

Antikoagulanzen in der Praxis:

„Take Five“ – Was, wann, wie, bei wem und warum?

PRIV.-DOZ. DR. MED. HABIL. CHRISTOPH SUCKER

Orale Antikoagulanzen hemmen die Fibrinbildung und werden zur Prophylaxe und Therapie thrombotischer und embolischer Ereignisse eingesetzt. Wichtigste Indikationen sind die Gerinnungshemmung bei Patienten mit venöser Thromboembolie (VTE), bei Patienten mit Vorhofflimmern sowie bei Patienten mit mechanischem Herzklappenersatz. Heute stehen neben den „klassischen“ Antikoagulanzen, den Vitamin K-Antagonisten (VKA), direkte orale Antikoagulanzen zur Verfügung. Diese haben in den letzten Jahren die VKA in den meisten Indikationen weitgehend verdrängt. Die vorliegende Arbeit liefert eine kurze Übersicht über derzeit verfügbare orale Antikoagulanzen und deren Anwendung im klinischen Alltag.

Übersicht über verfügbare orale Antikoagulanzen

Die aktuell verfügbaren oralen Antikoagulanzen lassen sich verschiedenen Gruppen zuordnen: Hierbei werden die „Vitamin-K-Antagonisten“ (VKA) und die direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) unterschieden. Bei Letzteren werden aufgrund des unterschiedlichen Wirkungsmechanismus die oralen Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban und die direkten oralen Thrombin-Inhibitoren (DTI) mit dem derzeit einzigen Vertreter Dabigatran-Etexilat voneinander abgegrenzt. Wichtige pharmakologische Eigenschaften der verfügbaren direkten oralen Antikoagulanzen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Vitamin-K-Antagonisten

Vitamin-K-Antagonisten (VK) sind die „klassischen“ oralen Antikoagulanzen und seit mehr als 60 Jahren im therapeutischen Einsatz.

In Deutschland wird überwiegend Phenprocoumon eingesetzt, welches sich durch eine lange Halbwertszeit auszeichnet; international, insbesondere in angloamerikanisch orientierten Ländern, wird hingegen das kürzer wirkende Warfarin verwendet.

VKA hemmen das Enzym Vitamin-K-Epoxidreduktase (VKORC) und greifen somit in den Vitamin-K-Stoffwechsel ein. Hierdurch kommt es zu einer gestörten Synthese der Vitamin-K-abhängigen gebildeten Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX, X). Dies resultiert in einer verminderten Fibrinbildung, auf die der antikoagulatorische Effekt der VKA beruht. Aufgrund der geringen therapeutischen Breite und der interindividuellen

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Absolute orale Bioverfügbarkeit	Ca. 6%	≈ 66-100 % (je nach Einnahme mit Nahrung)	Ca. 50%	Ca. 62%
Cmax (h)	0,5-2	2-4	3-4	1-3
T ½ (h)	12 - 17	5 – 13	8 - 13	10-14
Tagesdosis bei VHF (mit Niereninsuffizienz)	2x150mg (2x110mg)	1x20mg (1x15mg)	2x5mg (2x2,5mg)	1x60mg (1x30mg)
Eliminationsart	Urin: 80%	Metabolismus ca. 65% (50% Niere, 50% Faeces); 35% unmetabolisierte Ausscheidung	Urin: ca. 25% Stuhl: ca. 75%	Urin: 50%, Faeces: 50%
Besonderheiten	1. pH-abhängige Resorption 2. Cave: Verapamil, Amiodaron, Ketocozazol	1. Einnahme mit einer Mahlzeit 2. Cave: P-GP-Inhibitoren	Cave: P-GP-Inhibitoren	Cave: P-GP-Inhibitoren

Tabelle 1: Wichtige pharmakologische Kenndaten der DOAK, modifiziert nach Lit. 1 und 2

Variabilität der Dosierung ist unter der Antikoagulation ein Monitoring anhand der INR-Werte (international normalized ratio) zwingend erforderlich. Der therapeutische Bereich liegt für die meisten Indikationen zwischen 2,0 und 3,0, bei erhöhtem Risiko gegebenenfalls zwischen 2,5 und 3,5. Neben einem konventionellen Monitoring durch wiederholte bzw. periodische Blutabnahmen durch den betreuenden Arzt ist auch eine Selbstmessung der INR-Werte mit einem Gerinnungsmonitor durch entsprechend geschulter Patienten möglich.

VKA werden hepatisch metabolisiert und eliminiert, so dass die Ausscheidung im Unterschied zu den direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) nicht abhängig von der Nierenfunktion ist und es bei Niereninsuffizienz nicht zu einer Kumulation kommt. Gleichwohl können VKA bei Patienten mit Niereninsuffizienz zu einer vermehrten Kalzifikation

führen und somit die Progression einer Arteriosklerose beschleunigen (Calciphylaxie). Der Einsatz von VKA bei Niereninsuffizienz ist somit ebenfalls nicht unproblematisch.

Bei einer Überdosierung der VKA kann es zu einem erhöhten Blutungsrisiko bzw. einer vermehrten Blutungsneigung kommen. Zur Antagonisierung des Effekts eignen sich eine Vitamin-K-Substitution und Prothrombin-Komplex-Präparate, die die Vitamin-K-abhängig gebildeten Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren enthalten.

VKA besitzen eine historisch bedingte breite Zulassung zur Prophylaxe und Therapie thrombotischer und thromboembolischer Ereignisse. Die wichtigsten Indikationen sind die Therapie und Langzeit-Prophylaxe venöser thrombotischer Ereignisse (VTE), die Prävention von embolischen Ereignissen – insbesondere Schlaganfällen – bei

Patienten mit Vorhofflimmern sowie die Gerinnungshemmung bei Patienten mit mechanischem Herzklappenersatz. In dieser Indikation sind die VKA heute die einzig zugelassenen oralen Antikoagulanzen, da hier die DOAK aufgrund einer schlechteren Effektivität kontraindiziert sind. Grundsätzlich können VKA aufgrund der breiten Zulassung auch in anderen klinischen Situationen zur Antikoagulation eingesetzt werden.

Direkte orale Antikoagulanzen

Die direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) sind innovative Gerinnungshemmer, die die VKA in den letzten Jahren in den meisten Indikationen der Antikoagulation weitgehend verdrängt haben. Derzeit sind bei den DOAK aufgrund des Wirkungsmechanismus zwei verschiedene Gruppen zu unterscheiden, die oralen Faktor-Xa-Inhibitoren

sowie die direkten oralen Thrombin-Inhibitoren (DTI).

Orale Faktor-Xa-Inhibitoren sind mit Abstand die am meisten verwendeten DOAK. Derzeit sind in dieser Gruppe die Antikoagulanzen Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban verfügbar. Alle diese Antikoagulanzen hemmen den aktivierten Gerinnungsfaktor X (Xa), was zu einer verminderten Fibrinbildung führt. Die verschiedenen Präparate unterscheiden sich pharmakologisch in Bezug auf Dosierung, Elimination und Wechselwirkungen (Tab. 2).

Einziger Vertreter der direkten oralen Thrombin-Inhibitoren (DTI) ist Dabigatran-Etexilat. Das Präparat führt durch direkte Hemmung von Thrombin zu einer verminderten Fibrinbildung.

Im Unterschied zu den VKA werden die DOAK in einer fixen Dosierung verabreicht, ein pharmakologisches Monitoring ist grundsätzlich nicht erforderlich.

Allerdings sind Spiegelbestimmungen heute im Speziallabor möglich und erscheinen in vielen klinischen Situationen zur Erkennung einer Über- oder Unterdosierung sinnvoll (z.B. bei starkem Über- oder Untergewicht, zur Erfassung des Effekts der Begleitmedikation auf die Antikoagulation, bei Niereninsuffizienz sowie bei hepatischen Problemen).

Unbedingt zu beachten beim Einsatz von DOAK ist die Abhängigkeit der Elimination von der Nierenfunktion. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann es zu einer Kumulation des Wirkstoffs und dadurch zu einem erhöhten Blutungsrisiko kommen. Dies ist insbesondere bei der Gabe von Dabigatran-Etexilat von hoher Bedeutung, da dies von allen oralen Antikoagulanzen am stärksten renal eliminiert wird. Somit ist bei den DOAK in Abhängigkeit von der Nierenfunktion gegebenenfalls eine Dosisreduktion erforderlich. Bei schwerer

Niereninsuffizienz sind sie kontraindiziert.

Zur Antagonisierung des antikoagulatorischen Effekts der DOAK stehen spezifische Substanzen zur Verfügung: Andexanet alfa ist zur Antagonisierung des Effekts von Rivaroxaban und Apixaban zugelassen, bei Edoxaban ist es ebenfalls wirksam. Der antikoagulatorische Effekt von Dabigatran-Etexilat kann mit Idarucizumab antagonisiert werden. Bei fehlender Verfügbarkeit dieser spezifischen Antidote kann zur Prophylaxe und Therapie von Blutungen gegebenenfalls auch Prothrombin-komplexpräparat (PPSB) eingesetzt werden.

Verglichen mit VKA haben DOAK eine deutlich schmalere Zulassung: Zugelassen sind sie insbesondere für die Therapie und Langzeit-Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE) sowie zur Prävention von Ereignissen bei

Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern. Bei Patienten mit mechanischem Herzklappen-Ersatz sind alle DOAK kontraindiziert. Ferner sollen diese bei Patienten mit Hochrisiko-Antiphospholipid-Syndrom (APLS), insbesondere Triple-positivem APLS, nicht eingesetzt werden. Zur Antikoagulation von Patienten mit schwerer Thrombophilie, insbesondere schweren Inhibitor-Mangelzuständen, liegen derzeit nur begrenzte Daten vor, so dass der Autor den Einsatz von DOAK bei diesen Patienten als nicht unkritisch erachtet und hier zum Einsatz von VKA tendiert. Die weitere Entwicklung diesbezüglich bleibt abzuwarten.

Wie hat sich die orale Antikoagulation verändert

Nach Einführung der DOAK vor jetzt mehr als 15 Jahren haben sich erhebliche Verschiebungen bei der Verwendung von Antikoagulanzen ergeben. Die zuvor einzig verfügbaren oralen Antikoagulanzen, die Vitamin-K-Antagonisten (VKA), wurden durch die Einführung der DOAK in vielen Indikationen weitgehend verdrängt.

Welche Veränderungen sind nun im Kollektiv des COAGUMED Gerinnungszentrums Berlin festzustellen? Grundsätzlich hat die Zahl der betreuten antikoagulierten Patienten zugenommen. Unter den DOAK werden ganz überwiegend Rivaroxaban und Apixaban zur Antikoagulation eingesetzt, nur noch wenige Patienten in unserem Patientenkollektiv erhalten Dabigatran-Etexilat für die Antikoagulation.

Indikation	GFR	Tages-Dosierung				
	(ml/min)	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban	
Primärprophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) nach elektivem Gelenkersatz	≥ 50	1. Dosis: 110 mg (1-4 h postoperativ), danach 1 x 220 mg/d	1. Dosis: 2,5 mg (12 - 24 h post-op), danach 2 x 2,5 mg/d	Keine Zulassung	10 mg	
	30 - 49	1. Dosis: 75 mg (1 - 4 h postoperativ), danach 1 x 150 mg/d				
	15 - 29	kontraindiziert	1. Dosis: 2,5 mg (12 - 24 h post-op), danach 2 x 2,5 mg/d (ggf. erhöhtes Blutungsrisiko)			10 mg (ggf. erhöhtes Blutungsrisiko)
	< 15		nicht empfohlen			nicht empfohlen
Weitere Modulatoren der Dosis		Alter (> 75a) 1. Dosis: 75 mg (1 - 4 h postoperativ), danach 1 x 150 mg/d				
Nicht-valvuläres Vorhofflimmern (VHF) <small>(d.h. keine moderate oder schwere Mitralstenose und keine mechanische Herzklappe)</small>	≥ 50	2 x 150 mg/d	2 x 5 mg/d	1 x 60 mg/d	1 x 20 mg/d	
	30 - 49	2 x 150 mg/d	2 x 5 mg/d	1 x 30 mg/d	1 x 15 mg/d	
	15 - 29		2 x 2,5 mg/d			
	< 15		nicht empfohlen	nicht empfohlen	nicht empfohlen	

Weitere Modulatoren der Dosis		Alter (75a - < 80a) Reduktion auf 2 x 110 mg/d erwägen Alter (≥ 80a) Reduktion auf 2 x 110 mg/d	Alter (≥ 80a), Gewicht (≤ 60 kg) Serum-Kreatinin (≥ 1,5 mg/dl) Dosisreduktion auf 2 x 2,5 mg/d, wenn ≥ 2 der Kriterien erfüllt sind.	Gewicht (≤ 60 kg) 1 x 30 mg/d	
Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) oder Lungenembolien (LE)	≥ 50	1.-7.Tag: Heparine/Fondaparinux 2 x 150 mg/d	1.-7.Tag: 2 x 10 mg/d, danach 2 x 5 mg/d	1.-7.Tag: Heparine/Fondaparinux 1 x 60 mg/d	1-21. Tag: 2 x 15 mg/d, danach 1 x 20 mg/d
	30 - 49	1.-7.Tag: Heparine/Fondaparinux 2 x 150 mg/d		1.-7.Tag: Heparine/Fondaparinux 1 x 30 mg/d	1.-21. Tag: 2 x 15 mg/d, danach 1 x 20 mg/d
	15 - 29		1.-7. Tag: 2 x 10 mg/d, danach 2 x 5 mg/d (ggf. erhöhtes Blutungsrisiko)		
	<15				
Weitere Modulatoren der Dosis		Alter (75a - < 80a) Reduktion auf 2 x 110 mg/d erwägen Alter (≥ 80a) Reduktion auf 2 x 110 mg/d		Gewicht (≤ 60 kg) 1 x 30 mg/d	
Sekundärprophylaxe von Venenthrombosen (TVT) oder Lungenembolien (LE)	≥ 50	2 x 150 mg/d	2 x 2,5 mg/d	1 x 60 mg/d	1 x 10 mg/d
	30 - 49	2 x 150 mg/d		1 x 30 mg/d	1 x 10 mg/d
	15 - 29	kontraindiziert	2 x 2,5 mg/d (ggf. erhöhtes Blutungsrisiko)		
...Weitere Modulatoren der Dosis	< 15	kontraindiziert	nicht empfohlen	nicht empfohlen	nicht empfohlen
		Alter (75a - < 80a) Reduktion auf 2 x 110 mg/d Alter (≥ 80a) Reduktion auf 2 x 110 mg/d		Gewicht (≤ 60a) 1 x 30 mg/d	

Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach ACS, bei KHK, bei pAVK (+ Thrombozytenfunktionshemmer)	≥ 50	Keine Zulassung	Keine Zulassung	Keine Zulassung	2 x 2,5 mg/d
	30 - 49				2 x 2,5 mg/d
	15 - 29				2 x 2,5 mg/d
					(ggf. erhöhtes Blutungsrisiko)
	< 15				nicht empfohlen

Tabelle 2: Dosierungen und Anpassungen von DOAK nach Fachinformationen und Zulassungen (EMA)

Differenzialtherapie mit oralen Antikoagulanzen

Heute werden insbesondere bei Patienten mit venöser Thromboembolie (VTE) sowie bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern überwiegend DOAK zur Antikoagulation eingesetzt. Bei Patienten mit mechanischem Herzklappenersatz sind die DOAK hingegen kontraindiziert. Betont werden muss, dass DOAK formal nicht zur Prophylaxe und Therapie von thrombotischen Ereignissen, welche nicht die Extremitäten betreffen (z.B. Sinusvenen-

thrombosen, viszerale Thrombosen), zugelassen sind. Diese Abgrenzung wird jedoch zunehmend im klinischen Alltag aufgeweicht.

Vitamin-K-Antagonisten (VKA) haben trotz der klaren Dominanz der DOAK weiterhin einen wichtigen Stellenwert für die Antikoagulation. Wichtige Indikationen für den Einsatz von VKA statt DOAK sind:

- Antikoagulation bei Patienten mit mechanischem Herzklappenersatz; hier sind alle DOAK kontraindiziert.

- Antikoagulation bei Patienten mit Sinusvenenthrombose und
- viszeralen Thrombosen; wie bereits erwähnt, wird dies zunehmend im klinischen Alltag aufgeweicht.
- Antikoagulation bei Patienten mit valvulärem Vorhofflimmern.
- Antikoagulation bei Patienten mit Hochrisiko-APLS aufgrund einer geringeren Effektivität der DOAK im Vergleich zu VKA.
- Antikoagulation bei Vorliegen einer schweren Thrombophilie, insbesondere einem schweren Inhibitorenmangel (umstritten).
- Antikoagulation bei Patienten mit Niereninsuffizienz, da die Elimination von VKA nicht von der Nierenfunktion abhängig ist.
- Antikoagulation bei Patienten mit starkem Übergewicht, da der Einsatz von DOAK bei schwerer Adipositas nicht empfohlen wird

(z.B. bei Gewicht > 120 kg oder BMI > 40 kg/m²).

Bei der Differenzialtherapie mit oralen Antikoagulanzen bzw. der Auswahl des bestmöglichen Antikoagulans für die jeweilige Situation sind zahlreiche Aspekte zu berücksichtigen:

- Arzneimittelrechtliche Zulassung für die jeweilige Indikation (hierzu wurden schon einige Ausführungen gemacht).
- Begleitmedikation, da zahlreiche Pharmaka den Effekt der oralen Antikoagulanzen beeinflussen können, wobei es Substanz-spezifische Unterschiede zwischen den verschiedenen oralen Antikoagulanzen gibt. (Nebenbemerkung: Der Effekt der Begleitmedikation auf die antikoagulatorische Wirkung ist bei VKA leicht durch Bestimmung des INR-Werts fassbar, mangels

routinemäßiger Spiegelbestimmung muss der Einfluss durch die Begleitmedikation bei Verwendung von DOAK bekannt sein und berücksichtigt werden).

- Vorliegen einer Niereninsuffizienz, da DOAK renal eliminiert werden; dies kann eine Dosisreduktion erfordern oder sogar zu einer Kontraindikation führen; da häufig ältere Patienten antikoaguliert werden, kommt der Beachtung der Niereninsuffizienz eine hohe Relevanz zu.
- Vorliegen einer schweren Adipositas, da DOAK bei einem Körpergewicht von > 120 kg oder einem BMI > 40 kg/m² nicht empfohlen werden.
- Compliance bzw. Therapie-Adhärenz, da aufgrund der kurzen Halbwertszeit gerade bei Einnahme von DOAK eine

konsequente Einnahme unbedingt garantiert werden muss. Eine fehlende oder ausgesetzte Einnahme wird möglicherweise nicht erkannt, da anders als bei den VKA kein pharmakologisches Therapie-Monitoring durchgeführt wird.

- Patientenpräferenz, wobei die meisten Patienten aufgrund der vermeintlich einfacheren Anwendung DOAK bevorzugen und gegebenenfalls sogar die Umstellung von VKA auf DOAK wünschen. Andererseits entscheiden sich manche Patienten aufgrund guter Erfahrung und der Sicherheit durch das Monitoring (regelmäßige INR-Bestimmung unter VKA) explizit für eine Fortsetzung der Antikoagulation mit VKA.

Literatur:

1. Wang Y, Bajorek B. New oral anticoagulants in practice: Pharmacological and practical considerations. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14(3): 175-189.
2. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W et al. Updated European Heart Rhythm Association (EHRA) practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; 17: 1467-1507.
3. Sucker C, Dörner T. Current Aspects of oral anticoagulation and platelet inhibition in clinical practice. *Akt Rheumatol* 2022; 47: 506-516.
4. Voss F, Sucker C, Litmathe J. Anticoagulation after heart-valve replacement. *Wien Med Wochenschr* 2023; 173: 84-89.
5. Koscielny J, Rutkauskaite E, Sucker C, von Heymann C. How do I reverse oral and parenteral anticoagulants? *Hämostaseologie* 2020; 40: 201-213.
6. Sucker C, Litmathe K, Berthold HK. Oral anticoagulation in atrial fibrillation: differential therapy with non Vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) and vitamin K antagonists (VKA). *MMW Fortschr Med* 2019; 161: 15-23.

Wir danken dem Autor!

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. habil. Christoph Sucker

COAGUMED Gerinnungszentrum Berlin

Tauentzienstrasse 7 b/c

10789 Berlin

E-Mail: cs@coagumed.de