 21.10.2014
21. arznei-telegramm 7/13: Rivaroxaban (Xarelto): Jetzt auch bei
akutem Koronarsyndrom zugelassen
22. Arznei & Vernunft Antikoagulation und Plättchenfunktionshemmer
Erstellt vom Hauptverband der österreichischen Sozialversiche-
rungsträger, österreichischen Apothekerkammer, österreichischen
Ärztelkammer und Pharmig Stand 21.10.2014
www.arzneiundvernunft.at/.../20140225_Leitlinie_Antikoagulantien_
23. Marcumar- Fachinfo-Service
www.fachinfo.de/pdf/003056
Stand Januar 2015
24. Leitlinien Neurologie – Deutsche Gesellschaft für
Neurologie, Sekundärprophylaxe des ischämischen Insults
www.dgn.org/leitlinien
Stand Januar 2015
25. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of acute venous throm-
boembolism, Sam Schulman et al, N Engl J Med 2009; 361:2342-
2352, December 10,2009/ DOI:10.1056/NEJMoa0906598
26. 2012 focused update of ESC- Guidelines for the management of
atrial fibrillation
A.J. Camm et al European Heart Journal (2012) 33, 2719-2747
27. DEGAM – Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und
Familienmedizin
www.degam.de
Neue orale Antikoagulation – gültig bis 9 / 2018
Stand Januar 2015
28. Cardiovascular,bleeding and mortality risks in elderly medicare
patients treated with Dabigatran or Warfarin for nonvalvular atrial
fibrillation; David J. Graham et al, Circulation 2015; 131: 157 -164.
DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061
29. Österreichische Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und kli-
nische Chemie: Neue orale Antikoagulationen. www.oeglmc.at/oak/
index2.html (Stand April 2015)
30. Pradaxa, INN-dabigatran exetilate – Europa
www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document.../WC.500041060.pdf,
Stand 12.05.2015