

Neue orale Antikoagulanzen: Was für wen?

Wichtiges Kriterium ist die Nierenfunktion

Mit den direkten Thrombinhemmern und direkten Faktor-Xa-Hemmern stehen neue orale Antikoagulanzen zur Verfügung, die den Vitamin-K-Antagonisten in vielen klinischen Situationen vorzuziehen sind, so PD Dr. med. Esther Bächli, Spital Uster, am 13. Zürcher Review-Kurs in Klinischer Kardiologie.

Halid Bas

Von «neuen oralen Antikoagulanzen» (NOAK) zu sprechen, sei eigentlich nicht korrekt, denn ganz so neu sind sie nicht mehr, bemerkte die Referentin. NOAK wären demnach heute als «nicht Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen» zu verstehen, im Gegensatz zu den OAK (Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen). Konkurrierende Begriffe sind TSOAK (Target-spezifische orale Antikoagulanzen) und DOAK (direkt wirkende orale Antikoagulanzen). Vermutlich werde sich dieser letzte Begriff durchsetzen, meinte Bächli.

Interaktionen beachten

Als einziger Vertreter ist Dabigatran-etexilat (Pradaxa®) ein direkter Thrombinhemmer, während die weiteren in der Schweiz bis anhin zugelassenen DOAK (Rivaroxaban [Xarelto®], Api-

xaban [Eliquis®] und zuletzt Edoxaban [Lixiana®]) Faktor-Xa-Hemmer sind. Die heutigen DOAK zeigen zum Teil deutliche Unterschiede in der Pharmakokinetik (Kasten 1). Da alle Präparate einen raschen Wirkungseintritt aufweisen, ist eine überlappende Therapie wie bei den OAK nicht notwendig. Während Dabigatran ganz überwiegend renal ausgeschieden wird, ist die Ausscheidung über die Nieren bei Apixaban am geringsten. Da die Resorption aus dem Darm bei Rivaroxaban nüchtern schlechter ist, sollte dieses Medikament immer mit dem Essen eingenommen werden.

Eine wichtige Interaktion ist diejenige mit Verapamil, die zu einer gesteigerten Exposition mit Dabigatran und Edoxaban führt, die eine Dosisanpassung erfordert. Auch Patienten, die systemische Antimykotika benötigen, können nicht mit den DOAK behandelt werden, denn es besteht keine aussagekräftige Möglichkeit, den Medikamentenspiegel und damit Unter- oder Überdosierungen zu bestimmen. Auch zusammen mit Clarithromycin und Erythromycin können höhere Spiegel von Dabigatran und Rivaroxaban resultieren. Keine Daten gibt es zu den Interaktionen mit HIV-Proteasehemmern. Rifampicin, Johanniskraut und einige ältere Antiepileptika reduzieren die Blutspiegel der DOAK und beeinträchtigen damit die Wirkung. Mechanismen hinter den genannten Interaktionen sind P-Glykoprotein-(gp-) Hemmung und -Induktion sowie CYP3A4-Hemmung und -Induktion (1).

Gibt es (wichtige) Unterschiede?

Die grossen Studien mit den vier bis anhin in der Schweiz zugelassenen DOAK betrafen mit einem Durchschnittsalter von 70 Jahren und einem mittleren CHADS₂-Score von 2,1 ältere, relativ gesunde Patienten, mit Ausnahme der ROCKET-AF-Studie mit Rivaroxaban, in der deutlich stärker gefährdete Patienten behandelt wurden. In den Studien zu venösen Thromboembolien waren die Patienten deutlich jünger. Insgesamt seien die Behandlungsstudien mit Dabigatran, Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban gut vergleichbar, urteilte Bächli. Eine Metaanalyse dieser Studien favorisiert hinsichtlich der Blutungskomplikation bei Patienten mit Vorhofflimmern eindeutig die DOAK gegenüber den Vitamin-K-Antagonisten (2). Besonders ausgeprägt ist der Vorteil bei den intrakraniellen Blutungen. «Das gilt für alle Vertreter dieser Substanzklasse, ist also ein Klasseneffekt, deshalb sollten wir diese Medikamente wählen», stellte Bächli fest. In derselben Metaanalyse ergab sich jedoch bei den gastrointestinalen Blutungen kein Vorteil der DOAK gegenüber den Vitamin-K-Antagonisten. Ein erhöhtes Risiko für diesen Typ von Blutungen muss somit immer anamnestisch eruiert werden. «Einen klaren Unterschied zugunsten einer der Substanzen kann ich nicht erkennen, sie sind eigentlich alle relativ ähnlich», sagte Bächli, «dennoch können – subjektiv gefärbte – Gesichtspunkte bei der Wahl des geeigneten Präparats helfen.» In der Praxis geschehen nach der Erfahrung der Chefärztin der Medizinischen Klinik in Uster recht häufig Dosierungsfehler. Insbesondere ist die Berücksichtigung der Nierenfunktion entscheidend, da sie Dosisanpassungen notwendig macht. Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-clearance [CrCl] 30–50 ml/min) erfordert Dabigatran eine Dosisanpassung auf 2 × 110 mg pro Tag. Bei Apixaban ist eine Halbierung der Dosis auf

MERKSÄTZE

- ❖ Den direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) gemeinsam sind einige wichtige Interaktionen, unter anderem mit Verapamil, Clarithromycin oder Johanniskraut.
- ❖ Die Berücksichtigung der Nierenfunktion ist entscheidend, da sie Dosisanpassungen notwendig macht.
- ❖ Bei schlechter Medikamentencompliance sind DOAK keine gute Option.

Kasten 1:

Unterschiede in der Pharmakokinetik der nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen

Wirkstoffe	Pharmakokinetik
<i>Direkte Thrombinhemmer</i>	
Dabigatran	Bioverfügbarkeit 3–7% hepatische Hydrolyse aus Prodrug Halbwertszeit 12–17 h hepatische Ausscheidung 20% renale Ausscheidung 80%
<i>Direkte Faktor-Xa-Hemmer</i>	
Apixaban	Bioverfügbarkeit 50% Halbwertszeit 12 h hepatische Ausscheidung ca. 73% renale Ausscheidung ca. 27%
Edoxaban	Bioverfügbarkeit 62% Halbwertszeit 9–11 h hepatische Ausscheidung ca. 50% renale Ausscheidung ca. 50%
Rivaroxaban	Bioverfügbarkeit 66% ohne Essen, > 80% mit Essen Halbwertszeit 5–9 h (jüngere Pat.), 11–13 h (ältere Pat.) hepatische Ausscheidung ca. 65% renale Ausscheidung ca. 35%

Kasten 2:

Wann DOAK (noch) nicht indiziert sind

- ❖ Prophylaxe venöser Thromboembolien bei stationären/medizinischen Patienten
- ❖ Thrombosen an ungewöhnlichen Orten (z.B. Pfortader)
- ❖ Niereninsuffizienz (Kreatininclearance < 30–50 ml/min)
- ❖ Schwangerschaft und Stillzeit
- ❖ Endokarditis
- ❖ Karzinompatienten mit venösen oder arteriellen Thrombosen
- ❖ Patienten mit mechanischen Herzklappen
- ❖ Patienten mit Leberzirrhose mit oder ohne pathologische Blutungsneigung
- ❖ Patienten, die mit Vitamin-K-Antagonisten ohne Komplikationen gut eingestellt sind
- ❖ Patienten mit schlechter Medikamentencompliance
- ❖ Patienten mit einer Tripeltherapie (z.B. Prasugel/Acetylsalicylsäure [ASS]/Ticagrelor) und hoher Blutungsneigung bei Kombination mit einem DOAK
- ❖ Patienten mit HIV-Medikamenten, gewissen Antimykotika, älteren Antiepileptika, Rifampicin- und Makrolidtherapie, Johanniskrautbehandlung, gewissen Onkologika

2 × 2,5 mg pro Tag vorzunehmen, wenn zwei von drei Kriterien (Alter > 80 J., Gewicht < 60 kg, Kreatinin > 133 mmol/l) erfüllt sind. Weiter ist wichtig, ob der individuelle, oft schon betagte Patient in der Lage ist, ein DOAK zweimal pro Tag zuverlässig einzunehmen. Hier hat unter Umständen

den Rivaroxaban einen Vorteil, das nur einmal täglich eingenommen werden muss, wobei bei einer CrCl 30–50 ml/min die niedrigere 15-mg-Dosierung zur Anwendung kommt. Eine Alternative ist seit Kurzem auch Edoxaban, das einmal täglich und bei mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz (CrCl

15–50 ml/min) in halber Dosierung (30 mg/Tag) angewendet werden kann.

Wann keine DOAK verschreiben?

Es gibt etliche Situationen, in denen nach heutigem Kenntnisstand DOAK nicht verschrieben werden sollen (Kasten 2). Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion können DOAK nicht mehr eingesetzt werden, da es zu einer gefährlichen Kumulation kommen kann. Kontraindiziert sind DOAK bei Schwangerschaft, Endokarditis und mechanischen Herzklappen. Zum Einsatz bei Karzinompatienten mit Thrombosen läuft zurzeit eine Phase-III-Studie. Bei schlechter Medikamentencompliance sind DOAK keine gute Option.

Weitere Unterschiede können bei der subjektiven Wahl des DOAK begleitend sein, so Bächli. Bei bekannter Dyspepsie ist Dabigatran eher nicht indiziert, da es Magenbrennen verursachen kann. Bei kurz zurückliegender gastrointestinaler Blutung sind Vitamin-K-Antagonisten oder Apixaban eher vorzuziehen und Rivaroxaban und Dabigatran eher zu meiden. Ist es unter Vitamin-K-Antagonisten zu einem ischämischen Insult gekommen, kann Dabigatran (2 × 150 mg) oder Apixaban (2 × 5 mg) verschrieben werden. Wünscht der Patient ausdrücklich täglich nur eine einmalige Tabletteneinnahme, fällt die Wahl auf einen Vitamin-K-Antagonisten oder eines der DOAK mit Einmaldosierung (Rivaroxaban, Edoxaban). Schwierig zu antikoagulieren sind alte Personen mit tiefem Körpergewicht; am ehesten kommt hier noch Apixaban infrage, da es weniger stark kumuliert als die anderen Präparate. Als Antidote sind vier Präparate in laufenden Studien in Prüfung. In absehbarer Zeit dürften somit Möglichkeiten bestehen, die antikoagulierende Wirkung der DOAK bei Bedarf aufzuheben. ❖

Halid Bas

Quelle: «Neue orale Antikoagulanzen – gibt es Unterschiede, was für wen?», 13. Zürcher Review-Kurs in Klinischer Kardiologie, 9. April 2015 in Zürich.

Referenzen:

1. Schulman S et al.: How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood* 2012; 119(13): 3016–3023.
2. Chai-Adisaksopha C et al.: The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2014; 124(15): 2450–2458.