

Orale Antikoagulation
bei nicht valvulärem Vorhofflimmern
Empfehlungen zum Einsatz der neuen
Antikoagulantien Dabigatran (Pradaxa®)
und Rivaroxaban (Xarelto®)



Version 1.0
September 2012





Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) ist ein wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer.

40 ordentliche und etwa 130 außerordentliche ehrenamtlich arbeitende Mitglieder aus allen Bereichen der Medizin bilden die Kommission. Mitglieder aus Pharmazie, Pharmakoökonomie, Biometrie und Medizinrecht ergänzen die medizinische Expertise. Aus den Reihen der ordentlichen Mitglieder wird ein fünfköpfiger Vorstand gewählt.

Aufgrund der häufig interessen geleiteten Informationsflut, der sich Ärztinnen und Ärzte in Deutschland in ihrem Praxis- und Klinikalltag gegenübersehen, legt die AkdÄ bei der Erarbeitung ihrer Produkte größten Wert auf die Unabhängigkeit der einbezogenen Mitglieder.

Die AkdÄ blickt auf eine lange Tradition zurück – eine Vorgängerorganisation wurde bereits 1911 gegründet. Seit 1952 besteht sie in ihrer heutigen Form.

Inhalt

| | |
|--|-----------|
| Einführung | 5 |
| Zusammenfassung | 6 |
| Empfehlungen der AkdÄ zur oralen Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern | 8 |
| Wann wird der Einsatz der neuen Antikoagulantien empfohlen? | 8 |
| Was muss bei besonderen Patientengruppen beachtet werden? | 8 |
| Wie ist das Vorgehen bei Blutungen unter Dabigatran oder Rivaroxaban? | 9 |
| Vorhofflimmern: Wann muss antikoaguliert werden? | 10 |
| Die Wirkstoffe im Einzelnen | 11 |
| Vitamin-K-Antagonisten | 11 |
| Dabigatran | 14 |
| Rivaroxaban | 19 |
| Ausblick: Apixaban | 22 |
| Arzneimittel zur oralen Antikoagulation bei Vorhofflimmern: vergleichende Informationen auf einen Blick | 24 |
| Abkürzungsverzeichnis | 26 |
| Literatur | 28 |
| Anhang | 30 |
| Impressum | 30 |
| Gerinnungskaskade (Schema) | 31 |

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

warum ein Leitfaden zur Schlaganfallprävention bei Patienten* mit Vorhofflimmern?

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende kardiale Rhythmusstörung, die bei 1–2 % der Bevölkerung auftritt. Die Prävalenz des Vorhofflimmerns nimmt mit dem Alter zu und beträgt bei 80-Jährigen 5–15 %. Vorhofflimmern birgt ein Risiko für verschiedene Komplikationen, so ist u. a. das Risiko für einen Schlaganfall fünffach erhöht. Ischämische Schlaganfälle unter Vorhofflimmern sind oft tödlich oder führen zu schweren Behinderungen (1).

Abhängig vom individuellen Risiko für einen Schlaganfall einerseits und schweren Blutungen andererseits wird für viele Patienten mit Vorhofflimmern eine antithrombotische Therapie mit einem oralen Antikoagulans (Vitamin-K-Antagonist, direkter Thrombininhibitor, Faktor-Xa-Inhibitor) oder einem oder zwei Thrombozytenaggregationshemmern empfohlen. Beide Möglichkeiten verhindern wirksam systemische Embolien, allerdings ist die orale Antikoagulation deutlich effektiver und wird – von Ausnahmen bei einem niedrigen Risiko für Schlaganfälle abgesehen – bevorzugt eingesetzt.

Als Standard für die orale Antikoagulation gilt die Behandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten (Cumarine) wie Phenprocoumon (Marcumar®, Falithrom®, Generika) oder Warfarin (Coumadin®). In den letzten Jahren sind neue Antikoagulantien zur Prävention von Schlaganfällen bei Vorhofflimmern zugelassen worden: Dabigatran (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®). Weitere orale Antikoagulantien befinden sich gegenwärtig in der klinischen Erprobung. Die neuen oralen Antikoagulantien werden damit beworben, dass sie so wirksam wie Vitamin-K-Antagonisten seien, dabei aber sicherer und einfacher in der Handhabung.

In diesem Leitfaden möchten wir Ihnen die Empfehlungen der AkdÄ zum Einsatz von Dabigatran (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®) zur Prophylaxe von kardioembolischen Erkrankungen bei Vorhofflimmern vorstellen. Dafür geben wir zunächst einen kurzen Überblick über Vor- und Nachteile der eingesetzten Wirkstoffe sowie über wichtige Studienergebnisse, die Grundlage der Empfehlungen sind. Auch das Vorgehen bei Blutungen wird besprochen.

Als weiterführende Informationen stellen wir die gebräuchlichen Scores zum Abschätzen des Thromboembolie- und Blutungsrisikos bei Vorhofflimmern vor und führen Einzelheiten zu den Wirkstoffen auf. Abschließend werden Studienergebnisse zu Apixaban (Eliquis®) dargestellt – als Beispiel für orale Antikoagulantien, für die eine Zulassung bei Vorhofflimmern erwartet wird.

Der Leitfaden repräsentiert den Konsens der an der Erarbeitung beteiligten Mitglieder und des Vorstands der AkdÄ.

Dr. med. Gisela Schott

Dr. med. Katrin Bräutigam

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig

September 2012

* Im Leitfaden wird zur Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form gewählt. Dies erfolgt ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

Zusammenfassung

Zur Prophylaxe von kardioembolischen Erkrankungen bei Vorhofflimmern werden Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon, Warfarin u. a.) eingesetzt, deren Wirksamkeit gut belegt ist (2). Bei ihrer Anwendung besteht eine jahrzehntelange Erfahrung. Als Antidot, z. B. bei Blutungen, steht Vitamin K zur Verfügung. Außerdem kann der antikoagulatorische Effekt kurzfristig durch die Gabe von Prothrombinkomplex-Präparaten (PPSB) korrigiert werden. Nachteile der Vitamin-K-Antagonisten sind das relativ enge therapeutische Fenster und die hohe inter- und intraindividuelle Variabilität in der therapeutischen Dosis. Beides erfordert eine regelmäßige Kontrolle der antikoagulatorischen Wirkung durch Bestimmung der International Normalized Ratio (INR), um Über- oder Unterdosierungen zu verhindern. Vitamin-K-Antagonisten interagieren mit verschiedenen Nahrungsmitteln und mit vielen Arzneimitteln.

Mit Dabigatran (Pradaxa®)*, einem direkten Thrombinhemmer, und Rivaroxaban (Xarelto®), einem Hemmer von Faktor Xa, stehen zwei neue Arzneimittel in der Indikation Prophylaxe von kardioembolischen Erkrankungen bei Vorhofflimmern zur Verfügung. Die neuen Antikoagulantien haben in randomisierten, kontrollierten Studien im Vergleich mit dem Vitamin-K-Antagonisten Warfarin gezeigt, dass sie in der Reduktion des kardioembolischen Schlaganfalls nicht schlechter (Rivaroxaban 20 mg und Dabigatran 2 x 110 mg) oder geringfügig besser (Dabigatran 2 x 150 mg) wirksam sind (3;4). Schwere Blutungen traten ähnlich häufig auf (Dabigatran 2 x 150 mg und Rivaroxaban 20 mg) oder geringfügig seltener (Dabigatran 2 x 110 mg). Intrakranielle und tödliche Blutungen waren unter beiden neuen Antikoagulantien etwas seltener, die Gesamtsterblichkeit unterschied sich nicht signifikant gegenüber Warfarin.

Allerdings gibt es auch Kritik am Design der Studien (5–8). So wurde der Vergleich zwischen Warfarin und Dabigatran nicht verblindet durchgeführt. Außerdem wurden einige Patientengruppen, z. B. multimorbide Patienten, aus den zur Zulassung vorgelegten Studien ausgeschlossen, so dass die Studienergebnisse vermutlich nur eingeschränkt auf Patienten der täglichen Praxis übertragbar sind. Insbesondere aber war die Qualität der INR-Einstellung unter Warfarin in vielen Studienzentren unzureichend und im Mittel für deutsche Versorgungsverhältnisse nicht repräsentativ. Die Langzeitsicherheit von Dabigatran und Rivaroxaban kann auf Grund bisher nicht vorliegender Daten nicht beurteilt werden.

Eine regelmäßige Kontrolle des antikoagulatorischen Effekts ist bei den neuen Antikoagulantien nicht notwendig, allerdings auch durch die in der Routine verfügbaren Tests nicht verlässlich möglich. Die geringere Anzahl von Arzt-Patienten-Kontakten kann möglicherweise ungünstige Auswirkungen auf die Adhärenz der Patienten haben.

Da die neuen Antikoagulantien bei eingeschränkter Nierenfunktion in geringerer Dosis gegeben werden müssen bzw. kontraindiziert sind, muss vor ihrer Anwendung die Nierenfunktion überprüft werden, bei älteren Patienten auch im Verlauf. Die Abhängigkeit der Pharmakokinetik von der Nierenfunktion ist bei Dabigatran ausgeprägter als bei Rivaroxaban. Es sollte berücksichtigt werden, dass insbesondere bei älteren Menschen die Nierenfunktion im Rahmen akuter Erkrankungen schnellen Veränderungen unterliegen kann.

Ein spezifisches Antidot existiert bislang für keines der neuen oralen Antikoagulantien. Um die Wirkung aufzuheben, wird für Dabigatran eine Dialyse empfohlen, zu deren Wirksamkeit in dieser Situation allerdings noch keine ausreichenden Daten vorliegen. Bei blutenden Patienten in instabilem Zustand, z. B. nach Verkehrsunfällen, ist eine Notfall-Dialyse zudem eine große Herausforderung (9). Rivaroxaban ist wegen seiner hohen Plasmaeiweißbindung nicht dialysierbar (10). Durch die Gabe von aktiviertem Faktor VII oder Prothrombinkomplex kann möglicherweise eine Verbesserung der Blutstillung erreicht werden.

* Pradaxa® enthält als Wirkstoff das Prodrug Dabigatranetexilat, das in Dabigatran umgewandelt wird.

Insgesamt ergibt sich aus Sicht der AkdÄ für Patienten in Deutschland, die zur Prophylaxe kardioembolischer Erkrankungen bei Vorhofflimmern mit Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon gut zu behandeln sind, kein Vorteil aus einer Therapie mit Dabigatran oder Rivaroxaban. Ihr Einsatz sollte sich auf Patienten beschränken, für die Vitamin-K-Antagonisten keine Therapieoption sind.

In jedem Fall sollten Patienten darüber aufgeklärt werden, dass im Fall einer akuten Blutung bzw. einer akuten Operationsindikation die Wirkung der neuen Antikoagulantien – im Gegensatz zu den Vitamin-K-Antagonisten – nicht antagonisiert werden kann. Ebenso sollten die Patienten darüber aufgeklärt werden, dass die Möglichkeit der Lysebehandlung eingeschränkt ist oder entfällt, falls unter Einnahme der neuen Antikoagulantien ein Schlaganfall auftritt (11).

Die Arzneimittelkosten der neuen Antikoagulantien sind ca. 20-mal höher als bei Phenprocoumon.

Empfehlungen der AkdÄ zur oralen Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern

Wann wird der Einsatz der neuen Antikoagulantien empfohlen?

Bei der Auswahl des Antikoagulans sollten Risiken und möglicher Nutzen individuell für den Patienten abgewogen werden.

Dabigatran oder Rivaroxaban können eine Option sein für Patienten:

- die mit Vitamin-K-Antagonisten schwer einzustellen sind
- mit einem erhöhten Risiko für Arzneimittel- oder Nahrungsmittelinteraktionen unter Vitamin-K-Antagonisten
- für die eine regelmäßige Kontrolle des INR-Wertes schwierig ist.

Nur nach eingehender Prüfung und Rücksprache mit den Patienten sollten Dabigatran oder Rivaroxaban angewendet werden bei

- Alter > 75 Jahren
- Körpergewicht < 60 kg
- Niereninsuffizienz (Dosisreduktion oder Kontraindikation)
- zusätzlicher Indikation für Thrombozytenaggregationshemmer (Monotherapie)
- unsicherer Adhärenz.

Nicht eingesetzt werden sollten Dabigatran und Rivaroxaban bei Patienten

- die mit Vitamin-K-Antagonisten gut einzustellen sind bzw. deren INR unter bereits bestehender Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten stabil im therapeutischen Bereich liegt
- die eine duale Thrombozytenaggregationshemmung benötigen, da das resultierende Blutungsrisiko mangels Erfahrungen nicht kalkulierbar ist
- die in besonderem Maße blutungsgefährdet sind, da im Fall einer Blutung unter Dabigatran oder Rivaroxaban kein Antidot zur Verfügung steht. Eine Blutung unter Vitamin-K-Antagonisten bei INR im Zielbereich ist keine Indikation für eine Umstellung.

Was muss bei besonderen Patientengruppen beachtet werden?

Anwendung bei Niereninsuffizienz

Dabigatran wird hauptsächlich über den Urin ausgeschieden (ca. 85 %), aber auch Rivaroxaban wird renal eliminiert (ca. 33 % unverändert, ca. 33 % nach Inaktivierung). Deswegen kann die Anwendung vor allem von Dabigatran, aber auch von Rivaroxaban in Abhängigkeit von der Nierenfunktion kontraindiziert sein oder eine Dosisreduktion notwendig machen (siehe Pharmaprofile Seite 16 ff. und 20 f.). Vor der Anwendung der Substanzen muss die Kreatinin-Clearance des Patienten bestimmt werden, z. B. anhand der Formel, die von der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)* entwickelt wurde (12). Unter Dabigatran muss die Nierenfunktion bei Älteren (> 75 Jahre) und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mindestens einmal jährlich überprüft werden (13).

Anwendung bei Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Lebererkrankungen sollte in Abhängigkeit von der Syntheseleistung der Leber eine Dosisadjustierung der neuen oralen Antikoagulantien erfolgen. Besteht durch die Leberfunktionsstörung eine Blutungsneigung, sollte die Verordnung von Dabigatran oder Rivaroxaban so restriktiv wie möglich erfolgen.

* Rechner im Internet, z. B.: http://www.nephron.com/MDRD_GFR.cgi (zuletzt geprüft: 15. September 2012).

Anwendung bei älteren Patienten

Bei Dabigatran ist ab 75 Jahren eine Dosisreduktion zu erwägen, ab 80 Jahren wird sie wegen des erhöhten Blutungsrisikos in dieser Patientengruppe empfohlen. Für Rivaroxaban wird allein auf Grund des Alters keine Dosisanpassung empfohlen. Zu beachten ist generell die im Alter häufig eingeschränkte Nierenfunktion. Bei Dabigatran muss bei Patienten > 75 Jahre mindestens einmal im Jahr die Nierenfunktion überprüft werden (13).

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von Dabigatran und Rivaroxaban wird weder für Schwangerschaft noch Stillzeit empfohlen. Wie bei Vitamin-K-Antagonisten sollte nach Feststellung einer Schwangerschaft eine Therapie mit Heparinen, die nicht plazentagängig sind, begonnen werden. Grundsätzlich wird unter der Therapie mit oralen Antikoagulantien eine sichere Verhütung zur Vermeidung einer unerwünschten Schwangerschaft empfohlen.

Anwendung bei Patienten mit Vorhofflimmern und einem akuten Koronarsyndrom und/oder einer perkutanen koronaren Intervention

Sicherheit und Nutzen einer Dreifachtherapie aus Dabigatran oder Rivaroxaban und Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel bei Patienten nach akutem Koronarsyndrom oder nach einer Stentimplantation sind unklar. Zwar liegen publizierte Daten aus randomisierten Studien für eine Dreifachtherapie aus Vitamin-K-Antagonisten und Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel in diesen Situationen ebenfalls nicht vor, jedoch umfangreichere Daten aus vergleichenden Kohortenstudien und Registern. In Leitlinien und Konsensdokumenten wird eine Dreifachtherapie aus Vitamin-K-Antagonisten und Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel empfohlen (14–18), wobei Dauer und konkrete Durchführung von weiteren Faktoren wie Stent-Typ und Blutungsrisiko bestimmt werden. Dabigatran und Rivaroxaban sollten nach Auffassung der AkdÄ deshalb nicht bei Patienten eingesetzt werden, die eine duale Thrombozytenaggregationshemmung benötigen.

Wie ist das Vorgehen bei Blutungen unter Dabigatran oder Rivaroxaban?

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

Geringfügige Blutung

- lokale hämostatische Maßnahmen (mechanische Kompression, Tranexamsäure topisch)
- Wirkspiegelkontrolle
- Therapiepause und/oder Dosisanpassung.

Relevante Blutung

- lokale hämostatische Maßnahmen (mechanische Kompression, Tranexamsäure topisch)
- Antikoagulans absetzen
- Wirkspiegelkontrolle
- Desmopressin (DDAVP) 0,3 µg/kg KG und Tranexamsäure (3 x 1 g oder 20 mg/kg KG viermal täglich)*.

Bedrohliche Blutung

- lokale hämostatische Maßnahmen (mechanische Kompression, Tranexamsäure topisch)
- Antikoagulans absetzen
- Wirkspiegelkontrolle
- Rivaroxaban: 50 IE/kg KG PPSB*. 100 µg (5 KIE)/kg KG rekombinanter Faktor VIIa (Novoseven®). Rivaroxaban ist nicht dialysierbar.
- Dabigatran: 100 µg (5 KIE)/kg KG rekombinanter Faktor VIIa (Novoseven®) oder 50 IE/kg KG aktivierte Prothrombinkomplex-Präparate (FEIBA)*. Hämodialyse, evtl. Hämofiltration mit Passage über Aktivkohle.

* Wirksamkeit zur Blutstillung ungeklärt.

Vorhofflimmern: Wann muss antikoaguliert werden?

Abschätzen des Schlaganfall- und Blutungsrisikos: CHADS₂-Score und HAS-BLED-Score

Da eine antithrombotische Therapie mit einem erhöhten Risiko für Blutungen einhergeht, müssen Nutzen und Risiko der Behandlung abgewogen werden. Dafür wurden Scores entwickelt, die wir Ihnen hier vorstellen.

Bei allen Patienten mit Vorhofflimmern muss das Schlaganfallrisiko abgeschätzt werden. Dafür wird häufig der CHADS₂-Score verwendet (19). Er basiert auf einem Punktesystem: 2 Punkte werden für einen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese vergeben, je 1 Punkt für Alter > 75 Jahre sowie anamnestisch Bluthochdruck, Diabetes oder Herzinsuffizienz (20). Zwischen dem CHADS₂-Score und der Rate an Schlaganfällen besteht eine klare Korrelation. In den Leitlinien des American College of Chest Physicians (ACCP) und bisher auch der European Society of Cardiologists (ESC) wird folgendes Vorgehen empfohlen (14;19):

- Score 0: entweder Acetylsalicylsäure 75–325 mg pro Tag oder – bevorzugt – keine Therapie
- Score 1: Acetylsalicylsäure 75–325 mg pro Tag oder – bevorzugt – orale Antikoagulation
- Score ≥ 2: orale Antikoagulation.

Eine Erweiterung des CHADS₂-Scores bezieht weitere Risikofaktoren ein: Alter 65–74 Jahre, weibliches Geschlecht und Gefäßerkrankungen; zudem wird ein Alter ≥ 75 wie ein Schlaganfall oder eine TIA in der Anamnese mit 2 Punkten gewichtet (20). Der Score wird mit dem Akronym CHA₂DS₂-VASc bezeichnet (congestive Herzinsuffizienz, Hypertension, Alter ≥ 75, Diabetes, Schlaganfall, vaskuläre Erkrankung, Alter 65–74, weibliches Geschlecht) (21). Beide Scores haben insgesamt eine ähnliche Fähigkeit, Schlaganfälle vorherzusagen (14;22). Der CHA₂DS₂-VASc-Score diskriminiert für einen Bereich, der einem CHADS₂-Score von 0 bis 1 entspricht, das Risiko jedoch genauer: In den Validierungsstudien entsprach ein CHA₂DS₂-VASc-Score von 4 genauso wie ein CHADS₂-Score von 2 einem jährlichen Schlaganfallrisiko von etwa 4 % (21;23;24).

Würde die Interventionsschwelle für eine orale Antikoagulation wie bisher beibehalten, ergäbe sich bei Anwendung des CHA₂DS₂-VASc-Scores statt des CHADS₂-Scores eine deutlichen Erweiterung der Patientengruppe, für die eine Antikoagulation empfohlen werden müsste – beispielsweise bei einer Schwelle von 2 Punkten eine Verdoppelung (25). Ein aktuelles Update der Leitlinie der European Society of Cardiologists (ESC) geht demgegenüber noch weiter und empfiehlt eine orale Antikoagulation für alle Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 oder höher mit Ausnahme für Frauen, die allein wegen des Geschlechts einen Punktwert von 1 erreichen (1). Nach aktuellen Daten einer großen schwedischen Kohorte müssten dann etwa 90 % aller Patienten mit Vorhofflimmern eine orale Antikoagulation erhalten (26). Ob eine solche Herabsetzung der Interventionsschwelle und damit Indikationsausweitung für eine orale Antikoagulation mehr nützt als schadet, ist bislang durch adäquate klinische Studien nicht bewiesen.

Vor Behandlungsbeginn sollte auch das Blutungsrisiko des Patienten abgeschätzt werden. Zurzeit wird dafür überwiegend der HAS-BLED-Score angewendet (19;27). Für die Risikofaktoren arterielle Hypertonie, eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion, Schlaganfallanamnese, Blutungsanamnese, instabile INR-Werte, Alter > 65 Jahre, regelmäßiger Alkoholkonsum oder Einnahme von Arzneimitteln wie Thrombozytenaggregationshemmer oder nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) werden je ein Punkt vergeben. Ab einem Wert ≥ 3 Punkte besteht ein hohes Blutungsrisiko (27). Mehrere der mit dem HAS-BLED-Score erfassten Risikofaktoren finden sich auch im CHADS₂- oder CHA₂DS₂-VASc-Score. Patienten mit einem hohen Schlaganfallrisiko haben somit häufig auch ein hohes Blutungsrisiko. Deshalb dürfen die Score-Werte des CHADS₂ oder CHA₂DS₂-VASc nicht einfach mit denen des HAS-BLED verrechnet werden. Nach den Daten einer schwedischen Kohortenstudie überwiegt gerade bei mäßigem und hohem Schlaganfallrisiko als Nettoeffekt der Nutzen einer oralen Antikoagulation (23). Leider gibt es keinen Score, der beide Aspekte berücksichtigt.

Die Wirkstoffe im Einzelnen

Vitamin-K-Antagonisten

Die Wirksamkeit von Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon, Warfarin u. a.) zur Thromboembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern ist in zahlreichen Studien geprüft worden. Die Daten zeigen, dass bei Patienten mit Vorhofflimmern Warfarin verglichen mit Acetylsalicylsäure oder Placebo zu einer statistisch signifikanten Reduktion von Schlaganfällen führt. Als Beispiel seien die Ergebnisse einer Metaanalyse von 29 Studien mit insgesamt 28.044 Patienten genannt, nach der Warfarin im Vergleich zu verschiedenen Kontrollsubstanzen die Schlaganfallrate um ca. 60 % reduziert, Thrombozytenaggregationshemmer dagegen nur um ca. 20 % und zudem nur signifikant bei Patienten mit einem Schlaganfall oder einer transitorischen ischämischen Anämie in der Anamnese (2). Auch die Mortalität wurde durch Warfarin deutlich gesenkt (2). Allerdings wurde auch gezeigt, dass Vitamin-K-Antagonisten in therapeutischer Dosierung ein höheres Blutungsrisiko haben als Acetylsalicylsäure. Blutungen sind das wichtigste Risiko bei einer Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten. Vitamin-K-Antagonisten haben eine hohe inter- und intraindividuelle Variabilität der wirksamen Plasmakonzentrationen, ein Risiko für Nahrungs- und Arzneimittelinteraktionen und ein enges therapeutisches Fenster. Die Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten wird anhand der Thromboplastinzeit (TPZ; bevorzugt angegeben als INR) überwacht.

Studien zur Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten wurden überwiegend mit Warfarin (Coumadin®) durchgeführt, das u. a. in den USA, Großbritannien und den Benelux-Staaten bevorzugt eingesetzt wird. In Deutschland wird dagegen vornehmlich Phenprocoumon (Marcumar®, Falithrom®, Generika) verwendet. Phenprocoumon und Warfarin haben eine ähnliche chemische Struktur und unterscheiden sich hauptsächlich in der Pharmakokinetik. Klinisch relevant ist vor allem die unterschiedlich lange Halbwertszeit, die zu einer unterschiedlich lang anhaltenden Wirkung nach dem Absetzen der Behandlung führt. Bei Warfarin normalisiert sich die Blutgerinnungszeit nach 4–5 Tagen, bei Phenprocoumon dauert es 7–10 Tage und länger (28;29). Klinische Studien, die direkt einzelne Cumarine miteinander vergleichen, gibt es nicht. Hinzu kommt, dass in Deutschland die INR-Selbstmessung weiter verbreitet ist als in anderen Staaten. Die INR-Selbstmessung verbessert die Behandlungsqualität, die sich unter anderem in einer Reduktion von thromboembolischen Ereignissen ausdrückt (30). Ergebnisse von Studien, in denen Warfarin verwendet wurde, sind also nur bedingt auf Patienten in Deutschland übertragbar.

Pharmaprofil: Phenprocoumon (Marcumar®, Falithrom®, Generika) (28;31)

Wirkung

- hemmt die Vitamin-K-abhängige γ -Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X sowie der gerinnungshemmenden Proteine C und S. Durch die kürzere Halbwertszeit des antikoagulatorisch wirkenden Protein C kommt es in der Eindosierungsphase der Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten zu einer Hyperkoagulabilität.

Indikation

- Prophylaxe und Therapie von arteriellen und venösen Thrombosen und Embolien
- Langzeitbehandlung des Herzinfarktes, wenn ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen gegeben ist.

Dosierung

- abhängig von der Ziel-INR, bei Vorhofflimmern INR 2,0–3,0
- Aufsättigung für einen normalgewichtigen, lebergesunden Erwachsenen: 1. Tag: 9 mg, 2. Tag und 3. Tag: 6 mg, ab 4. Tag: tgl. TPZ-Kontrolle, bei Erreichen des INR-Ziels: individuelle Erhaltungsdosis, in der Regel 1,5–4,5 mg/d.
Bei älteren Patienten, Patienten mit beeinträchtigter Nahrungsaufnahme oder Lebererkrankungen sowie bei Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko sollte mit nicht mehr als 3–6 mg täglich begonnen und bereits eine Kontrolle am 3. Tag durchgeführt werden.
- Kontrolle der INR-Werte in Abhängigkeit von der individuellen Schwankungsbreite.

Kontraindikationen

- Erkrankungen, bei denen eine Läsion bzw. der Verdacht auf eine Läsion des Gefäßsystems besteht (z. B. Magen-Darm-Ulzera, Apoplexie, Hirnarterienaneurysma, Traumen oder chirurgische Eingriffe am ZNS, Operationen am Auge, Retinopathien mit Blutungsrisiko, floride Endokarditis); Menstruationsblutungen sind keine Kontraindikation
- kavernöse Lungentuberkulose
- behandlungsrefraktäre Hypertonie (> 200/105 mmHg)
- Schwangerschaft (Gefahr einer Cumarin-Embryopathie). Wenn ein Wechsel auf einen anderen Gerinnungshemmer vor der Schwangerschaft für die Mutter zu riskant ist, erscheint es verantwortlich, bis in die Frühschwangerschaft hinein weiter zu behandeln. Dies erhöht zwar das Abortrisiko, eine Cumarin-Embryopathie ist aber unwahrscheinlich, wenn ausschließlich bis Woche 8 p. m. behandelt wird. Bei einigen Erkrankungen, vor allem bei speziellen Herzklappenprothesen, ist eine durchgehende Behandlung der Schwangeren aufgrund eines hohen Thrombose- bzw. Embolierisikos erforderlich (32).
- relative Kontraindikationen: Nephrolithiasis, Anfallsleiden, chronischer Alkoholismus, mangelnde Adhärenz des Patienten, Stillzeit (Säuglinge behandelter Mütter sollten Vitamin K prophylaktisch erhalten), Krankheiten mit erhöhter Blutungsneigung (z. B. hämorrhagische Diathese, Leberparenchymerkrankungen, Niereninsuffizienz, schwere Thrombozytopenie).

Gerinnungstests

- regelmäßige Bestimmung der Thromboplastinzeit mit Berechnung der INR
- in den ersten Behandlungstagen engmaschig alle 1–2 Tage, danach wöchentlich. Bei stabil eingestellten Patienten kann das Intervall auf 3–4 Wochen verlängert werden.

Wechselwirkungen

- zahlreiche relevante Interaktionen mit Substraten der CYP2C9- und CYP3A4-Cytochrome, über die Phenprocoumon metabolisiert wird
- Wirkungsverstärkung u. a. durch: Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. Acetylsalicylsäure), nichtsteroidale Antiphlogistika, andere Antikoagulantien (Heparine), Allopurinol, Antiarrhythmika (Amiodaron, Chinidin, Propafenon), bestimmte Antibiotika (Aminoglykoside, Chloramphenicol, Tetracycline, Trimethoprim-Sulfamethoxazol und andere Sulfonamide, Cloxacillin, Makrolide, Cephalosporine), Disulfiram, Fibrate, Imidazolderivate, Triazololderivate, Analgetika und/oder Antirheumatika (Leflunomid, Phenylbutazon und Analoga, Piroxicam, Coxibe, Tramadol), Methyltestosteron und andere anabole Steroide, Schilddrüsenhormone, Zytostatika (Tamoxifen, Capecitabin), trizyklische Antidepressiva, akuten Alkoholgenuss

- Wirkungsabschwächung u. a. durch: Azathioprin, Barbiturate, Carbamazepin, Colestyramin, Digitalis-Herzglykoside, Diuretika, Corticosteroide, Gluthetimid, 6-Mercaptopurin, Rifampicin, Metformin, Thiouracil, Vitamin-K-haltige Präparate, johanniskrauthaltige Präparate, chronischen Alkoholkonsum
- Wirkungsabschwächung durch Verzehr Vitamin-K-reicher Lebensmittel möglich (z. B. Spinat, Kohl, Kalbsleber).

Relevante Nebenwirkungen

- Blutungen, brennende Schmerzen mit gleichzeitiger Verfärbung der Großzehe („purple toes“-Syndrom), Hautnekrosen, allergische Hautreaktionen, gastrointestinale Beschwerden, Haarausfall, Leberparenchymschäden, Osteopenie.

Vorgehen bei Blutungen

- spezifischer Antagonist: Vitamin K
- Vorgehen abhängig von der Schwere der Blutung:
 - Absetzen des Antikoagulans
 - 5–10 mg Vitamin K oral
 - 10–20 mg Vitamin K langsam i.v. (Cave: anaphylaktoide Reaktionen)
 - Infusion von Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSB, 25–50 E/kg KG) kombiniert mit 10 mg Vitamin K i.v.
 - Colestyramin (5 x 4 g/d) beschleunigt Elimination von Phenprocoumon zusätzlich.

Hinweise für die Praxis

- Therapievoraussetzungen: sorgfältige Aufklärung des Patienten (Zweck der Antikoagulation, Gefahren, Kontrollen, Vorsichtsmaßnahmen, Arzneimittelinteraktionen, Nahrungsmittelinteraktionen), Gewährleistung der notwendigen Therapiekontrollen
- Patientenausweis ausstellen
- regelmäßige Leberfunktionsprüfungen durchführen
- geeignete Patienten mit unbefristeter Antikoagulantientherapie können durch Schulung die Selbstbestimmung des INR-Wertes lernen und so die Einstellung verbessern. Dadurch Reduktion thromboembolischer Ereignisse ohne Zunahme von Blutungen; zum Einfluss auf die Mortalität gibt es unterschiedliche Ergebnisse (30;33).

Dabigatran (Pradaxa®)

Dabigatranetexilat (Pradaxa®) ist ein Prodrug für den kompetitiven, reversiblen, direkten Thrombinhemmer Dabigatran zur oralen Anwendung. Pradaxa® ist seit 2008 zur perioperativen Prophylaxe von Thromboembolien nach Hüft- und Kniegelenkersatz zugelassen. Seit September 2011 ist Pradaxa® in einer Dosierung von 110 mg oder 150 mg zweimal täglich auch zur Prävention von Schlaganfällen und systemischer Embolie bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren der folgenden Risikofaktoren zugelassen: vorausgegangener Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke oder systemische Embolie, linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 40 %, symptomatische Herzinsuffizienz \geq New York Heart Association (NYHA) Klasse 2, Alter \geq 75 Jahre und Alter \geq 65 Jahre einhergehend mit einer der folgenden Erkrankungen: Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung oder arterielle Hypertonie. Dabigatran wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Seine terminale Halbwertszeit beträgt ca. 12–14 Stunden. Bei beeinträchtigter Nierenfunktion ist die Halbwertszeit verlängert. Wegen der Kumulation des Wirkstoffs besteht dann die Gefahr der Überdosierung (34).

Zur Überwachung der Antikoagulation unter Dabigatran ist die INR ungeeignet – Routinetests stehen hierfür derzeit nicht zur Verfügung (siehe Pharmaprofil S. 16 ff.). Unter Dabigatran sind mehrfach falsch hohe INR-Messungen aufgefallen; INR-Werte unter Dabigatran und für 2–4 Tage nach Absetzen oder Umstellen auf ein Cumarin sind deshalb nicht sicher verwertbar (35;36).

Für die Erweiterung der Zulassung legte der pharmazeutische Unternehmer eine dreiarmsige, randomisierte Studie vor (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy, RE-LY), in der 110 mg und 150 mg Dabigatran zweimal täglich mit einer adjustierten Dosis Warfarin verglichen wurden (3;37). Die unterschiedlichen Dosierungen von Dabigatran wurden verblindet gegeben, die Gabe von Warfarin war nicht verblindet. Eingeschlossen wurden 18.113 Patienten mit Vorhofflimmern und mindestens einem der oben aufgeführten Risikofaktoren. Primärer Endpunkt der Studie war das Auftreten eines Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie. Als primärer Sicherheitsendpunkt wurden schwere Blutungen festgelegt.

Die Patienten wurden im Median über zwei Jahre beobachtet. Unter der höheren Dosierung von Dabigatran (150 mg) traten im Vergleich zu Warfarin statistisch signifikant weniger Schlaganfälle oder systemische Embolien auf (Ereignisse pro Jahr: 1,11 % vs. 1,69 % der Patienten, $p < 0,001$ für Überlegenheit). Schwere Blutungen waren insgesamt ähnlich häufig; unter Warfarin traten jedoch mehr intrakranielle Blutungen, unter Dabigatran 150 mg dagegen mehr gastrointestinale Blutungen auf. Die Gesamtmortalität war unter 150 mg Dabigatran tendenziell, aber nicht signifikant geringer als unter Warfarin.

Die niedrigere Dosierung von Dabigatran (110 mg) verhinderte Schlaganfälle oder systemische Embolien nicht wirksamer als Warfarin (1,53 % vs. 1,69 %, $p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit), schwere Blutungen kamen dagegen signifikant seltener vor (3,36 % vs. 2,71 %, $p = 0,03$). Beim Vergleich der Dosierungen untereinander zeigte sich unter der höheren Dosierung (150 mg) ein statistisch signifikant vermindertes Risiko für einen Schlaganfall, schwere Blutungen traten unter 110 mg und unter 150 mg Dabigatran ähnlich häufig auf.

Absolut betrachtet war die Reduktion der Schlaganfälle und systemischen Embolien gegenüber Warfarin unter 150 mg Dabigatran mit 0,58 % und der schweren Blutungen unter 110 mg Dabigatran mit 0,65 % gering. Unter beiden Dosierungen lagen die Raten hämorrhagischer Schlaganfälle und intrakranieller Blutungen signifikant niedriger als unter Warfarin. Auch die Gesamtrate schwerer und nicht schwerer, aber klinisch relevanter Blutungen war unter beiden Dosierungen von Dabigatran geringer als unter Warfarin.

Im Vergleich zu Warfarin kam es unter beiden Dosierungen von Dabigatran häufiger zu Dyspepsien. Myokardinfarkte traten unter Dabigatran tendenziell häufiger auf.

Ein erhöhtes Risiko für ein akutes Koronarsyndrom oder einen Myokardinfarkt unter Dabigatran im Vergleich zu verschiedenen Kontrollpräparaten (Placebo, Warfarin, Enoxaparin) zeigte sich auch in einer Metaanalyse aus sieben Studien mit insgesamt 30.514 Patienten (Dabigatran 237 von 20.000; 1,19 %; vs. Kontrolle 83 von 10.514; 0,79 %; Odds Ratio (OR) 1,33; 95 % Konfidenzintervall (CI) 1,03–1,71; $p = 0,03$) (38).

Kritisiert wird die Zulassungsstudie u. a. von der FDA, weil

- der Vergleich zwischen Warfarin und Dabigatran nicht verblindet war, was die Gefahr einer Verzerrung des Ergebnisses (Bias) erhöht (5)
- die überlegene Wirksamkeit von Dabigatran 150 mg und die selteneren Blutungen unter Dabigatran 110 mg abhängig waren von der Qualität der INR-Einstellung unter Warfarin, die im Durchschnitt nur zu knapp 65 % im therapeutischen Bereich lagen (5)
- ein Vorteil für beide Dosierungen von Dabigatran nicht mehr erkennbar war in Zentren wie den europäischen, in denen die INR-Werte zu mehr als 65 % im therapeutischen Bereich lagen, und in der Tendenz eher ein Nachteil für Dabigatran gegenüber Warfarin zu verzeichnen war in Zentren mit mehr als 72 % der INR-Werte im therapeutischen Bereich (39)
- die Rate von ZNS-Blutungen unter Warfarin ungewöhnlich hoch war (6)
- sich wegen der Ausschlusskriterien, die in der Studie verwendet wurden, die Studienpopulation vermutlich von den Patienten in der täglichen Praxis unterscheidet. Zu den Ausschlusskriterien gehörten z. B. Krankheiten außer Vorhofflimmern, die eine Antikoagulation erforderlich machen, und schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/l; nach der Zulassung Kontraindikation) (3)
- laut Publikation zur Zulassungsstudie ungefähr ein Drittel der eingeschlossenen Patienten einen CHADS₂-Score 0–1 hatte und nach den bisherigen Leitlinien der ESC und aktuellen nordamerikanischen Leitlinien nur bei Patienten mit einem CHADS₂-Score ≥ 1 eine Antikoagulation empfohlen wird, nicht aber bei Patienten mit einem CHADS₂-Score = 0 (3;14;19;40;41).

Im Oktober 2011 berichtete der pharmazeutische Hersteller von Pradaxa® in einem Rote-Hand-Brief über Fallberichte aus Japan, in denen letale Blutungskomplikationen bei älteren Patienten mit einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion beschrieben wurden (13). Auch in Deutschland und anderen Ländern wurden Todesfälle bekannt (42). In der Folge wurde die Fachinformation von Pradaxa® überarbeitet. Als wichtige Risikofaktoren für Blutungen unter Dabigatran wurden u. a. aufgenommen:

- Alter ≥ 75 Jahre
- mäßig eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min, bei niedrigerer Kreatinin-Clearance kontraindiziert)
- gleichzeitige Anwendung mit Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR).

Außerdem wurden Empfehlungen zur Überprüfung der Nierenfunktion erstellt. Danach sollte vor dem Beginn einer Behandlung mit Dabigatran die Kreatinin-Clearance bestimmt werden. Während der Behandlung sollte die Nierenfunktion mindestens einmal im Jahr oder in den Situationen auch öfter überprüft werden, in denen eine mögliche Abnahme oder Verschlechterung der Nierenfunktion zu vermuten ist (z. B. Hypovolämie, Dehydratation, bestimmte Komedikation). Letzteres gilt auch für alle Patienten Alter > 75 Jahre, unabhängig von einer bekannten Nierenfunktionsstörung (34).

Pharmaprofil: Dabigatran (Pradaxa®)

Wirkung

- direkter reversibler Thrombinhemmer.

Indikation

- 150 mg und 110 mg Hartkapseln: Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren der folgenden Risikofaktoren:
 - vorausgegangener Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke oder systemische Embolie
 - linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 40 %
 - symptomatische Herzinsuffizienz, \geq New York Heart Association (NYHA) Klasse 2
 - Alter \geq 75 Jahre
 - Alter \geq 65 Jahre einhergehend mit einer der folgenden Erkrankungen: Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung oder arterielle Hypertonie.
- 110 mg und 75 mg Hartkapseln: Prävention von venösen thromboembolischen Ereignissen bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenkersatz.

Dosierung (Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien)

- 2 mal täglich 150 mg
- Dosisreduktion: 2 mal täglich 110 mg:
 - empfohlen bei Patienten \geq 80 Jahre und bei gleichzeitiger Verapamil-Einnahme
 - zu erwägen bei Patienten > 75 Jahre, bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko, bei Patienten mit Gastritis, Ösophagitis oder gastroösophagealen Reflux, bei Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min), bei Komedikation mit Acetylsalicylsäure, Clopidogrel oder NSAR und bei Patienten, bei denen mit Hilfe eines Gerinnungstests im Talspiegel eine erhöhte Dabigatran-Exposition festgestellt wurde.

Umstellung

- von Dabigatran auf Vitamin-K-Antagonisten: Behandlungsbeginn mit Vitamin-K-Antagonisten abhängig von Kreatinin-Clearance:
 - \geq 50 ml/min: Vitamin-K-Antagonist drei Tage vor dem Ende der Dabigatran-Behandlung
 - \geq 30 bis < 50 ml/min: Vitamin-K-Antagonist zwei Tage vor dem Ende der Dabigatran-Behandlung
 - da Dabigatran zu erhöhten INR-Werten führen kann, sollte ein INR-Test frühestens zwei Tage nach dem Ende der Dabigatran-Behandlung durchgeführt werden.
- von Vitamin-K-Antagonisten auf Dabigatran: Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten beenden, Anwendung von Dabigatran sobald INR \leq 2,0.

Kontraindikationen

- akute, klinisch relevante Blutungen und erhöhtes Blutungsrisiko durch Organschäden oder Einschränkungen der Hämostase
- schwere Lebererkrankung
- schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)
- gleichzeitige Behandlung mit Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol oder Tacrolimus.

Gerinnungstests

- keine routinemäßige Kontrolle von Gerinnungswerten
- falls klinisch notwendig:
 - aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT): ermöglicht grobe Abschätzung der Gerinnungshemmung unter Dabigatran. Sensitivität des aPTT-Tests allerdings eingeschränkt, insbesondere bei hohen Dabigatran-Plasmaspiegeln für die präzise Quantifizierung der Gerinnungshemmung ungeeignet. Eine aPTT > 80 sec kurz vor Einnahme der nächsten Dosis weist auf eine Überdosierung hin.
 - Thrombinzeit: selbst bei geringen Plasmaspiegeln signifikant verlängert, erlaubt qualitative Aussage darüber, ob noch Dabigatran im Plasma vorhanden ist. Sie ist z. B. geeignet, um vor elektiven Eingriffen sicher zu sein, dass keine Dabigatranwirkung mehr vorhanden ist.
 - adaptierte Thrombinzeit (Hemoclot®-Test): erlaubt quantitative Bestimmung des Dabigatranspiegels im Plasma. Allerdings ist die Korrelation von Plasmaspiegel zu Blutungsrisiko unklar.
 - Ecarin Clotting Time: ermöglicht direkte Messung der Wirkung von direkten Thrombininhibitoren, allerdings nicht überall verfügbar
 - Thrombinneutralisationstests: ermöglichen präzise Bestimmung der Dabigatran-wirkspiegel
 - Thromboplastinzeit (INR): nicht geeignet.

Wechselwirkungen

- Wirkungsverstärkung durch: Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer (u. a. Acetylsalicylsäure, Daueranwendung von NSAR), P-Glykoproteinhemmer (Amiodaron, Verapamil, Chinidin, Ketoconazol, Clarithromycin)
- Wirkungsabschwächung durch: P-Glykoproteininduktoren (z. B. Rifampicin, johannis-krauthaltige Präparate, Carbamazepin, Phenytoin)
- gleichzeitige Behandlung mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder selektiven Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) erhöhten das Blutungsrisiko in der RE-LY-Studie in allen Behandlungsgruppen.

relevante Nebenwirkungen

- Blutungen, Dyspepsie, Übelkeit, abnorme Leberfunktionstests, Myokardinfarktrate erhöht.

Chirurgische und invasive interventionelle Eingriffe

- elektiver Eingriff: Dabigatran absetzen, in Abhängigkeit von der Nierenfunktion und der Größe des Eingriffs zwei bis fünf Tage vorher (34;43)
- akuter Eingriff: Dabigatran absetzen, Eingriff nach Möglichkeit bis mindestens zwölf Stunden nach der letzten Dosis verschieben.

Hinweise für die Praxis

- vor dem Beginn der Behandlung: Nierenfunktion überprüfen!
- Patientenausweis ausstellen
- Pradaxa® Hartkapseln nur in der Originalverpackung aufbewahren, nicht z. B. in Pillenboxen oder Medikamentendispensern
- Patienten über fehlendes Antidot aufklären.

Rivaroxaban (Xarelto®)

Rivaroxaban ist ein kompetitiver, reversibler Antagonist des aktivierten Faktor X (Faktor Xa), der oral angewendet wird. Die Substanz ist seit 2008 für die Thromboembolieprophylaxe nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen zugelassen. Seit 2011 ist Rivaroxaban auch zur Behandlung der akuten tiefen Venenthrombose und zur Prävention der rezidivierend auftretenden tiefen Venenthrombose und Lungenembolie zugelassen, sowie in einer Dosierung von 15 mg und 20 mg zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern, die mindestens einen Risikofaktor haben: kongestive Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahre, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke in der Anamnese (10). Die terminale Halbwertszeit beträgt 5–9 Stunden bei jüngeren Personen und 11–13 Stunden bei älteren. Rivaroxaban wird zu ungefähr 2/3 metabolisiert, wovon dann eine Hälfte über die Niere ausgeschieden wird und die andere Hälfte über die Fäzes. Das übrige 1/3 wird unverändert direkt über die Niere ausgeschieden. Rivaroxaban muss mit einer Mahlzeit eingenommen werden, um eine optimale Resorption zu gewährleisten. Rivaroxaban beeinflusst die Thromboplastinzeit (TPZ) und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT); für ein therapeutisches Monitoring ist die Korrelation der Werte mit der gerinnungshemmenden Wirkung jedoch zu unsicher (44).

Grundlage der Zulassungserweiterung zur Prophylaxe kardioembolischer Erkrankungen bei Vorhofflimmern war eine vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte Studie (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition compared with Vitamin K Antagonists for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation, ROCKET AF), in der 14.264 Patienten doppelblind und randomisiert entweder Rivaroxaban (20 mg pro Tag, bei Kreatinin-Clearance 30–49 ml pro Minute 15 mg pro Tag) oder Warfarin in adjustierter Dosierung erhielten (4;45). Nur Patienten mit einem mindestens mäßig erhöhten Risiko für einen Schlaganfall wurden eingeschlossen (CHADS₂-Score ≥ 2). Primärer kombinierter Endpunkt der Studie war das Auftreten von Schlaganfällen und systemischen Embolien, primärer Sicherheitsendpunkt waren schwere Blutungen.

Die mediane Behandlungsdauer betrug ca. 1,5 Jahre (590 Tage). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von knapp zwei Jahren (707 Tagen) zeigte sich in der Intention-to-Treat-Analyse, dass Rivaroxaban hinsichtlich des primären Endpunktes Warfarin nicht unterlegen war (2,1 % vs. 2,4 %, $p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit). Allerdings lagen die INR-Werte unter Warfarin durchschnittlich nur 55 % der Zeit im therapeutischen Bereich, die Einstellung der Patienten auf Warfarin war somit noch einmal deutlich schlechter als in der RE-LY-Studie mit Dabigatran. Sequenziell war in der Studie bei Nichtunterlegenheit eine Testung auf Überlegenheit geplant, die jedoch negativ ausfiel.

Schwere Blutungen waren unter Rivaroxaban und Warfarin insgesamt ähnlich häufig. Intrakranielle und tödliche Blutungen traten unter Rivaroxaban statistisch signifikant seltener auf als unter Warfarin (0,5 % vs. 0,7 %, $p = 0,02$ bzw. 0,2 % vs. 0,5 %, $p = 0,003$), gastrointestinale Blutungen waren dagegen häufiger (3,2 % vs. 2,2 %, $p < 0,001$). Die Gesamtmortalität unterschied sich unter Rivaroxaban und Warfarin nicht. Hinweise für eine Häufung von Myokardinfarkten unter Rivaroxaban fanden sich nicht.

Kritisiert wird die Studie u. a.

- von der FDA, weil ihrer Auffassung nach die Daten der Zulassungsstudie nicht zeigen, dass Rivaroxaban so wirksam wie Warfarin ist, wenn Warfarin fachgerecht angewendet wird (7). Nach Leitlinien-Empfehlungen sollten die INR-Werte unter Cumarinen zu 70 % oder mehr im therapeutischen Bereich liegen; dies wurde in der Zulassungsstudie deutlich verfehlt.

- weil auch die Sicherheit von Rivaroxaban für die FDA unklar ist, da es am Ende der Studie beim Übergang von der verblindeten Anwendung von Rivaroxaban zu offen gegebenem Warfarin im Rivaroxaban-Arm zu einer deutlichen Häufung von Schlaganfällen kam. Mögliche Ursachen sind eine Hyperkoagulabilität nach Ende der Therapie mit Rivaroxaban oder eine wegen der kurzen Halbwertszeit von Rivaroxaban inadäquate Antikoagulation in der Übergangsphase zur Therapie mit Warfarin. Das Procedere zum Vorgehen bei der Umstellung schlug der pharmazeutische Unternehmer nach dem Studienende vor, es wurde nicht in einer klinischen Studie getestet (7).
- weil bei einer Halbwertszeit von 5–9 Stunden bei jüngeren bzw. 11–13 Stunden bei älteren Patienten die tägliche Einmaldosis von Rivaroxaban nicht plausibel scheint. Eine zweimal tägliche Gabe könnte mit einer verbesserten Wirksamkeit und Sicherheit einhergehen. Grundsätzlich könnte aber die kurze Halbwertszeit von Rivaroxaban im Zusammenhang mit den vermutlichen „Rebound-Phänomenen“ gerade bei Adhärenz-Problemen eine Bedrohung für die Patienten darstellen (7).
- weil viele Patienten in der täglichen Praxis möglicherweise ein niedrigeres Risiko für Schlaganfälle haben (CHADS₂-Score < 2) (8).

Pharmaprofil: Rivaroxaban (Xarelto®)

Wirkung

- direkter reversibler Inhibitor von Faktor Xa.

Indikation

- 20 mg und 15 mg Hartkapseln: Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter \geq 75 Jahre, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese
- 10 mg, 15 mg und 20 mg Hartkapseln: Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und Lungenembolien (LE) nach akuten TVT bei Erwachsenen.

Dosierung (Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien)

- 1 mal täglich 20 mg
- bei Nierenfunktionsstörungen abhängig von Kreatinin-Clearance:
 - 50–80 ml/min: keine Dosisanpassung notwendig
 - 15–50 ml/min: 1 mal täglich 15 mg
 - < 15 ml/min: Gabe nicht empfohlen.
- Alter per se kein Grund für Dosisreduktion.

Umstellung

- von Rivaroxaban auf Vitamin-K-Antagonisten: Rivaroxaban und Vitamin-K-Antagonist gleichzeitig bis INR \geq 2,0. Einstellung auf Vitamin-K-Antagonist nach INR (siehe Pharmaprofil Phenprocoumon Seite 11 ff.); zuverlässige INR-Bestimmung frühestens 24 Stunden nach letzter Einnahme von Rivaroxaban

- von Vitamin-K-Antagonisten auf Rivaroxaban: Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten beenden; Anwendung von Rivaroxaban sobald $INR \leq 2,0$
- Cave: Bei Umstellung von Vitamin-K-Antagonisten auf Rivaroxaban fälschlicherweise erhöhte INR-Werte nach der Einnahme von Rivaroxaban möglich!

Kontraindikationen

- Blutungen
- Lebererkrankungen mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko (einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B oder C)
- Schwangerschaft und Stillzeit
- nicht empfohlen bei gleichzeitiger Behandlung mit Azolantimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol) oder HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir)
- nicht empfohlen bei Kreatinin-Clearance < 15 ml/min.

Gerinnungstests

- keine routinemäßige Kontrolle von Gerinnungswerten
- falls klinisch notwendig:
 - Anti-Xa-Aktivität mit einer Eichkurve für Rivaroxaban (genaueste Bestimmung) (46)
 - aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)
 - Thromboplastinzeit (TPZ) mittels Neoplastin®
 - kalkulierte INR erhöht, aber nicht empfohlen.

Wechselwirkungen

- Wirkungsverstärkung durch: Azolantimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol) und HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir; Inhibitoren von CYP3A4 als auch von P-Glykoprotein), Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR).

relevante Nebenwirkungen

- Blutungen, Tachykardie, Leberfunktionsstörungen, Einschränkungen der Nierenfunktion.

Chirurgische und invasive interventionelle Eingriffe

- Rivaroxaban absetzen, möglichst mindestens 24–48 Stunden vorher (43;47).

Hinweise für die Praxis

- vor dem Beginn der Behandlung: Nierenfunktion überprüfen!
- Patientenausweis ausstellen
- Patient über fehlendes Antidot aufklären.

Ausblick

Zurzeit befinden sich weitere orale Antikoagulantien in klinischer Erprobung (48). Für Apixaban wurden Ergebnisse aus Phase-III-Studien publiziert, die wir im Folgenden kurz darstellen.

Apixaban (Eliquis®)

Apixaban ist wie Rivaroxaban ein oral anzuwendender Faktor-Xa-Hemmer. Apixaban (Eliquis®) ist bisher ausschließlich zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen zugelassen (49).

Die Halbwertszeit beträgt 12 Stunden. Apixaban wird zu ca. 25 % renal ausgeschieden. Bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min) wird Apixaban nicht empfohlen, ebenso nicht bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zu beachten ist allerdings die im Alter häufig eingeschränkte Nierenfunktion.

Die gerinnungshemmende Wirkung kann wie bei Rivaroxaban durch Messung der Anti-Xa-Aktivität erfasst werden; für ein therapeutisches Monitoring zeigen die Werte aber eine ungenügende Korrelation mit der gerinnungshemmenden Wirkung. Ein Antidot für Apixaban ist bislang nicht bekannt. Bei einer Blutung kann ggf. die Gabe von rekombinantem Faktor VIIa oder Prothrombinkomplex in Erwägung gezogen werden.

Bei Vorhofflimmern wurde Apixaban in einer Studie gegen Acetylsalicylsäure geprüft (50). Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da für die Patienten unter Apixaban ein deutlich geringeres Risiko für einen Schlaganfall oder eine systemische Embolie bestand als unter Acetylsalicylsäure. Die Rate der Todesfälle und Blutungen unterschied sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant.

In einer anderen Studie (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation, ARISTOTLE) wurde Apixaban (5 mg zweimal täglich) gegen Warfarin in adjustierter Dosis bei 18.201 Patienten mit Vorhofflimmern und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor getestet (51). Die Studie wurde doppelblind und randomisiert durchgeführt. Als primärer kombinierter Endpunkt wurde das Auftreten eines ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfalls oder einer anderen Gefäßembolie gewertet. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 1,8 Jahren wurde dieser Endpunkt unter Apixaban signifikant seltener beobachtet als unter Warfarin (1,27 % vs. 1,60 %, $p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit). Das ist auf eine Reduktion der Rate an hämorrhagischen Schlaganfällen zurückzuführen, die Rate an ischämischen Schlaganfällen war nicht verringert.

Ebenfalls unter Apixaban signifikant verringert war die Rate schwerer Blutungen (2,13 % vs. 3,09 %, $p < 0,001$) und die Mortalität (3,52 % vs. 3,94 %, $p = 0,047$). Unter Apixaban traten signifikant weniger intrakranielle Blutungen auf, gastrointestinale Blutungen waren nicht signifikant seltener. Bei den unerwünschten Wirkungen zeigte sich kein Unterschied zwischen Apixaban und Warfarin.

Die Studienergebnisse werden kritisiert

- weil sehr viele Patienten (34 %) mit einem niedrigen Risiko für einen Schlaganfall eingeschlossen wurden (CHADS₂-Score = 1), für die keine zwingende Indikation zur oralen Antikoagulation gesehen wird (52)
- weil die INR-Einstellung in der Warfarin-Gruppe im Median nur 66 % der Zeit im therapeutischen Bereich lag (52). Wie die INR-Einstellung vor allem in Europa und Deutschland war, ist bisher nicht bekannt. Auffällig war zumindest, dass die Patienten in den europäischen Zentren rein numerisch nicht von Apixaban profitierten.

Da Apixaban bei Vorhofflimmern bisher nicht zugelassen ist, liegt eine Fachinformation nur für die Indikation Thromboembolieprophylaxe nach Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen vor (49). Ein Pharmaprofil in der Indikation Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Vorhofflimmern kann deshalb zurzeit (Stand: 15. September 2012) nicht erstellt werden. Die FDA hat im Juni 2012 die Zulassung von Apixaban für Vorhofflimmern erneut verschoben und weitere Daten vom pharmazeutischen Unternehmer für eine abschließende Bewertung angefordert (53).

| | Phenprocoumon (Marcumar®, Falithrom®, Generika) (28;31) | Dabigatran (Pradaxa®) (34) | Rivaroxaban (Xarelto®) (10) | Apixaban (Eliquis®) (49)* |
|--------------------------------------|---|--|--|--|
| Wirkungsweise | Vitamin-K-Antagonist, Hemmung der Bildung aktiver Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX, X) sowie der Proteine C und S | direkter reversibler Thrombinhemmer | direkter reversibler Hemmer von Faktor Xa | direkter reversibler Hemmer von Faktor Xa |
| Dosierung | INR-adjustiert, in der Regel 1,5–4,5 mg/d als Erhaltungsdosis, Aufdosierung: siehe S. 12 | konstant: 150 mg/2 x d, Dosisreduktion (110 mg/2 x d) empfohlen z. B. bei Patienten ≥ 80 Jahre, eingeschränkter Nierenfunktion, NSAR | konstant: 20 mg/1 x d, mit der Mahlzeit, Dosisreduktion (15 mg/1 x d) empfohlen bei mittelschweren und schweren Nierenfunktionsstörungen | zur Schlaganfall- und Embolieprophylaxe nicht zugelassen |
| eingeschränkte Nierenfunktion | relative Kontraindikation | Kreatinin-Clearance: 30–50 ml/min: 110 mg/2 x d; < 30 ml/min: kontraindiziert | Kreatinin-Clearance: 15–49 ml/min: 15 mg/1 x d; < 15 ml/min: Anwendung nicht empfohlen | Kreatinin-Clearance: < 15 ml/min: Anwendung nicht empfohlen; 15–29 ml/min: mit Vorsicht anwenden; ≥ 30 ml/min: keine Dosisanpassung erforderlich |
| eingeschränkte Leberfunktion | relativ kontraindiziert bei Leberparenchymerkrankungen mit erhöhter Blutungsneigung | kontraindiziert bei schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion | kontraindiziert bei Lebererkrankungen mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child-Pugh B oder C | bei schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen, bei leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung mit Vorsicht anwenden (Child-Pugh A oder B) |
| ältere Patienten | bei Patienten > 60 Jahre, insbesondere Frauen, aufgrund herabgesetzter metabolischer Clearance evtl. Dosisreduktion notwendig | Dosisreduktion auf 110 mg/2 x d erwägen bei Patienten 75–80 Jahre, empfohlen bei Patienten ≥ 80 Jahre | keine Dosisanpassung erforderlich | mit Vorsicht anwenden |
| Schwangerschaft und Stillzeit | in der Regel kontraindiziert; in der Stillzeit Warfarin, da dieses nicht in die Muttermilch übertritt (54) | Anwendung nicht empfohlen | kontraindiziert | Anwendung nicht empfohlen |
| Halbwertszeit | ca. 6,5 Tage | 12–14 Stunden (bei Nierenfunktionsstörungen verlängert), regelmäßige Einnahme erforderlich | 7–11 Stunden, regelmäßige Einnahme erforderlich | 12 Stunden, regelmäßige Einnahme erforderlich |
| renale Elimination | ca. 15 % | ca. 85 % | ca. 33 % unverändert, ca. 33 % nach Inaktivierung | ca. 25 % |

| | | | | |
|---|--|--|--|--|
| Wirkungseintritt | nach 2-3 Tagen | nach ca. 2 Stunden | nach ca. 2-4 Stunden | nach ca. 3-4 Stunden |
| Normalisierung der Gerinnung nach Absetzen | nach 7-10 Tagen in Abhängigkeit von der Vitamin-K-Aufnahme und der Leberfunktionsleistung | nach 12 Stunden bis zu mehreren Tagen in Abhängigkeit von der Nierenfunktion | nach 12 Stunden bis zu mehreren Tagen in Abhängigkeit von der Nierenfunktion | nach 12 Stunden bis zu mehreren Tagen in Abhängigkeit von der Nierenfunktion |
| Monitoring | notwendig | in der Regel nicht notwendig | in der Regel nicht notwendig | in der Regel nicht notwendig |
| Umstellung von Vitamin-K-Antagonisten | | Vitamin-K-Antagonisten absetzen, Beginn Dabigatran bei INR $\leq 2,0$ | Vitamin-K-Antagonisten absetzen, Beginn Rivaroxaban bei INR $\leq 2,0$ | |
| Arzneimittelinteraktionen | bedeutsam | weniger bedeutsam | weniger bedeutsam | weniger bedeutsam |
| Antidot | Vitamin K, PPSB | nicht vorhanden | nicht vorhanden | nicht vorhanden |
| Vorgehen bei Blutungen | je nach Schwere der Blutung: Vitamin K oral oder i.v., PPSB | je nach Schwere der Blutung: symptomatische Maßnahmen, evtl. rFVIIa/FEIBA, Hämodialyse | je nach Schwere der Blutung: symptomatische Maßnahmen, PPSB/rFVIIa, nicht dialysierbar | je nach Schwere der Blutung: symptomatische Maßnahmen, Transfusion von r-FVIIa |
| perioperative Umstellung auf Heparin (Bridging) | in der Regel notwendig | in der Regel nicht notwendig | in der Regel nicht notwendig | in der Regel nicht notwendig |
| Präoperative Vorbereitung | 5-6 Tage vor Operation absetzen, Umstellung auf Heparin erwägen | bei elektiven Eingriffen 2-5 Tage vorher absetzen (43), akute Eingriffe möglichst verschieben bis mindestens 12 Stunden nach der letzten Dosis | wenn möglich, mindestens 24-48 Stunden vor Eingriff absetzen (43) | |
| Eingriffe mit niedrigem Blutungsrisiko (z. B. Kataraktoperationen, Koronarangiographie, ambulante zahnärztliche Operationen (55;56)) | orale Antikoagulation kann in einem niedrigen therapeutischen Bereich weitergeführt werden (INR $\leq 2,0$) | evtl. orale Antikoagulation weiterführen | evtl. orale Antikoagulation weiterführen | evtl. orale Antikoagulation weiterführen |
| Nebenwirkungen | Nebenwirkungen bei Langzeitanwendung bekannt | keine Daten zur Langzeitsicherheit | keine Daten zur Langzeitsicherheit | keine Daten zur Langzeitsicherheit |
| Arzneimittelkosten pro Jahr** | Marcumar® 82,57 € Generikum 62,05 € | 1231,22 € | 1192,77 € | |

* Apixaban (Eliquis®) ist bisher nur zur Prophylaxe venöser Thromboembolien bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen zugelassen (Stand: 15. September 2012).
 ** Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates (ohne Import); gesetzliche Pflichtabgabe der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden nicht berücksichtigt. Stand Lauer-Taxe: 01.09.2012. Berechnet für eine Tagesdosis von 3 mg Phenprocoumon, 2 x 150 mg/d bzw. 2 x 110 mg/d Dabigatranetexilat und 1 x 20 mg/d bzw. 1 x 15 mg/d Rivaroxaban. Bei Phenprocoumon sind Kosten für INR-Kontrollen nicht enthalten.

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Erläuterung |
|--|--|
| ACCP | American College of Chest Physicians |
| AkdÄ | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft |
| aPTT | aktivierte partielle Thromboplastinzeit |
| ARISTOTLE | Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation |
| CI | Konfidenzintervall |
| CKD-EPI | Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration |
| CYP2C9 | Cytochrom P450 2C9 |
| CYP3A4 | Cytochrom P450 3A4 |
| CHADS ₂ | Cardiac failure – Hypertension – Age – Diabetes – Stroke |
| CHA ₂ DS ₂ -VACs | Cardiac failure – Hypertension – Age – Diabetes – Stroke – Vascular disease – Age 65–74 years – Sex category |
| DDAVP | 1-Deamino-8-D-Arginin-Vasopressin |
| EMA | European Medicines Agency |
| ESC | European Society of Cardiologists |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FEIBA | Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität |
| HAS-BLED | Hypertension – Abnormal Renal/Liver Function – Stroke – Bleeding History or Predisposition – Labile INR – Elderly – Drugs/Alcohol Concomitantly |
| INR | International Normalized Ratio |
| i.v. | intravenös |
| KG | Körpergewicht |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| KIE | Kallikrein-Inhibitor-Einheit |
| LE | Lungenembolie |
| NSAR | nichtsteroidale Antirheumatika |
| NYHA | New York Heart Association |
| OR | Odds Ratio |
| p. m. | post menstruationem |
| PPSB | Prothrombin – Prokonvertin – Stuart-Prower-Factor – Antihämophiles Globulin B |
| RE-LY | Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy |
| rFVIIa | rekombinanter Faktor VIIa |
| ROCKET AF | Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition compared with Vitamin K Antagonists for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation |
| SNRI | Serotonin-Norepinephrin Reuptake Inhibitor (Serotonin-Norepinephrine-Wiederaufnahmehemmer) |
| SSRI | Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) |

| Abkürzung | Erläuterung |
|-----------|------------------------------------|
| TIA | transitorische ischämische Attacke |
| TFPI | Tissue Factor Pathway Inhibitor |
| TPZ | Thromboplastinzeit |
| TVT | tiefe Venenthrombose |
| UAW | unerwünschte Arzneimittelwirkung |
| VTE | venöse Thromboembolie |
| ZNS | Zentralnervensystem |

Literatur

- 1 Camm AJ, Lip GY, De CR 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. *Eur Heart J* 2012; Epub ahead of print.
- 2 Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI: Meta-analysis: anti-thrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-867.
- 3 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al.: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151.
- 4 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al.: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-891.
- 5 FDA, Department of Health and Human Services: Clinical Review NDA 22-512: Pradaxa® (Dabigatran): <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM247244.pdf>. Reviewer: Beasley N, Thompson A; Review Completion Date: 25. August 2010. Zuletzt geprüft: 15. September 2012.
- 6 Dabigatran for atrial fibrillation: Why we can not rely on RE-LY. *Therapeutics Letter* 2011; Issue 80.
- 7 FDA, Department of Health and Human Services: Clinical Review NDA 202-439: Xarelto® (Rivaroxaban): <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM270796.pdf>. FDA Draft Briefing Document for the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee (CRDAC). Reviewer: Beasley N, Dunmon P, Rose M; Review Completion Date: 10. August 2011. Zuletzt geprüft: 15. September 2012.
- 8 National Institute for Health and Clinical Excellence: Rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with atrial fibrillation. NICE technology appraisal guidance 256; guidance.nice.org.uk/ta256. Issued May 2012.
- 9 Cotton BA, McCarthy JJ, Holcomb JB: Acutely injured patients on dabigatran. *N Engl J Med* 2011; 365: 2039-2040.
- 10 Bayer Pharma AG: Fachinformation "Xarelto® 20 mg Filmtabletten". Stand: Mai 2012.
- 11 Steiner T, Dichgans M, Diener H-C et al.: Handlungsempfehlung zum Notfallmanagement bei Dabigatran assoziierten Akut-Komplikationen. *DIVI* 2012; 3: 10-16.
- 12 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al.: A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-612.
- 13 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG: Mitteilung an die Angehörigen der Heilberufe zur Bedeutung einer Überprüfung der Nierenfunktion von Patienten, die mit Pradaxa® (Dabigatranetexilat) behandelt werden. Rote-Hand-Brief vom 27. Oktober 2011.
- 14 You JJ, Singer DE, Howard PA et al.: Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e531S-e575S.
- 15 Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB et al.: Consensus document: antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. *A North-American perspective. Thromb Haemost* 2011; 106: 572-584.
- 16 Schlitt A: [New aspects on "triple therapy" after coronary stent implantation]. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135: 2033-2036.
- 17 Lip GY, Huber K, Andreotti F et al.: Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary - a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2010; 31: 1311-1318.
- 18 Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al.: Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) * Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-2429.
- 19 Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), Camm AJ, Kirchhof P et al.: Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-2429.
- 20 Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al.: Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-2870.
- 21 Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R et al.: Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263-272.
- 22 Van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL et al.: A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 39-48.
- 23 Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY: Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012; 33: 1500-1510.
- 24 Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY: The value of the CHA₂DS₂-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS₂ score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012; 107: 1172-1179.
- 25 Mason PK, Lake DE, DiMarco JP et al.: Impact of the CHA₂DS₂-VASc score on anticoagulation recommendations for atrial fibrillation. *Am J Med* 2012; 125: 603-606.
- 26 Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY: Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation* 2012; 125: 2298-2307.
- 27 Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R et al.: A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093-1100.
- 28 Ratiopharm GmbH: Fachinformation "Phenpro-ration-pharm® 3 mg". Stand: April 2010.
- 29 Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA: Fachinformation "Coumadin® 5 mg". Stand: August 2008.
- 30 Heneghan C, Ward A, Perera R et al.: Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2012; 379: 322-334.
- 31 Seidel H, Watzka M, Oldenburg J: Vitamin-K-Antagonisten und Vitamin K. In: Pötsch B, Madlener K (Hrsg.): Hämostaseologie: Grundlagen, Diagnostik und Therapie. 2. Aufl., Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2010; 789-794.
- 32 Schaefer C, Spielmann H, Vetter K, Weber-Schöndorfer C (Hrsg.): Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit. 8. Aufl.; München, Jena: Urban & Fischer Verlag, 2012.

- 33 Bloomfield HE, Krause A, Greer N et al.: Meta-analysis: effect of patient self-testing and self-management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes. *Ann Intern Med* 2011; 154: 472-482.
- 34 Boehringer Ingelheim International GmbH: Fachinformation "Pradaxa® 150 mg Hartkapseln". Stand: Mai 2012.
- 35 Baruch L, Sherman O: Potential inaccuracy of point-of-care INR in dabigatran-treated patients. *Ann Pharmacother* 2011; 45: e40.
- 36 DeRemer CE, Gujral JS, Thornton JW, Sorrentino RA: Dabigatran falsely elevates point of care international normalized ratio results. *Am J Med* 2011; 124: e5-e6.
- 37 EMA: Pradaxa® (Dabigatran etexilate): European Public Assessment Report: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000829/WCS00110875.pdf. Doc.Ref.No.: EMA/CHMP/203468/2011; London, 9. Juni 2011. Zuletzt geprüft: 15. September 2012.
- 38 Uchino K, Hernandez AV: Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172: 397-402.
- 39 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* 2010; 376: 975-983.
- 40 Skanes AC, Healey JS, Cairns JA et al.: Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol* 2012; 28: 125-136.
- 41 Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al.: 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: e101-e198.
- 42 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Gerinnungshemmer Pradaxa: Kausalzusammenhang mit deutschen Todesfällen kann als sicher angenommen werden – Sicherheitsmaßnahmen bereits in der Umsetzung. BfArM-Pressemitteilung vom 16. November 2011.
- 43 Spyropoulos AC, Douketis JD: How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood* 2012.
- 44 Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI: Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 1-22.
- 45 EMA: Xarelto® (Rivaroxaban): European Public Assessment Report: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000944/WCS00120735.pdf. Doc.Ref.No.: EMA/42547/2012; London, 22. September 2011. Zuletzt geprüft: 15. September 2012.
- 46 Samama MM, Contant G, Spiro TE et al.: Evaluation of the anti-factor Xa chromogenic assay for the measurement of rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls. *Thromb Haemost* 2012; 107: 379-387.
- 47 Bayer Vital GmbH: Sicherheitshinweise zur Anwendung von Xarelto® (Rivaroxaban) für den behandelnden Arzt: <http://www.antithrombose.de/service/patienten-informationen/downloads> (Login erforderlich). Zuletzt geprüft: 15. September 2012.
- 48 Niespialowska-Steuden MM, Markides V, Gorog DA: Novel antithrombotic agents for atrial fibrillation. *Pharmacol Ther* 2012; 134: 345-354.
- 49 Bristol-Myers Squibb, Pfizer EEIG: Fachinformation "Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten". Stand: Mai 2011.
- 50 Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al.: Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806-817.
- 51 Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al.: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992.
- 52 Rivaroxaban und Apixaban - zwei weitere orale Antikoagulantien bei Vorhofflimmern. *Arzneimittelbrief* 2012; 45: 73-75.
- 53 Nainggolan L: No US approval yet for apixaban for stroke prevention in AF: <http://www.theheart.org/article/1419255.do>. The Heart.Org, Artikel vom 25. Juni 2012. Zuletzt geprüft: 15. September 2012.
- 54 Clark SL, Porter TF, West FG: Coumarin derivatives and breast-feeding. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 938-940.
- 55 Oral and Dental Expert Group: Dental management of patients with medical conditions: <http://www.tg.org.au> (Login erforderlich). Therapeutic guidelines: oral and dental. Version 2. Melbourne: Therapeutic Guidelines Limited; 2012. Zuletzt geprüft: 15. September 2012.
- 56 Merriman E, Tran H: Antiplatelet drugs, anticoagulants and elective surgery. *Australian Prescriber* 2011; 34: 139-143.

Anhang

Meldung von Nebenwirkungen

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Auf der Internetseite der AkdÄ (www.akdae.de) finden Sie dafür einen Berichtsbogen, der auch regelmäßig im Deutschen Ärzteblatt abgedruckt wird. Es besteht darüber hinaus die Möglichkeit, einen UAW-Verdachtsfall online zu melden.

Hinweis

Die Medizin und das Gesundheitswesen unterliegen einem fortwährenden Entwicklungsprozess, so dass alle Angaben immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung entsprechen können. Die im Leitfaden enthaltenen Dosierungsangaben sind Empfehlungen. Sie müssen dem einzelnen Patienten und seinem Zustand angepasst werden. Die angegebenen Dosierungen wurden sorgfältig überprüft. Trotz sorgfältiger Manuskript-erstellung und Korrektur des Satzes können Fehler nicht ausgeschlossen werden. Da wir für die Richtigkeit dieser Angaben keine Gewähr übernehmen, bitten wir Sie dringend, die Dosierungsempfehlungen des pharmazeutischen Unternehmens zu beachten. Der Benutzer bleibt selbstverantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung. Autoren und Herausgeber übernehmen keine Verantwortung und keine daraus folgende Haftung für Personen-, Sach- oder Vermögensschäden, die auf irgendeine Art aus der Benutzung der in dem vorliegenden Leitfaden enthaltenen Informationen oder Teilen daraus entstehen.

Verzeichnis der Mitarbeiter/Autoren

Herausgeber

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Vorsitzender: Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig (keine Interessenkonflikte)

Arbeitsgruppe

| Name | Ort | Fachrichtung | Interessenkonflikte |
|---|------------------|--|---|
| Dr. med. Gisela Schott, MPH (Projektleitung und -koordination) | Berlin | Innere Medizin | keine |
| unter Mitwirkung von: | | | |
| Prof. Dr. med. Ursula Gundert-Remy | Berlin | Innere Medizin, Klinische Pharmakologie | keine |
| Prof. Dr. med. Hans Joachim Gilfrich | Mainz | Innere Medizin, Kardiologie | keine |
| Prof. Dr. med. Bernd Pötzsch | Bonn | Transfusionsmedizin und Hämostaseologie | keine |
| Prof. Dr. med. Ulrich T. Seyfert | Homburg/ Saar | Innere Medizin und Transfusionsmedizin | Honorar für einen Vortrag von der Firma Sanofi Aventis |
| Dr. med. Hans Wille | Bremen | Innere Medizin, Klinische Pharmakologie | keine |

Impressum

Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
vertreten durch den Vorstand

Grafik & Layout, Satz, redaktionelle Bearbeitung

Dipl.-Biol. Henry Pachl

Anschrift der Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin
Telefon: 030 400456-500
Telefax: 030 400456-555
E-Mail: sekretariat@akdae.de
www.akdae.de

© Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Berlin 2012

Gerinnungskaskade (Schema)

Vereinfachter Ablauf der plasmatischen Blutgerinnung (Hämostase) mit Darstellung der Wirkungsweise der neuen oralen Antikoagulantien Dabigatran (direkter reversibler Thrombinhemmer) und Rivaroxaban (direkter reversibler Hemmer von Faktor Xa). Zum Vergleich: Vitamin-K-Antagonisten (Cumarine) hemmen die Vitamin-K-abhängige γ -Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X sowie der gerinnungshemmenden Proteine C und S (modifiziert nach Gerinnungskaskade (Schema): Bildautor Joe D; <http://pictures.doccheck.com/de/photos/2/15958/>, zuletzt geprüft: 15. September 2012).



