

Neue orale Antikoagulanzen 2012: Hilfe bei der praktischen Anwendung (2)

P.-Y. Lovey, M. Stalder, R. Zenhäusern, L. Roulet, Zentralinstitut (ZIWS), Sitten

Mit der Anwendung von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) sind die Ärzte vertraut. Dagegen sind die neuen oralen Antikoagulanzen (NOA) Rivaroxaban (Xarelto®) und Dabigatran (Pradaxa®) relativ unbekannt und die Erfahrungen, die als Orientierungsgrundlage für die praktische Anwendung dienen könnten, beschränkt, insbesondere beim Einsatz in interventionellen Verfahren oder bei Blutungskomplikationen. Das Management basiert derzeit auf der Ansicht von Experten. [1,2]. In diesem Dokument werden einige praktische Aspekte aufgegriffen.

Gleichzeitige Verwendung von Thrombozytenaggregationshemmern

Studien mit NOA bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, die doppelt Aggregationshemmer mit Aspirin und Clopidogrel erhielten, zeigten im Allgemeinen eine dosisabhängige Erhöhung des Risikos schwerer Blutungen und aller Arten von Blutungen, wobei ein klinischer Nutzen möglich ist.

Umstellung von VKA auf Rivaroxaban/Dabigatran

Es wird empfohlen, mit den NOA zu beginnen, wenn die VKA-Behandlung unterbrochen wurde und die INR auf unter 2,3 gesunken ist. Die INR darf bei Umstellungen nicht verwendet werden, da NOA die Basis-INR potenziell erhöhen können.

Umstellung von Rivaroxaban/Dabigatran auf VKA

Zu berücksichtigen ist die Verzögerung der Wirkung der VKA um etwa 5 Tage, die Halbwertszeit der NOA (5 bis 13 Stunden für Rivaroxaban und 14 bis 17 Stunden für Dabigatran) sowie die Nierenfunktion.

Berechnete Kreatinin-Clearance, mL/min	Rivaroxaban*	Dabigatran*
>50	Tag -4	Tag -3
31-50	Tag -3	Tag -2
15-30	Tag -2	Tag -1

*Tag des Beginns der VKA-Einnahme VKA. Absetzen von Rivaroxaban/Dabigatran am Tag 0

Perioperative Vorgehensweise

Die Vorgehensweise hängt von der Halbwertszeit der NOA und der Schnelligkeit des Wirkeintritts ab (2 Stunden bei optimaler intestinaler Resorption).

Präoperative Vorgehensweise

Berechnete Kreatinin-Clearance, mL/min	Halbwertszeit, Std.	Letzte Gabe vor der Operation oder dem invasiven Verfahren	
		Normales Blutungsrisiko	Erhöhtes Blutungsrisiko
Rivaroxaban			
> 30	12 (11-13)	24 Std.	2 Tage
< 30	unbekannt	2 Tage	4 Tage
Dabigatran			
> 50	14 (11-34)	24 Std.	2 Tage
> 30- ≤ 50	18 (13-23)	2 Tage	4 Tage
≤ 30	27 (22-35)	4 Tage	6 Tage

Postoperative Vorgehensweise

Der Zeitpunkt der Wiederaufnahme der NOA hängt im Wesentlichen vom postoperativen Blutungsrisiko ab. Bei grösseren Operationen im Bauchraum oder urologischen Operationen mit unvollständiger Hämostase sollte die Wiederaufnahme so lange hinausgeschoben werden, bis die Dränagen entfernt wurden, oder bis es keine Hinweise mehr auf aktive Blutungen gibt. Bei Verfahren, bei denen eine gute Hämostase gewährleistet ist, können die NOAC frühestens 4-6 Stunden nach der Operation wieder eingenommen werden. Als Anfangsdosis wird die Hälfte der Dosis (10 mg für Rivaroxaban und 75 mg für Dabigatran) vorgeschlagen. Bei Patienten mit Darmlähmung ist übergangsweise eine parenterale Antikoagulation angezeigt.

Auswirkungen auf die üblichen Hämostasetests

Die Werte der Gerinnungsparameter sind verändert, ohne direkten Bezug zur gerinnungshemmenden Wirkung: Verringerung des **Quick-Wertes** und Verlängerung der **aPTT**, wobei die Werte mit der Empfindlichkeit der verwendeten Reagenzien und der Zeit, die seit der Einnahme des NOAC vergangen ist, variieren können. Der Wert der meisten **Gerinnungsfaktoren** nimmt ab. Die Bestimmungen von **Fibrinogen** und der **Thrombinzeit** sind unter Rivaroxaban nicht verändert, unter Dabigatran sind sie es jedoch. Diese

Veränderungen können eine Beurteilung der Hämostase verhindern, die bestimmte klinische Situationen erfordern

NOA verringern die Plasmaspiegel von **D-Dimeren**, interferieren jedoch nicht mit Messungen mittels ELISA oder immunturbidimetrischen Methoden (Latex-Tests).

Die **Tests zur Untersuchung auf Thrombophilie** (Protein C und S, Antithrombin, Resistenz gegen aktiviertes Protein C und Lupusantikoagulanzen) können je nach verwendeter Methode verfälscht sein.

Auch wenn der Quick-Wert und aPTT keine genauen Informationen über die gerinnungshemmende Wirkung der NOA liefern, können sie als Indikatoren für ihr Vorhandensein nützlich sein. So deuten für Rivaroxaban ein Quick-Wert im Normbereich und für Dabigatran ein aPTT im Normbereich darauf hin, dass die Hämostase durch deren Präsenz nicht beeinträchtigt ist. Dennoch kann das Risiko für epidurale Blutungen im Rahmen einer Spinalanästhesie durch diese Tests nicht bestimmt werden, da deren Vorhersagewert klinisch nicht nachgewiesen wurde.

Gerinnungshemmende Wirkung (Hemmung von Xa/IIa)

Tests, die sich aus der gerinnungshemmenden Wirkung von Faktor Xa (Rivaroxaban) oder der Thrombinzeit (Dabigatran) herleiten, können spezifisch die Plasmakonzentrationen von NOA mit kalibrierten Plasmen messen. Sie dürfen nicht für eine Dosisanpassung herangezogen werden und sind auf bestimmte Situationen beschränkt: akute Blutungen, wenn Quick und/oder PTT gestört sind, vor mittelgrossen chirurgischen Eingriffen zum Nachweis des NOA und um die Möglichkeit zu schaffen, sich auf eine eventuelle Blutungskomplikation vorzubereiten, oder bei Verdacht auf Intoxikation.

Strategie für den Fall von Blutungen oder Notfalloperationen - Fehlen eines Antidots

Die Behandlung hängt vom Ausmass des Blutungsrisikos ab. Da kein Antidot bekannt ist, sind die Möglichkeiten, die Gerinnung zu korrigieren, beschränkt:

Kleinere Blutungen (Nasenbluten, Menorrhagien, Ecchymosen)	<ul style="list-style-type: none"> Absetzen des NOAC Gegebenenfalls Massnahme zum Stillen der Blutung Wiederaufnahme des NOAC in geringer Dosis über einen kurzen Zeitraum
Mittelschwere Blutung (Blutung im Verdauungstrakt)	<ul style="list-style-type: none"> Absetzen des NOAC Klinische Überwachung Massnahme zur Identifikation und Behandlung der Blutungsquelle Längeres Aussetzen der NOAC in Betracht ziehen, eventuell mit prophylaktischer parenteraler Antikoagulation bei Patienten mit hohem Thromboserisiko
Schwere Blutungen	<ul style="list-style-type: none"> Absetzen des NOAC Aggressive klinische Überwachung Transfusion von Blutprodukten Aggressive Massnahmen (Endoskopie, Radiologie, Chirurgie) zum Auffinden und Behandeln der Blutungsquelle Reanimationstherapien

selbst bei Präparaten auf der Basis von Gerinnungsfaktoren. Im Gegensatz zu Dabigatran ist Rivaroxaban nicht dialysierbar:

Rivaroxaban	<ul style="list-style-type: none"> Kein Antidot Prothrombinkomplex-Konzentrate (z. B. Beriplex® 50 IE/kg) oder eventuell Faktor VIIa (Novoseven®) Nicht dialysierbar (95 % Bindung an Plasmaproteine)
Dabigatran	<ul style="list-style-type: none"> Kein Antidot Keine Wirksamkeit von frisch gefrorenem Plasma, Prothrombinkomplex-Konzentrat (z. B. Beriplex®) und Faktor VIIa (Novoseven®) Akute Hämodialyse (nur 35 % von Dabigatran ist an Plasmaproteine gebunden)

Literatur

- 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.
- Spahn DR, Ravussin P et al. Traitement par le Rivaroxaban. Recommendation du groupe d'experts « Rivaroxaban and anesthesiology ». Version online 2012 : www.sgar-ssar.ch

Kontaktpersonen

Lucien Roulet
Dr. med. Pierre-Yves Lovey

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