

Wann und bei wem?

Neue direkte Antikoagulantien (DOAK)

Lange beruhte das Konzept der Antikoagulation mit den Vitamin K-Antagonisten (VKA) auf der Hemmung bzw. Unterdrückung von multiplen Komponenten der Gerinnungskaskade. Die Entwicklung der niedermolekularen Heparine hat gezeigt, dass die gezielte, isolierte Hemmung eines einzelnen Gerinnungsfaktors (z.B. Faktor Xa mit Fondaparinux) sehr effizient und sicher gegen Thrombosen wirkte. In der Folge wurden einige Produkte entwickelt, welche per oral eingenommen werden können und eine direkte Wirkung gegen einzelne Gerinnungsfaktoren aufweisen, initial als „neue“ und sukzessiv als „direkte“ orale Antikoagulantien bekannt (DOAK).

Pendant longtemps le concept de l'anticoagulation avec les antivitamines K était basé sur l'inhibition ou la suppression de plusieurs facteurs de la cascade de coagulation. Le développement des héparines de bas poids moléculaire a montré que l'inhibition ciblée isolée d'un seul facteur de coagulation (par exemple, le facteur Xa avec fondaparinux) a un effet très efficace contre la thrombose et sécuritaire en termes de risque hémorragique. En conséquence, certains produits ont été développés, qui peuvent être pris par voie orale et qui ont une action directe contre des facteurs de coagulation individuels, d'abord connus comme «nouveaux» et successivement comme anticoagulants oraux «directes» (AOD).

Die DOAK richten sich entweder gegen den aktivierten Faktor X (FXa) oder gegen das Thrombin (FIIa). Grosse internationale, multizentrische, randomisierte Studien haben die Effizienz und die Sicherheit dieser Produkte als Antikoagulantien bewiesen. Mittlerweile sind einige seit Beginn der ersten Studien fast 10 Jahre in Anwendung.

In der Schweiz sind vier DOAK zugelassen, je nach Fall für die Indikationen Therapie oder Prophylaxe der Venenthrombose und oder Lungenembolie, Prophylaxe gegen Stroke oder systemische Embolie bei Vorhofflimmern, sowie postoperative Thromboseprophylaxe bei grossen orthopädischen Eingriffen (Tabelle 1).

Die DOAK als Paradigmawechsel

Die grossen Zulassungsstudien mit den DOAK haben uns wesentliche Erkenntnisse bzw. Vereinfachungen der antithrombotischen Therapie erbracht, welche bisher mit den VKA oder den Heparinen als unabdingbare Konditionen galten:

a) Redundanz der präoperativen Thromboseprophylaxe

Klassischerweise beginnt die perioperative Thromboseprophylaxe am Abend vor der Operation mit



Prof. Dr. med.
Dimitrios A. Tsakiris
Basel

der ersten Gabe des niedermolekularen Heparins (NMH). Der Einsatz der DOAK für diese Indikation im Vergleich zum NMH hat klar gezeigt, dass die erste Gabe der Prophylaxe je nach Produkt 8-12 Std. nach Ende der Operation erfolgen soll. Effizienz und Sicherheit bleiben hier zu Gunsten der DOAK.

b) Fixe Dosis unabhängig von Alter, Gewicht, Geschlecht

Dosisfindungsstudien im Vorfeld der Zulassungsstudien haben eine günstige, stabile Pharmakokinetik gezeigt, welche eine einheitliche Dosierung ohne Einfluss des Alters, Gewichts, Geschlechts aufgewiesen haben. Jedoch wichtige Parameter, welche die Pharmakokinetik der DOAK stark beeinflussen, sind die Nierenfunktion und die Interaktionen mit bestimmten Begleitmedikamenten.

c) Kein Bedarf für Monitoring der Therapie im Labor

Im Gegensatz zu den VKA erlauben die stabile und reproduzierbare Pharmakokinetik der DOAK, die fehlende Akkumulationsgefahr bei stabilen klinischen Bedingungen und die Unabhängigkeit von externen Einflüssen eine fixe Dosierung ohne die Notwendigkeit einer labortechnischen Überwachung. Dies stellt eine Vereinfachung der Therapie dar, vorausgesetzt dass die gut berechenbaren Risiken, wie z.B. die Niereninsuffizienz oder die Interaktion mit bestimmten Medikamentengruppen, korrekt berücksichtigt werden. Ausnahmsweise, ist es trotzdem möglich, mittels spezifischer Methoden, die Intensität der Antikoagulation der DOAK im Fachlabor zu messen und bei Bedarf eine Steuerung der Dosierung zu unternehmen.

TAB. 1 Die neuen direkten Antikoagulantien (DOAK) und ihre Eigenschaften

	Apixaban (Eliquis®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Dabigatran (Pradaxa®)	Edoxaban (Lixiana®)	Betrixaban –
Wirkung	Anti-FXa	Anti-FXa	Anti-FIIa	Anti-FXa	Anti-FXa
Cmax	3–4 h	2–3 h	2 h	2 h	3 h
T _{1/2}	8–15 h	7–11 h	8–15 h	10 h	20 h
Elimination	27% Niere 73% Leber	33% Niere aktiv 33% Leber 33% Niere inaktiviert	80% Niere 20% Leber	35% Niere 65% Leber	5% Niere 95% Leber
Dosierung	2x/d	1x/d	1x/d, 2x/d	1x/d	1x/d
Monitoring	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Interaktion	CYP3A4, P-gp	CYP3A4, P-gp	P-gp	CYP3A4	CYP3A4
Antidot	Andexanet alfa	Andexanet alfa	Idarucizumab	Andexanet alfa	Andexanet alfa

DOAK – wann?

Geprüfte Indikationen für welche die DOAK international und in der Schweiz zugelassen wurden, sind: a) die postoperative Thromboseprophylaxe bei grossen orthopädischen Operationen, wie Knie- oder Hüftprothese, b) die Therapie nach akuter tiefer Venenthrombose und/oder Lungenembolie, sowie die chronische Prophylaxe gegen rezidivierende Venenthrombose oder Lungenembolie, und c) die Prophylaxe gegen Schlaganfall und/oder systemische Embolie bei Erwachsenen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern. Nicht alle Indikationen werden von allen Produkten abgedeckt. Diese Produkte können je nach Indikation direkt als Einzeltherapie eingesetzt werden. Die Effizienz dieser Behandlung wurde in den Zulassungsstudien gut bewiesen. Allerdings verlangen einige Produkte bei der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie eine Vortherapie mit Heparinen für 5 Tage.

Take-Home Message

- ◆ Die direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) als Paradigmawechsel der Antikoagulation haben Vorteile mit sich gebracht: a) Redundanz der präoperativen Thromboseprophylaxe, b) fixe Dosis unabhängig von Alter, Gewicht, Geschlecht, und c) kein Bedarf für Monitoring der Therapie im Labor
- ◆ Jeder Patient mit einer Diagnose aus der Liste der Zulassungsdiagnosen der DOAK kann mit diesen Produkten behandelt werden. Sie bieten äquivalente oder bessere Effizienz und bessere Sicherheit im Vergleich zu den VKA an. Berechenbare Kontraindikationen sowie das Interaktionsrisiko mit bestimmten Begleitmedikamenten sollen immer berücksichtigt werden
- ◆ In vielen Aspekten wurde der Umgang mit der Antikoagulation einfacher. Eine gute Adhärenz kann, theoretisch, besser erreicht werden. Im Falle von Operationen oder invasiven diagnostischen Verfahren, ist das Bridging einfacher geworden. Es braucht kein Labormonitoring der Therapie. Chronisch behandelte Patienten sollen ein- bis zweimal pro Jahr auf die Stabilität der Therapie und die Kontinuität des klinischen Zustandes nachkontrolliert werden
- ◆ Spezifische Antidote für alle Produkte befinden sich entweder kurz vor der Zulassung oder in Prüfung in Phase III-Studien

Messages à retenir

- ◆ Les anticoagulants oraux directs en tant que changement de paradigme de l'anticoagulation ont apporté des avantages: a) la redondance de la thromboprophylaxie préopératoire, b) dose fixe indépendante de l'âge, le poids, le sexe et c) il n'y a aucune nécessité d'une surveillance de la thérapie dans le laboratoire
- ◆ Chaque patient avec un diagnostic de la liste des diagnostics approuvés des anticoagulants oraux directs peut être traité avec ces produits. Ils offrent une efficacité équivalente ou supérieure et une meilleure sécurité par rapport aux antagonistes de la vitamine K. Les contre-indications prévisibles et le risque d'interactions avec certains médicaments concomitants devraient toujours être pris en compte
- ◆ Dans de nombreux aspects la gestion de l'anticoagulation est devenue plus facile. Une bonne adhérence peut, théoriquement, être mieux réalisée. Dans le cas d'opérations ou de procédures diagnostiques invasives le bridging est devenu plus simple. Il n'y a pas besoin d'une surveillance du laboratoire de la thérapie. Les patients chroniquement traités devraient être contrôlés une ou deux fois par an sur la stabilité du traitement et la continuité de l'état clinique
- ◆ Des antidotes spécifiques pour tous les produits sont en voie de l'approbation ou dans des essais cliniques de phase III

DOAK – bei wem?

Jeder Patient mit einer Diagnose aus der Liste der Zulassungsdiagnosen der DOAK kann mit diesen Produkten behandelt werden. Je nach Produkt erfordert die Therapie die einmalige oder zweimalige Gabe pro Tag. Kontraindikationen wie die Niereninsuffizienz, die Leberinsuffizienz, erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen, sowie das Interaktionsrisiko mit anderen Medikamenten, welche über die Enzymsysteme CYP3A4 oder p-Glykoprotein metabolisiert werden, sollen immer bei der Auswahl berücksichtigt werden. Hier sollen neben der Effizienz auch die Vorteile der Sicherheit der DOAK in Betracht gezogen werden. Alle DOAK haben im Vergleich zu den VKA ein signifikant tieferes Risiko für Hirnblutungen gezeigt.

Ob bestehende chronische Therapien mit VKA systematisch auf DOAK umgestellt werden sollen, bleibt noch offen. Hier soll der Wunsch und die Einstellung des Patienten gegenüber der Therapie, sowie die Einschätzung des behandelnden Arztes bezüglich Adhärenz, psychologische Sicherheit, Bedarf nach regelmässigen Verlaufskontrollen des Patienten, beim Entscheid berücksichtigt werden.

DOAK – Praktische Aspekte

Die Einführung der DOAK hat die Behandlung und Prophylaxe der Thromboembolie revolutioniert. Patienten mit dem Thrombose-Profil der Zulassungsstudien haben jetzt eine effiziente und gleichzeitig sicherere Therapie zur Verfügung. In vielen Aspekten wurde der Umgang mit der Antikoagulation einfacher. Eine gute Adhärenz kann, theoretisch, einfacher erreicht werden. Im Falle von Operationen oder invasiven diagnostischen Verfahren, ist das Bridging einfacher geworden, es reicht wenn die letzte Tablette 24–48h vor der Intervention genommen wird, keine Umstellung auf NMH ist erforderlich. Jedoch, wird von allen Herstellern empfohlen dass die chronisch behandelten Patienten ein- bis zweimal pro Jahr vom Hausarzt auf die Stabilität der Therapie und des klinischen Zustandes nachkontrolliert werden.

Die Sicherheit bei der Anwendung wird zusätzlich durch die Entwicklung von direkten Antidoten gestärkt, allerdings sind diese formal noch nicht auf dem Markt erhältlich. Idarucizumab, ein direktes Antidot für Dabigatran wurde im März 2015 für die EU-Zulassung eingereicht und andexanet alfa, ein Antagonist für alle FXa-Hemmer wird aktuell in Phase III-Studien geprüft. Beide sind sehr effizient und wirken sofort als intravenöse Injektionen.

Noch unbeantwortet bleibt die Frage der Therapie der Thrombosen bei Patienten ausserhalb des Zulassungsprofils, solche Fälle kommen immer wieder vor. Die Effizienz der DOAK in diesem Bereich ist nur bedingt einschätzbar, formal sollen sie nicht eingesetzt werden. Im Sinne der individuellen Medizin können die DOAK, jedoch, unter Expertise und je nach Fall als Möglichkeit mitberücksichtigt werden. Grosse Postmarketing-Studien, welche zunehmend aktuell analysiert und publiziert werden, können hier möglicherweise konkrete Antworten liefern.

Prof. Dr. med. Dimitrios A. Tsakiris

Diagnostische Hämatologie
 Universitätsspital Basel, Petersgraben 4, 4031 Basel
 Dimitrios.Tsakiris@usb.ch

Interessenkonflikt: Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. Beyer-Westendorf J, Ageno W. Benefit-risk profile of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the management of venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2015 Feb;113(2):231-46.
2. Harder S, Graff J. Novel oral anticoagulants: clinical pharmacology, indications and practical considerations. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013 Sep;69(9):1617-33.
3. Riva N, Ageno W. Pros and cons of vitamin K antagonists and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Semin Thromb Hemost.* 2015 Mar;41(2):178-87.
4. Prandoni P. The treatment of venous thromboembolism with novel oral anticoagulants: warnings and limitations. *Blood Transfus.* 2015 Apr;13(2):178-80.
5. Greinacher A, Thiele T, Selleng K. Reversal of anticoagulants: an overview of current developments. *Thromb Haemost.* 2015 May; 113(5):931-42.