

Empfehlungen der AkdÄ zum Einsatz der direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban bei tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien

DOAK können eine Option statt VKA sein für Patienten

- die wegen einer VTE sehr wahrscheinlich nur kurzfristig (z. B. bis drei Monate) eine orale Antikoagulation benötigen
- mit einem hohen Risiko für intrazerebrale Blutungen, wenn der Nutzen einer Antikoagulation als grundsätzlich größer eingeschätzt wird als das Risiko durch eine intrazerebrale Blutung
- mit einem erhöhten Risiko für spezifische Arzneimittel- oder Nahrungsmittelinteraktionen unter VKA
- mit stark schwankenden INR-Werten trotz regelmäßiger Einnahme von VKA
- für die eine regelmäßige Kontrolle des INR-Wertes schwierig ist.

Nur nach eingehender Prüfung sollten DOAK statt VKA angewendet werden bei

- mäßiger Nierenfunktionseinschränkung (CrCl 30–50 ml/min: Dosisreduktion erforderlich bei Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban, nicht bei Apixaban)
- Multimedikation (mehr als fünf systemisch wirksame Arzneimittel): Klinisch relevante Wechselwirkungen zwischen anderen Arzneimitteln und DOAK sind bisher nur eingeschränkt bekannt und können wegen der fehlenden Möglichkeit von Laborkontrollen nicht erfasst werden.

Nicht eingesetzt werden sollten DOAK statt VKA bei Patienten

- die mit VKA gut einzustellen sind bzw. deren INR unter bereits bestehender Therapie mit VKA stabil im therapeutischen Bereich liegt (INR > 70 % der Zeit im therapeutischen Bereich)
- mit unsicherer Adhärenz
- mit einem hohen Risiko für gastrointestinale Blutungen (z. B. bei Ulcus ventriculi oder duodeni, Ösophagusvarizen, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Divertikulitis)
- mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung (CrCl < 30 ml/min)
- im Fall von Edoxaban mit einer hoch normalen Nierenfunktion (laut der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) CrCl > 95 ml/min Kontraindikation)
- die Arzneimittel einnehmen, für die als Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom-P450-3A4 (CYP3A4)- und P-Glykoprotein (P-gp)-Wechselwirkungen beschrieben sind, sodass laut Fachinformationen eine gleichzeitige Behandlung kontraindiziert ist oder vermieden werden sollte (darunter Amiodaron, Dronedaron, Azol-Antimykotika, Carbamazepin, Ciclosporin, Clarithromycin, Hypericin, HIV-Proteaseinhibitoren, Verapamil)
- mit mechanischen Herzklappen einschließlich perkutanem Aortenklappenersatz.

Was muss bei der Gabe von DOAK bei besonderen Patientengruppen beachtet werden?

Anwendung bei Niereninsuffizienz

Dabigatran wird hauptsächlich über den Urin ausgeschieden (ca. 85 %), aber auch Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban werden teilweise renal eliminiert (ca. 27–50 %). Dabigatran ist im Stadium 4 (CrCl 15–29 ml/min) und 5 (CrCl < 15 ml/min) der Niereninsuffizienz laut Fachinformation kontraindiziert. Bei den Xabanen Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban muss im Stadium 4 die Dosis reduziert werden, im Stadium 5 sind sie ebenfalls kontraindiziert. Hier können laut Auskunft des BfArM VKA eingesetzt werden.

Vor der Anwendung von oralen Antikoagulanzen muss die GFR des Patienten bestimmt werden, z. B. anhand der Formel, die von der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)¹ entwickelt wurde, anhand der Cockcroft-Gault- oder anhand der „Modification of Diet in Renal Disease“ (MDRD)-Formel. Unter Dabigatran muss die Nierenfunktion bei Älteren (> 75 Jahre) und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion laut Fachinformation mindestens einmal jährlich überprüft werden. Regelmäßige und bei interkurrenten Erkrankungen ggf. zusätzliche Kontrollen sind aber auch bei den anderen DOAK sinnvoll.

¹ Rechner im Internet, z. B.: http://www.nephron.com/MDRD_GFR.cgi (letzter Zugriff: 17. Dezember 2018)

Anwendung bei Leberfunktionsstörungen

Vor Beginn einer Behandlung mit den DOAK sollten die Leberenzyme (Alanin-Aminotransferase (ALT)/Aspartat-Aminotransferase (AST)) bestimmt werden. Patienten mit über zwei- bzw. dreifach erhöhten Werten wurden aus den Zulassungsstudien ausgeschlossen. Besteht durch eine Leberfunktionsstörung eine Blutungsneigung, sollte die Verordnung von DOAK ebenso wie von VKA so restriktiv wie möglich erfolgen. Laut Fachinformationen sind die DOAK ebenso wie die VKA bei diesen Patienten kontraindiziert. Eine Empfehlung zur Dosisreduktion bei eingeschränkter Leberfunktion wird in den Fachinformationen der DOAK nicht gegeben.

Anwendung bei älteren Patienten

Bei Dabigatran ist ab 75 Jahren laut Fachinformation in Einzelfällen eine Dosisreduktion zu erwägen, ab 80 Jahren wird wegen des erhöhten Blutungsrisikos in dieser Patientengruppe die niedrige Dosis empfohlen. Für Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban wird auf Grund des Alters allein keine Dosisanpassung empfohlen. Zu beachten ist generell die im Alter häufig eingeschränkte Nierenfunktion (Überprüfung der Nierenfunktion bei Patienten > 75 Jahre; siehe oben).

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung der DOAK wird weder in der Schwangerschaft noch in der Stillzeit empfohlen. Wie bei VKA sollte nach Feststellung einer Schwangerschaft eine Therapie mit Heparinen, die nicht plazentagängig sind, begonnen werden. Grundsätzlich wird unter der Therapie mit oralen Antikoagulanzen eine sichere Verhütung zur Vermeidung einer unerwünschten Schwangerschaft empfohlen.

Vorgehen bei Blutungen unter DOAK

Das Vorgehen in der Akutsituation orientiert sich an der Stärke der Blutung und dem daraus resultierenden Gefährdungspotenzial.

	Direkte Thrombinhemmer (Dabigatran)	Xabane (Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban)
nicht schwerwiegende Blutung	<ul style="list-style-type: none"> Antikoagulation pausieren nach letzter Einnahme und Dosierungsschema fragen Zeit bis zur Normalisierung der Hämostase einschätzen: Normale Nierenfunktion: 12–24 h CrCl 50–80 ml/min: 24–36 h CrCl 30–50 ml/min: 36–48 h CrCl < 30 ml/min: ≥ 48 h Diurese aufrechterhalten, Flüssigkeit ersetzen lokale hämostyptische Maßnahmen (mechanische Kompression, Tranexamsäure topisch) Tranexamsäure i.v. in Einzelfällen zu erwägen (3 x 1 g oder 20 mg/kg KG viermal täglich) Desmopressin (DDAVP) 0,3 µg/kg KG i.v. in Einzelfällen zu erwägen 	<ul style="list-style-type: none"> Antikoagulation pausieren nach letzter Einnahme und Dosierungsschema fragen Normalisierung der Hämostase: nach 12–24 h Flüssigkeit ersetzen lokale hämostyptische Maßnahmen (mechanische Kompression, Tranexamsäure topisch) Tranexamsäure i.v. in Einzelfällen zu erwägen (3 x 1 g oder 20 mg/kg KG viermal täglich) Desmopressin (DDAVP) 0,3 µg/kg KG i.v. in Einzelfällen zu erwägen
schwerwiegende oder bedrohliche Blutung	<ul style="list-style-type: none"> alle oben aufgeführten Maßnahmen Idarucizumab 2 x 2,5 g i.v. als zwei aufeinanderfolgende Infusionen über je 5 bis 10 Minuten oder als Bolusinjektion falls kein Idarucizumab verfügbar: PPSB (50 IE/kg KG) Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (falls notwendig) Transfusion von Thrombozytenkonzentraten (bei Thrombozytopenie ≤ 60 x 10⁹/l oder Thrombopathie) Fresh Frozen Plasma als Plasmaexpander aktivierte PPSB (FEIBA): keine deutlichen Hinweise auf zusätzlichen Nutzen im Vergleich zu PPSB rekombinanter, aktivierter Faktor VII: keine Daten zum zusätzlichen Nutzen und teuer 	<ul style="list-style-type: none"> alle oben aufgeführten Maßnahmen PPSB (50 IE/kg KG) Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (falls notwendig) Transfusion von Thrombozytenkonzentraten (bei Thrombozytopenie ≤ 60 x 10⁹/l oder Thrombopathie) Fresh Frozen Plasma als Plasmaexpander aktivierte PPSB (FEIBA): keine deutlichen Hinweise auf zusätzlichen Nutzen im Vergleich zu PPSB rekombinanter, aktivierter Faktor VII: keine Daten zum zusätzlichen Nutzen und teuer kein Antidot zugelassen (Stand: 17. Dezember 2018)

	Phenprocoumon	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Wirkungsweise	Vitamin-K-Antagonist (VKA), Hemmung der Bildung aktiver Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX, X) sowie der Proteine C und S	direkter reversibler Thrombinhemmer	direkte reversible Hemmer von Faktor Xa		
Dosierung	INR-adjustiert mit Ziel-INR 2-3; Einleitung üblicherweise mit einer höheren Initialdosis	<ul style="list-style-type: none"> - im Anschluss an eine mindestens 5-tägige Behandlung mit einem parenteralen Antikoagulans: 2 x 150 mg/d - empfohlene Dosisreduktion (2 x 110 mg/d): ≥ 80 Jahre oder gleichzeitig Verapamil - individuelle Beurteilung der Tagesdosis (300 oder 220 mg): 75-80 Jahre, mäßig beeinträchtigte Nierenfunktion, Gastritis/Osophagitis/gastroösophagealer Reflux, sonstige Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko 	<ul style="list-style-type: none"> - Behandlung einer akuten TVT oder LE: initial 2 x 10 mg/d über einen Zeitraum von 7 Tagen, gefolgt von 2 x 5 mg/d - Prophylaxe von rezid. TVT und LE: 2 x 2,5 mg/d (Beginn nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung mit entweder 2 x 5 mg/d Apixaban oder einem anderen Antikoagulans) 	<ul style="list-style-type: none"> - Initialbehandlung mit parenteralem Antikoagulans über mindestens 5 Tage: 1 x 60 mg/d - Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> • mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl 15-50 ml/min), • geringem Körpergewicht ≤ 60 kg, • gleichzeitiger Anwendung von Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol: 1 x 30 mg/d 	<ul style="list-style-type: none"> - Initialbehandlung akute TVT/LE: 2 x 15 mg/d erste 3 Wochen; - Weiterbehandlung/Prophylaxe rezid. TVT/LE: 1 x 20 mg/d - Dosisreduktion (1 x 15 mg/d) empfohlen bei mittelschweren schweren Nierenfunktionsstörungen (CrCl 15-29 ml/min) - verlängerte Prophylaxe von rezid. TVT/LE: 1 x 10 mg/d oder 1 x 20 mg/d (Patienten mit komplizierten Komorbiditäten oder hohem Risiko für rezid. TVT/LE)
Halbwertszeit	ca. 6,5 Tage	12-14 Stunden (bei Nierenfunktionsstörungen verlängert)	ca. 12 Stunden	ca. 10-14 Stunden	5-9 Stunden bei Jüngeren, 11-13 Stunden bei Älteren
renale Elimination	ca. 15 %	ca. 85 %	ca. 27 %	ca. 50 %	je ca. 33 % unverändert und nach Inaktivierung
Wirkungseintritt	nach 36-72 Stunden	nach ca. 2 Stunden	nach ca. 3-4 Stunden	nach ca. 1-2 Stunden	nach ca. 2-4 Stunden
Normalisierung der Gerinnung nach Absetzen	nach 7-10 Tagen in Abhängigkeit von der Vitamin-K-Aufnahme und der Leberfunktionsleistung	nach 12 bis ≥ 48 Stunden, abhängig von der Nierenfunktion		nach 12-24 Stunden	
Monitoring	notwendig	in der Regel nicht notwendig, aber auch durch üblicherweise eingesetzte Gerinnungstests nicht möglich			
eingeschränkte Nierenfunktion	bei erhöhter Blutungsbereitschaft relative Kontraindikation	CrCl < 30 ml/min: kontraindiziert; CrCl 30-50 ml/min und hohes Blutungsrisiko: 2 x 110 mg/d; CrCl 50-80 ml/min: keine Dosisanpassung erforderlich	Bei einer CrCl < 30 ml/min rät die AkdÄ vom Einsatz aller DOAK ab. CrCl < 15 ml/min: Anwendung nicht empfohlen; CrCl 15-29 ml/min: Dosisreduktion 2 x 2,5 mg/d; CrCl ≥ 30 ml/min: keine Dosisanpassung erforderlich	CrCl < 15 ml/min: Anwendung nicht empfohlen; CrCl 15-49 ml/min: 1 x 15 mg/d; CrCl 50-80 ml/min: keine Dosisanpassung erforderlich	
eingeschränkte Leberfunktion	Besteht durch eine Leberfunktionsstörung eine Blutungsneigung	kontraindiziert bei schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion	Besteht durch eine Leberfunktionsstörung eine Blutungsneigung, sollte die Verordnung von DOAK ebenso wie von VKA so restriktiv wie möglich erfolgen.		
	kontraindiziert bei Leberparenchymerkrankungen mit erhöhter Blutungsneigung	kontraindiziert bei Lebererkrankungen mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko, bei schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen, bei leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung mit Vorsicht anwenden (Child-Pugh A oder B).	kontraindiziert bei Lebererkrankungen mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child-Pugh B oder C		

	Phenprocoumon	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
ältere Patienten	bei Patienten > 60 Jahre, v. a. Frauen, aufgrund herabgesetzter metabolischer Clearance evtl. Dosisreduktion notwendig	Dosisreduktion auf 2 x 110 mg/d erwägen bei Patienten 75–80 Jahre, empfohlen bei Patienten ≥ 80 Jahre	keine Dosisanpassung erforderlich	keine Dosisanpassung erforderlich	keine Dosisanpassung erforderlich
Schwangerschaft und Stillzeit	in der Regel kontraindiziert; in der Stillzeit Warfarin (kein Übertritt in die Muttermilch)	Anwendung nicht empfohlen	Anwendung nicht empfohlen	kontraindiziert	kontraindiziert
Nebenwirkungen	Blutungen, brennende Schmerzen mit gleichzeitiger Verfärbung der Großzehe, Hautnekrosen, allergische Hautreaktionen, Leberparenchymschäden	Blutungen, Dyspepsie, Übelkeit, abnorme Leberfunktionstests, Myokardinfarktrate erhöht	Blutungen	Blutungen, auch schwer und tödlich, besonders Schleimhautblutungen (z. B. nasal, gastrointestinal, urogenital), Erhöhung der Leberwerte	Blutungen, Tachykardie, Leberfunktionsstörungen, Einschränkungen der Nierenfunktion
Wechselwirkungen	bedeutsam	weniger bedeutsam	weniger bedeutsam	weniger bedeutsam	weniger bedeutsam
Antidot	Vitamin K, PPSB	Idarucizumab		in klinischer Prüfung	
Vorgehen bei Blutungen	je nach Schwere der Blutung: symptomatische Maßnahmen, Vitamin K oral oder i.v., PPSB	je nach Schwere der Blutung: symptomatische Maßnahmen, Idarucizumab, PPSB	symptomatische Maßnahmen, PPSB, Dialyse nicht effektiv	je nach Schwere der Blutung: symptomatische Maßnahmen, PPSB, Dialyse nicht effektiv	je nach Schwere der Blutung: symptomatische Maßnahmen, PPSB, Dialyse nicht effektiv
vor invasiven Verfahren und chirurgischen Eingriffen	5–6 Tage vor Operation absetzen, Umstellung auf Heparin erwägen	absetzen, je nach Nierenfunktion und Blutungsrisiko 1–4 Tage vorher	absetzen, je nach Blutungsrisiko des Eingriffs 24–48 Stunden vorher	24 Stunden vorher absetzen	24 Stunden vorher absetzen
Eingriffe mit niedrigem Blutungsrisiko	orale Antikoagulation in einem niedrigen therapeutischen Bereich weiterführen (INR 2–2,5)		eventuell orale Antikoagulation weiterführen		
Hinweise für die Praxis	<ul style="list-style-type: none"> – Gewährleistung der notwendigen Therapiekontrollen – Patientenausweis ausstellen – regelmäßige Leberfunktionsprüfungen durchführen – nach zusätzlicher Gabe eines potenziell interagierenden Arzneimittels über einige Tage bis Wochen engmaschige INR-Kontrollen – Praktikabilität von INR-Selbstmessung bzw. INR-Selbstmanagement prüfen 	<ul style="list-style-type: none"> – vor dem Beginn der Behandlung und mindestens einmal jährlich bzw. bei akuten interkurrenten Begleiterkrankungen sowie bei Patienten ≥ 75 Jahre: Nierenfunktion überprüfen! – Schulungsmaterial für Ärzte und Patientenausweis: https://www.bfarm.de – Dabigatran-Hartkapseln nur in der Originalverpackung aufbewahren, nicht z. B. in Pillenboxen oder Medikamentendispensern 	<ul style="list-style-type: none"> – Apixaban enthält Lactose, deswegen sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galaktoseintoleranz, Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen – vor dem Beginn der Behandlung: Nierenfunktion überprüfen! – Schulungsmaterial für Ärzte und Patientenausweis: https://www.bfarm.de – Patienten über fehlendes Antidot aufklären 	<ul style="list-style-type: none"> – vor dem Beginn der Behandlung: Nieren- und Leberfunktion überprüfen! – Schulungsmaterial für Ärzte und Patientenausweis: https://www.bfarm.de – Patienten über fehlendes Antidot aufklären 	<ul style="list-style-type: none"> – vor dem Beginn der Behandlung: Nierenfunktion überprüfen! – Schulungsmaterial für Ärzte und Patientenausweis: https://www.bfarm.de – Rivaroxaban 15 mg / 20 mg mit einer Mahlzeit einnehmen (optimale Resorption) – Cave: bei Umstellung von VKA auf Rivaroxaban fälschlicherweise erhöhte INR-Werte möglich – Patienten über fehlendes Antidot aufklären

Auszug aus: Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LE/>. 1. Auflage, Februar 2019. © Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Berlin 2019