

Vitamin-K-Antagonisten behalten ihren Platz

Therapeutische Optionen der Antikoagulation bei Herz-Kreislaufkrankungen

Seit Ende des 20. Jahrhunderts kam es zu einer entscheidenden Entwicklung im Bereich der Antikoagulation und Antiaggregation: Einerseits wurden die direkten oralen Antikoagulantien eingeführt (DOAK), die zunehmend die konventionellen Antikoagulantien d.h. Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon, Acenocoumarol und Warfarin ersetzt haben und andererseits wurden neben Acetylsalicylsäure andere Thrombozytenaggregationshemmer entwickelt, die die Thrombozytenaggregationshemmung ergänzen. Die vorliegende Übersicht behandelt die wichtigsten kardiovaskulären Indikationen der oralen Antikoagulantien und praktische Hinweise für den Gebrauch der DOAKs im Alltag.

Traditionell wurden zur Blutverdünnung seit einigen Jahrzehnten orale Antikoagulantien verwendet wie Warfarin und die anderen Vitamin-K-Antagonisten, wie Phenprocoumon und Acenocoumarol. Warfarin (Name in Anerkennung der Förderagentur «Wisconsin Alumni Research Foundation») ist seit 1954 in Gebrauch und stellte mehrere Jahrzehnte lang die einzige verfügbare orale Antikoagulationstherapie mit einem breiten Spektrum klinischer Indikationen dar.

Wirkmechanismus der Antikoagulantien

Die Aufrechterhaltung der Blutzirkulation wird durch einen homöostatischen Prozess gewährleistet, der durch ausgeglichene und entgegengesetzte Eigenschaften des Blutes selbst gekennzeichnet ist: proaggregatorische und antiaggregatorische Faktoren. Wenn proaggregatorische Faktoren dominieren, tritt eine Thrombusbildung auf. Dieser Prozess wird durch 13 Faktoren katalysiert, die sogenannten Koagulationsfaktoren, welche typischerweise mit römischen Zahlen bezeichnet werden. Viele davon werden von der Leber synthetisiert. Bei einem Teil der Faktoren wird Vitamin K zu deren posttranskriptioneller Modifikation benötigt.

Die Gerinnungskaskade wird auf zwei verschiedenen Wegen aktiviert: Der extrinsische Weg beginnt mit der Aktivierung von Faktor VII aus geschädigten Geweben oder Gefässen. Dieser wiederum aktiviert den Faktor X. Der intrinsische Weg beginnt mit der Aktivierung des Faktors XII, welcher bei Oberflächenkontakt mit negativer Ladung entsteht. Dieser Faktor aktiviert Faktor XI, der wiederum Faktor IX und schliesslich den Faktor X.

Beim Faktor X laufen die 2 Koagulationswege zusammen. Der aktivierte Faktor X transformiert das Prothrombin in Thrombin. Das Thrombin hat mehrere Funktionen, wie die Bildung von Fibrin aus Fibrinogen und die Thrombozytenaktivierung. Fibrin und aktivierte Thrombozyten zusammen sind für die Thrombusbildung verantwortlich (1).



Dr. med. Stefano
Caselli
Zürich

Prof. Dr. med. Christine
H. Attenhofer Jost
Zürich

Vitamin-K-Antagonisten beeinflussen die Bildung von Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren in der Leber wie Prothrombin (d.h. Faktor II), Faktoren VII, IX und X. Die Reaktion auf das Medikament ist von mehreren Variablen abhängig, wie genetische Voraussetzungen im Lebermetabolismus, Alter, Rasse, diätetische Aufnahme von Vitamin K (wie zum Beispiel Kohl, Spinat und Brokkoli) und der Interaktion mit anderen Medikamenten. Daher ist die Wirkung des Medikaments nicht einfach vorhersehbar und muss über den INR, der die Prothrombinzeit nach internationalem Referenz-Thromboplastin darstellt, überwacht werden. Die Wirkung von Warfarin kann durch Gabe von Vitamin K aufgehoben werden. In der Schweiz werden Sintrom (Acenocoumarol; Halbwertszeit 8 bis 24 Stunden) und Marcoumar (Phenprocoumon, Halbwertszeit von 150 Stunden wegen der hohen Lipidlöslichkeit) verwendet. Die Metabolisierung dieser Medikamente erfolgt in der Leber; die Ausscheidung über Urin und Stuhl (1).

Direkte orale Antikoagulantien (DOAK). Neuartige Antikoagulantien wirken mit unterschiedlichen Mechanismen, indem sie das Thrombin (FIIa) oder den aktivierten Faktor X (FXa) direkt inhibieren. Es wurde gezeigt, dass diese Arzneimittel wirksam sind wie die Vitamin-K-Antagonisten mit einem vergleichbaren, wenn nicht leicht besseren Sicherheitsprofil, insbesondere beim Auftreten von schweren Blutungen. Die Wirkungen dieser Arzneimittel sind stabiler und daher muss die Wirkung auf die Gerinnungskaskade im Unterschied zu Warfarin nicht überwacht werden. Eine mögliche Einschränkung dieser Medikamente ist jedoch, dass mit Ausnahme von Dabigatran reversible Wirkstoffe im Alltag noch nicht zur Verfügung stehen. Tabelle 1 fasst die wichtigsten pharmakologischen Eigenschaften der neuen, direkten Antikoagulantien DOAK zusammen (1-4).

Dabigatran, das erste der DOAK, bindet und hemmt Thrombin und hemmt daher die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin. Das Medikament wird zweimal täglich in einer Dosierung von 150 mg

oder 110 mg verabreicht. Die maximale Konzentration des Arzneimittels wird 1-2 Stunden nach oraler Einnahme erreicht, die Eliminationshalbwertszeit beträgt 12-17 Stunden. Der Abbau erfolgt zu 80% durch die Nieren. Ein Gegenmittel für Dabigatran ist verfügbar. Es ist ein monoklonaler Antikörper namens Idarucizumab, der Dabigatran bindet und dessen Wirkung antagonisiert.

Rivaroxaban ist ein oraler Inhibitor des aktivierten Faktor X. Dieses Medikament wird einmal täglich in einer Dosis von 20 mg oder 15 mg verabreicht. Nach oraler Aufnahme ist die maximale Konzentration nach 2-4 Stunden erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 5-9 Stunden bei jungen und 11-13 Stunden bei älteren Personen. Es wird weitgehend von der Leber elimi-

niert, daher sind Dosisanpassungen sowohl für Patienten mit eingeschränkter Nieren- als auch Leberfunktion erforderlich.

Apixaban ist ein oraler Inhibitor des aktivierten Faktor X. Die Dosierungsschemata sind 5 mg oder 2,5 mg zweimal täglich. Die maximale Plasmakonzentration wird nach 1-4 Stunden nach oraler Einnahme erreicht. Die Plasma-Halbwertszeit beträgt 12 Stunden. Die renale Clearance beträgt nur 27% und der Metabolismus hängt weitgehend von der Leber ab. Aus diesem Grund ist dieses Medikament auch bei eingeschränkter Nierenfunktion (Clearance Kreatinin > 15ml/min) zugelassen.

Edoxaban ist der letzte der oralen Inhibitoren des aktivierten Faktor X. Die Dosierung beträgt 60 oder 30 mg einmal täglich. Die

| TAB. 1 Eigenschaften von nicht-Vitamin K-abhängigen Antikoagulantien. (Modifiziert nach Heidebüchel et al. Europace 2015) | | | | |
|--|--|---|---|---|
| Medikament: | Dabigatran | Rivaroxaban | Apixaban | Edoxaban |
| Aktion | Direkter Thrombin Inhibitor | Aktivierter Faktor Xa Inhibitor | Aktivierter Faktor Xa Inhibitor | Aktivierter Faktor Xa Inhibitor |
| Wichtigste klinische Studien | RE-LY | ROCKET-AF | ARISTOTELE AVERROES | ENGAGE-AF |
| Zugelassen für | Nicht valvuläres VHF, Tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie | Nicht valvuläres VHF, Tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie | Nicht valvuläres VHF, Tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie | Nicht valvuläres VHF, Tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie |
| Dosis | 150 mg BID 110 mg BID | 20 mg OD 15 mg OD | 5 mg BID 2.5 mg BID | 60 mg OD 30 mg OD |
| Spitzen- und Talspiegel | 2 h 12 h | 2-4 h 24 h | 1-4 h 12 h | 1-2 h 24 h |
| Prodrug | Ja | Nein | Nein | Nein |
| Halbwertszeit | 12-17 h | 5-9 h (bei Jüngeren) 11-13 (bei Älteren) | 12 h | 10-14 h |
| Renale Clearance | 80% | 35% | 27% | 50% |
| Leber Metabolismus (CYP3A4) | Nein | Ja | Ja | Minimal |
| Einnahme zu den Mahlzeiten | Nein | Ja | Nein | Nein |
| Nicht empfohlen | CrCl < 30 ml/min | CrCl < 15 ml/min | CrCl < 15 ml/min | CrCl < 15 ml/min |
| Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz CKD | Ja | Ja | Ja | Ja |
| Dosisanpassung | Bei CrCl 30-49 ml/min | CrCl 15-49 ml/min. | CrCl 15-29 ml/min und 2 von 3: Creatinin > 1.5 mg/dl Alter > 80 Gewicht < 60 kg | CrCl 15-49 ml/min. |
| Medikamenten Interaktionen | Dronedaron, HIV-Protease-Inhibitoren, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Ciclosporin, Tacrolimus, Carbamazepin*, Phenobarbital*, Phenytoin*, Johanniskraut* | HIV-Protease-Inhibitoren, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Carbamazepin*, Phenobarbital*, Phenytoin*, Johanniskraut* | HIV-Protease-Inhibitoren, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Carbamazepin*, Phenobarbital*, Phenytoin*, Johanniskraut* | HIV-Protease-Inhibitoren |
| DOAK Dosisanpassung erforderlich bei | Verapamil | | | Dronedaron, Clarithromycin, Erythromycin, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Ciclosporin, Tacrolimus |
| Vorsicht bei | Amiodaron, Chinidin, Clarithromycin, Erythromycin | Amiodaron, Dronedaron, Chinidin, Clarithromycin, Erythromycin, Fluconazol, Ciclosporin, Tacrolimus | Amiodarone, Diltiazem, Dronedarone, Naproxen | Amiodaron, Chinidin, Verapamil, Carbamazepin*, Phenytoin*, Johanniskraut* |

Legende: VHF = Vorhofflimmern; BID = 2mal täglich, OD = täglich. H = Stunde, DOAK = direktes orales Antikoagulans. * Reduziert die DOAK Wirkung

maximale Plasmakonzentration wird nach 1-2 oralen Aufnahmen erreicht und die Eliminationshalbwertszeit beträgt 10-14 Stunden. Die renale Clearance beträgt 50%.

Praktische Informationen zu den DOAKs

Die Wahl der Antikoagulationstherapie sollte individuell angepasst werden mit Berücksichtigung von Alter, Gewicht und Nierenfunktion sowie der möglichen Wechselwirkung mit anderen Medikamenten. In Bezug auf DOAKs gibt es im Moment keine ausreichenden Beweise, um ein spezifisches Medikament vorzuziehen. Bisher verglichen alle Studien DOAKs mit VKA und es gibt keinen direkten Vergleich innerhalb dieser Gruppe. Patienten unter Antikoagulationstherapie sollten sorgfältig über den Nutzen und das potenzielle Risiko der Therapie informiert werden. Ebenfalls muss über die Modalitäten der Einnahme informiert werden (Rivaroxaban sollte mit Nahrung aufgenommen werden) und Informationskarten über Details der Therapie sollten dem Pateinten ausgestellt werden. Bei Therapiebeginn in Kombination mit einem Thrombozytenaggregationshemmer soll die Indikation eines Protonenpumpenhemmers evaluiert werden, um gastrointestinale Blutung zu vermeiden (2, 3). Die Nieren- und Leberfunktion sollte ebenfalls regelmässig getestet werden (halbjährlich oder jährlich, in Abhängigkeit vom Patienten), da eine Nieren- oder Lebererkrankung die Dosierung von Medikamenten beeinflussen kann. Der erste Follow-up wird in der Regel 1 Monat nach Therapiebeginn empfohlen, danach alle 6 Monate (2, 3).

Begleitmedikationen sollten immer auf mögliche Wechselwirkungen mit DOAKs überprüft werden. (Tab. 1) zeigt die häufigsten Arzneimittelwechselwirkungen mit DOAKs (2, 4).

Bei Ungewissheit über die Doseinnahme (Tablette vergessen) gelten folgende Empfehlungen: Bei einer zweimal täglichen Dosierung wird dem Patienten geraten, keine andere Tablette zu nehmen und bis zur nächsten geplanten Dosis zu warten. Bei einer einmal täglichen Therapie sollte die Empfehlung auf der Bewertung des thrombotischen und Blutungsrisikos basieren, im Falle eines hohen thrombotischen Risikos und eines geringen Blutungsrisikos sollte der Patient eine zusätzliche Tablette einnehmen, im umgekehrten Fall wird empfohlen, mit der Tabletteneinnahme bis zur nächsten geplanten Dosis zu warten .

Bei einer chronischen Nierenerkrankung sollten die Dosen gemäss Compendium und (Tab. 1) reduziert werden.

Im Falle einer Blutung sollte sich der Patient sofort beim Hausarzt oder auf einer Notfallstation melden. Bei leichten Blutungen, kann ein Absetzen der Therapie ausreichend sein. Bei mittelschweren bis schweren oder lebensbedrohlichen Blutungen können intensivere

Behandlungen einschliesslich unterstützender Massnahmen, wie mechanische Kompression, endoskopische oder chirurgische Hämostase, eventuelle Bluttransfusionen oder die Verwendung eines spezifischen Gegenmittels für Dabigatran erforderlich sein.

Im Falle einer geplanten Intervention sollte das Risiko einer Blutung unter Antikoagulationstherapie individuell und basierend auf dem spezifischen Blutungsrisiko des Verfahrens und der Kreatinin-Clearance (CrCl) des Patienten bewertet

werden. Das präoperative «Bridging» mit Heparin oder Low-Molecular-Weight-Heparin wird nicht empfohlen. Eine Studie zeigte, dass bei Patienten mit Vorhofflimmern unter oraler Antikoagulationstherapie das Pausieren der Therapie im Vergleich zu einem Ersatz mit parenteraler Antikoagulation («Bridging») nicht unterlegen war in Bezug auf thromboembolische Ereignisse (5). Das Pausieren der Therapie verursacht weniger grosse Blutungen, mit der Folge einer besseren Sicherheit für den Patienten. Die Mehrzahl der kardiovaskulären Operationen wie perkutane Koronarintervention oder Schrittmacherimplantation kann unter Antikoagulationstherapie sicher durchgeführt werden. Für andere Operationen gelten die Empfehlungen der ESC Guidelines (Tab.2) (2, 4).

Vorhofflimmern

Vorhofflimmern stellt den höchsten Risikofaktor für einen ischämischen Schlaganfall dar. Eine orale Antikoagulationstherapie wird in der Regel bei Patienten mit Vorhofflimmern empfohlen, um ischämische Schlaganfälle zu verhindern, die Vorteile sollten jedoch die potenziellen Risiken einer Blutung überwiegen. Daher empfehlen die Leitlinien der ESC von 2016 die Verwendung des CHA₂DS₂-VASC-Risikoscores zur Vorhersage des Schlaganfallrisikos (Tab.3) (6). Dieser einfache Risiko-Score korreliert stark mit dem Ergebnis, wobei höhere Punktzahlen mit einem höheren Risiko für einen Schlaganfall einhergehen. Wenn der Risikoscore 0 (oder 1 für Frauen) ist, sollte keine Thrombozytenaggregationshemmer- oder Antikoagulantien-Therapie verabreicht werden. Falls der Risikoscore 1 (oder 2 bei Frauen) beträgt, kann die Antikoagulationstherapie in Betracht gezogen werden, und bei einem Risikoscore ≥2 bei Männern und ≥3 bei Frauen wird die Antikoagulationstherapie dringend empfohlen.

Wird die Indikation für eine Kardioversion des Vorhofflimmerns gestellt, kann diese Prozedur sicher durchgeführt werden, wenn die Arrhythmie weniger als 48 Stunden angedauert hat, bei Dauer über 48 Stunden besteht die Gefahr einer Thrombusbildung im linken Vorhof und aus diesem Grund sollte ein Antikoagulationsregime begonnen und für mindestens 3 Wochen vor der geplanten Kardioversion weitergeführt werden. Als Alternative können Patienten einer transösophagealen Echokardiographie unterzogen werden, um einen linksatrialen Thrombus vor der Kardioversion auszuschliessen. Nach der erfolgreichen Kardioversion in einen Sinusrhythmus sollte die Antikoagulation mindestens 4 Wochen lang durchgeführt werden. Bei hohem Thromboembolierisiko wird aber empfohlen die Antikoagulation langfristig weiterzuführen. Retrospektive Analysen von DOAKs-Studien zeigten keinen Unterschied in der Sicherheit oder Wirksamkeit zwischen der DOAKs- und

| TAB. 2 | Zeit nach letzter Einnahme des DOAK vor einem chirurgischen Eingriff | | | |
|----------------------------|--|----------------------|-----------------------------------|----------------------|
| | Dabigatran | | Apixaban – Edoxaban – Rivaroxaban | |
| Creatinin Clearance (CrCl) | Niedriges Blutungsrisiko | Hohes Blutungsrisiko | Niedriges Blutungsrisiko | Hohes Blutungsrisiko |
| CrCl >80 ml/min | ≥24h | ≥48h | ≥24h | ≥48h |
| CrCl 50-80 ml/min | ≥36h | ≥72 | ≥24h | ≥48h |
| CrCl 30-50 ml/min | ≥48h | ≥96 | ≥24h | ≥48h |
| CrCl 15-30 | - | - | ≥48h | ≥48h |

(Modifiziert nach Heidbuchel et al. Eur Heart Journal 2017).

VKA-Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern und konsekutiver Kardioversion (4).

Bei Patienten unter Antikoagulation sollte das potenzielle Blutungsrisiko ebenfalls berücksichtigt werden, wobei der spezifische HAS-BLED Risk Score (Tab. 4) benutzt werden kann und regelmässig neu bewertet werden muss. Normalerweise sollte eine höhere Gesamtpunktzahl nicht von einer Antikoagulationstherapie abhalten, sondern kann strengere Kontrollen oder eine Dosisreduktion des Antikoagulans implizieren. Bei absoluter Kontraindikation für eine Antikoagulation kann als alternativer Ansatz ein Verschluss des linken Vorhofes mit einem «Schirmchen» (d.h. einem Device) in Erwägung gezogen werden, was einer Antikoagulation nicht unterlegen ist.

Zusammenfassend können somit bei klarer Indikation für eine orale Antikoagulation entweder Vitamin-K-Antagonisten oder DOAK verschrieben werden. DOAKs sind aufgrund einer besser vorhersagbaren Wirkung, einer höheren Wirksamkeit bei der Schlaganfallprävention und eines sichereren Profils vorzuziehen. Vitamin-K-Antagonisten stellen jedoch nach wie vor die einzige verfügbare Antikoagulationstherapie bei Patienten mit künstlichen Herzklappen, relevanter Mitralstenose oder Niereninsuffizienz dar. Die Indikation für DOAKs beschränkt sich somit überwiegend auf Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern.

| TAB. 3 CHA ₂ DS ₂ -VASc Score | |
|---|--------|
| Risikofaktoren: | Punkte |
| Herzinsuffizienz oder LV Dysfunktion | 1 |
| Arterielle Hypertonie | 1 |
| Alter >64/>74 Jahre | 1/2 |
| Diabetes mellitus | 1 |
| CVI/TIA / Thromboembolie | 2 |
| PAVK | 1 |
| | 1/2 |

Legende: LV=linksventrikulär; CVI: zerebrovaskulärer Insult; PAVK=periphere arterielle Verschlusskrankheit; TIA: Transient ischämische Attacke.

| TAB. 4 Blutungsrisiko Score | |
|---|--------|
| Risikofaktoren: | Punkte |
| Arterielle Hypertonie (unkontrolliert, >160mmHg) | 1 |
| Chronische Niereninsuffizienz (dialysepflichtig, St.n. Transplantation, Kreatinin >200µmol/L) | 1 |
| Lebererkrankungen (Zirrhose oder Bilirubin >2x über der Norm, AST/ALT/AP >3x erhöht) | 1 |
| St.n. zerebrovaskulärem Insult/TIA | 1 |
| Erhöhtes Blutungsrisiko, vorausgegangene schwere Blutung | 1 |
| Labiler INR (instabil, Entgleisungen, Zeit im therapeutischen Bereich <60%) | 1 |
| Alter >65 Jahre | 1 |
| Ko-Medikation mit erhöhtem Blutungsrisiko (Aspirin, Clopidogrel, NSAR) | 1 |
| Alkohol Konsum (≥8 Drinks/Woche) | 1 |

Legende: TIA: Transitorische ischämische Attacke; INR: international normalized ratio; NSAR= nicht-steroidale Antirheumatika.

In Bezug auf **Dabigatran** zeigte die RE-LY-Studie, dass bei einer Dosis von 150 mg zweimal täglich eine 35% Reduktion des Schlaganfalls im Vergleich zu Warfarin ohne signifikante Unterschiede in Bezug auf grössere Blutungen zu verzeichnen war. Wenn die 110-mg-Dosis verabreicht wurde, war Dabigatran nicht schlechter als Warfarin, aber zeigte eine signifikante Reduktion bei grösseren Blutungen von 20% (7).

Rivaroxaban in einer Dosis von 20 mg einmal täglich oder 15 mg bei Nierenfunktionsstörung wurde in der ROCKET-AF-Studie mit Warfarin verglichen. In der primären Analyse war Rivaroxaban Warfarin nicht unterlegen, wobei ein primärer Endpunkt des Schlaganfalls oder eine systemische Embolie bei 1,7% Patienten/Jahr im Vergleich zu 2,2% Patienten/Jahr auftraten. Darüber hinaus gab es keinen signifikanten Unterschied im Gesamtrisiko von schweren Blutungen, aber eine Reduktion von intrakraniellen und tödlichen Blutungen in der Rivaroxaban-Gruppe (8).

Apixaban in einer Dosis von 5 mg wurde in der ARISTOTELE-Studie mit Warfarin verglichen und zeigte bei der Prävention von Schlaganfällen oder systemischen Embolien eine überlegene Wirkung gegenüber Warfarin, zudem weniger Blutungen und eine geringere Mortalität. Der primäre Endpunkt (ischämischer/hämorrhagischer Schlaganfall oder eine systemische Embolie) betrug in der Apixaban-Gruppe 1,27% pro Jahr und in der Warfarin-Gruppe 1,60% pro Jahr. Schwere Blutungen wurden in der Apixaban-Gruppe bei 2,13% pro Jahr und in der Warfarin-Gruppe bei 3,09% pro Jahr beobachtet. Zudem war die Gesamtmortalität in der Apixaban-Gruppe niedriger (3,52% gegenüber 3,94%) (9).

Edoxaban 60 mg einmal täglich oder 30 mg (bei eingeschränkter Nierenfunktion) verglichen mit Warfarin in der ENGAGE-AF-Studie zeigte, dass beide Dosierungen Warfarin nicht unterlegen waren und weniger Blutungen verursachten. Der primäre Endpunkt (Schlaganfall oder systemische Embolie) war 1,5% mit Warfarin, verglichen mit 1,18% mit hochdosiertem Edoxaban und 1,61% mit niedrig dosiertem Edoxaban. Die Rate schwerer Blutungen betrug 3,43% / Jahr mit Warfarin gegenüber 2,75% / Jahr mit hochdosiertem Edoxaban und 1,61% / Jahr mit niedrig dosiertem Edoxaban (10).

Vorhofflimmern bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit.

Nach einem Myokardinfarkt oder einer koronaren Stentimplantation benötigen die Patienten eine Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern, und dies kann ein komplexes Problem in Bezug auf das Management der Antikoagulationstherapie darstellen. Derzeit empfiehlt die Europäische Gesellschaft für Kardiologie folgende Behandlungsstrategie (2, 4, 6):

Bei akutem Koronarsyndrom: Eine Dreifachtherapie mit DOAK + Aspirin + Clopidogrel sollte 6 Monate lang durchgeführt werden, danach sollte die Doppeltherapie mit DOAK + Aspirin oder Clopidogrel weitere 3 bis 6 Monate fortgesetzt werden. 1 Jahr nach dem Ereignis kann der Patient nur noch mit DOAK weiterbehandelt werden.

Im Falle einer elektiven perkutanen Koronarintervention mit Drug-Eluting-Stents oder Bare-Metal-Stents der neuen Generation wird eine Dreifachtherapie (DOAK + Aspirin + Clopidogrel) für 1 Monat empfohlen, gefolgt von einer Doppeltherapie (DOAK + Aspirin oder Clopidogrel) bis 1 Jahr nach dem Eingriff und später DOAK allein.

Diese allgemeinen Empfehlungen können/müssen unter Berücksichtigung des Blutungsrisikos und des atherothrombotischen Risikos patientenindividuell angepasst werden.

Lungenembolie

Die Antikoagulation bei Patienten mit Lungenembolie ist wichtig, um den normalen Blutfluss im Lungenkreislauf wiederherzustellen und die frühe Sterblichkeit und Rückfälle im Verlauf der Nachsorge zu reduzieren. Die konventionelle Behandlung der Lungenembolie umfasst eine akute Phase, gefolgt von einer längerfristigen Behandlung (für mindestens 3 Monate). In der Akutphase umfassen die Behandlungsoptionen: parenterale Verabreichung von unfraktioniertem, an die aPTT angepasstem Heparin oder niedrigmolekulares Heparin, das auf das Körpergewicht und die Nierenfunktion adaptiert wird. Ebenfalls möglich ist die Gabe von Fondaparinux (ein selektiver Inhibitor von aktiviertem Faktor X). Auf diese initiale Behandlungsstrategie folgen nach 5-10 Tagen Vitamin-K-Antagonisten mit einem INR-Bereich zwischen 2,0 und 3,0. Die Akut-Phasen-Medikamente können abgesetzt werden, sobald sich der INR im therapeutischen Bereich befindet.

DOAKs wurden als Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten in die klinische Praxis eingeführt und waren in mehreren klinischen Studien den VKA nicht unterlegen und zeigten sogar ein besseres Sicherheitsprofil hinsichtlich grösserer Blutungen. Damit wurden sie in die Richtlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur Behandlung von Lungenembolien implementiert. Der grösste Vorteil gegenüber VKA liegt insbesondere in einem schnelleren Wirkungseintritt und einer stabileren antikoagulierenden Wirkung. Zwei der DOAKs, Rivaroxaban und Apixaban, können auch in der akuten Phase verwendet werden (11).

Literatur:

1. Opie LH, Gersh BJ, Drugs for the Heart 8th edition. Elsevier Publisher.
- 2) Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. Eur Heart J. 2017 Jul 14;38(27):2137-2149.
- 3) Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 1. Eur Heart J. 2017 Mar 21;38(12):852-859.
- 4) Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haessler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbüchel H; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2018 Apr 21;39(16):1330-1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.
- 5) Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, Garcia DA, Jacobson A, Jaffer AK, Kong DF, Schulman S, Turpie AG, Hasselblad V, Ortel TL; BRIDGE Investigators. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with

Herzklappenprothesen

Zurzeit sind DOAKs für Patienten mit implantierten mechanischen Herzklappen nicht zugelassen. In diesen Fällen können nur Vitamin-K-Antagonisten mit einem Ziel-INR-Bereich von 2,0 bis 3,5 (je nach Klappenlokalisierung) verwendet werden. DOAKs können jedoch bei Patienten mit Bioprothesen und Vorhofflimmern problemlos eingesetzt werden (4).

Dr. med. Stefano Caselli, PhD, FESC

Dr. med. Gabriella De Pasquale

Prof. Dr. med. Barbara Naegeli

Dr. med. Dominik Maurer

Prof. Dr. med. Christine H. Attenhofer Jost

HerzGefässZentrum Klinik Im Park

Seestr. 220, 8027 Zürich

stefano.caselli@hirslanden.ch

+ **Interessenskonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenskonflikte in Zusammenhang mit diesem Beitrag.

Take-Home Message

- ◆ Die direkten oralen Antikoagulantien (DOAKs) haben sich in den letzten Jahren überraschend schnell im klinischen Alltag durchgesetzt trotz langem Fehlen von Antidotem und haben die orale Antikoagulantientherapie vereinfacht
- ◆ Schwere Blutungen sind bei jeder Art der Antikoagulation möglich und erfordern weiterhin vor allem auch eine gute Patienteninformation.
- ◆ Die Doppelt- und Dreifachaggregation ist weiterhin ein grosses Problem und erfordert eine exzellente Indikation, Instruktion und Überwachung.

Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2015 Aug 27;373(9):823-33. doi: 10.1056/NEJ-Moa1501035. Epub 2015 Jun 22.

- 6) Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016 Oct 7;37(38):2893-2962.
- 7) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009 Sep 17;361(12):1139-51.
- 8) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 8;365(10):883-91.
- 9) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 15;365(11):981-92.
- 10) Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2013 Nov 28;369(22):2093-104.
- 11) Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2014 Nov 14;35(43):3033-69, 3069a-3069k.