

Neue orale Antikoagulanzen 2012: Hilfe bei der praktischen Anwendung (1)

L. Roulet, V. Amos Aegerter, M. Stalder, V. Frossard, P.-Y. Lovey, Zentralinstitut (ZIWS), Sitten

Es befinden sich neue orale Antikoagulanzen (NOA) in der Entwicklung und drei davon sind inzwischen in der Schweiz für die gängigen Indikationen zugelassen. Diese Medikamente werden nach ihrer Wirkungsweise in zwei Klassen unterteilt: **Direkte Faktor Xa-Inhibitoren** (u. a. Rivaroxaban-Xarelto®, Apixaban-Eliquis®) und **direkte Thrombin/Faktor-IIa-Inhibitoren** (u. a. Dabigatran-Pradaxa®).

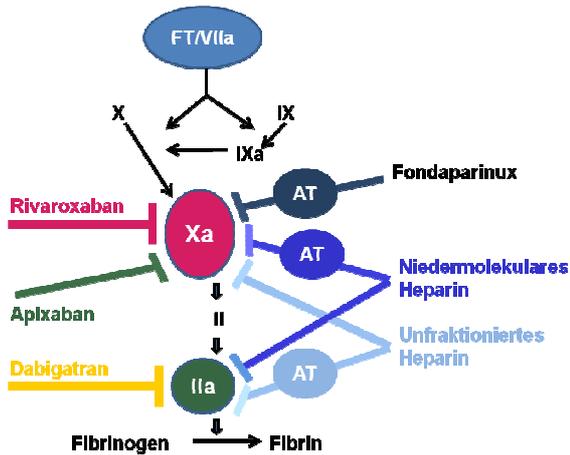


Abbildung 1: Vereinfachte Gerinnungskaskade und Wirkort der verschiedenen Klassen von Antikoagulanzen

Die wichtigsten Vorteile gegenüber den Vitamin-K-Antagonisten (VKA) sind:

- ihre Spezifität und ihre Wirkung an einem einzigen Zielort: Faktor Xa oder Faktor IIa
- ein rascher Wirkungseintritt,
- eine hohe therapeutische Breite,
- das Fehlen einer bekannten Interaktion mit Nahrungsmitteln,
- Keine Überwachung in Form der üblichen Hämostase-Tests. [1]

Allerdings bleiben die VKA in einer Vielzahl von Situationen die beste Wahl: Vorhofflimmern mit guter Kontrolle und INR-Werten, schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 ml/min), mechanische Herzklappe (nicht untersucht), Koagulopathie, frühere hämorrhagische Ereignisse, insbesondere gastrointestinale Blutungen, gastrointestinale Erkrankungen (Angiodysplasie, Divertikulose, entzündliche Erkrankungen), Überwachung der Compliance anhand des INR. [2]

Anwendungsgebiete und Dosierung

Die neuen oralen Antikoagulanzen (NOA) sind in der Schweiz für folgende Indikationen zugelassen: [3]

- Prävention des zerebrovaskulären Insults und systemischer Embolien bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern
- Venenthromboseprophylaxe nach grösseren orthopädisch-chirurgischen Eingriff
- Behandlung thromboembolischer venöser Erkrankungen
- Sekundärprävention thromboembolischer venöser Erkrankungen

In Tabelle 1 sind die Bedingungen der Registrierung der NOA in der Schweiz und die entsprechenden Dosierungen angegeben. Besondere Aufmerksamkeit ist bei der Einleitung und Durchführung der Behandlung auf eine Niereninsuffizienz zu richten.

Literatur

- [1] Boehlen F et de Moerloose P. Nouveaux anticoagulants: bien les connaître pour bien les prescrire. Rev Med Suisse 2012;8:96-98
- [2] Schulman S and Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. Blood 2012; 119(13):3016-3023
- [3] Arzneimittelkompendium der Schweiz, Online-Version (2012)
- [4] Guide Prescrire des interactions médicamenteuses (édition 2012)

	Rivaroxaban Xarelto®	Dabigatran Pradaxa®	Apixaban Eliquis®
Prävention von ZVI und SE bei Patienten mit nicht valvulärem AF	20 mg/d CrCl 30-50: 15 mg/d CrCl 15-30: 15 mg/d + erhöhte Überwachung CrCl <15: kontraindiziert	150 mg 2x/d Erhöhtes Blutungsrisiko, Alter ≥ 80 Jahre, CrCl 30-50: 110 mg 2x/d CrCl <30: Kontraindiziert	-
Thromboseprophylaxe bei grösseren orthopädisch-chirurgischen Eingriffen	10 mg 1x/d während 2 Wochen (Knieoperationen) bis 5 Wochen (Hüftoperationen) CrCl 15-30: erhöhte Überwachung CrCl <15: Kontraindiziert	-	2,5 mg 2x/d 10-14 Tage (Knieoperationen) bis 32-38 Tage (Hüftoperationen) CrCl <15: kontraindiziert
Behandlung der TVT Prävention eines Rezidivs einer TVT oder LE	15 mg 2x/d 3 Wochen, dann 20 mg 1x/d 3 bis 6 Monate CrCl 15-30: erhöhte Überwachung CrCl <15: Kontraindiziert	-	-
Anpassung an die Leberfunktion	Xarelto®, Pradaxa® und Eliquis® sind kontraindiziert bei allen Patienten mit Lebererkrankungen mit einer Gerinnungsstörung (Erhöhung des Risikos für Blutungen)		
TVT: tiefe Venenthrombose; LE: Lungenembolie; ZVI: zerebrovaskulärer Insult; SE: systemische Embolie; AF: Vorhofflimmern; CrCl: Kreatinin-Clearance (mL/Min).			

Tabelle 1: Angabe der in der Schweiz zugelassenen NOA und Dosierung

Anwendungssicherheit

Die Tabelle 2 zeigt die häufigsten Nebenwirkungen und Interaktionen mit den NOA: [3,4]

	Dabigatran Pradaxa®	Rivaroxaban Xarelto®	Apixaban Eliquis®
Nebenwirkungsprofil	Blutungen, Erhöhung der Leberenzyme Hautausschlag Pruritus		
Nebenwirkungsprofil	Erhöhung des Blutungsrisikos bei Kombination mit anderen Behandlungen mit Auswirkung auf die Hämostase oder die Gerinnung (AVK, Heparin und Derivate, Thrombozytenaggregationshemmer, Thrombolytika, NSARs und Salicylate, etc.)		
Pharmakokinetische Interaktionen über Isoenzyme des Cytochroms P450 (CYP450)	Substrate des Isoenzym 3A4 des CYP450, weswegen sich das Risiko für Blutungen im Falle einer Kombination mit einem Inhibitor dieses CYP erhöht (insbesondere: Kalziumantagonisten, Amiodaron, Ticagrelor, Makrolide, Azol-Antimykotika, Antiretrovirale Arzneimittel, Cimetidin)		
Pharmakokinetische Interaktionen über das Glykoprotein P (Pgp)	Pgp-Substrate, daher erhöhtes Risiko für Blutungen im Falle von Kombinationen mit diesem Transportprotein (insbesondere: Chinidin, Kalziuminhibitoren, Amiodaron, Atorvastatin, Ticagrelor, Makrolide, Azol-Antimykotika, HIV-Proteaseinhibitoren, Ciclosporin)		

Tabelle 2: Unerwünschte Wirkungen und Interaktionen der NOA

Kontaktpersonen

Lucien Roulet
Dr. med. Pierre-Yves Lovey

lucien.roulet@hopitalvs.ch
pyves.lovey@hopitalvs.ch