

Die neuen direkten oralen Antikoagulantien

# Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und Einsatz in speziellen Situationen

**Die herkömmliche Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten, die seit Jahrzehnten praktiziert wird, wirft trotz ihrer Wirksamkeit einige Probleme auf. Die neuen direkten Antikoagulantien (NOAK) sind ebenso wirksam aber einfacher in der Anwendung.**

In den letzten vier Jahrzehnten waren die Antagonisten von Vitamin K (VKA) die einzigen verfügbaren oralen Antikoagulantien für die Prävention und Behandlung von thromboembolischen venösen und arteriellen Erkrankungen. Die wichtigste Einschränkung ihrer biologischen Wirkung ist die Variabilität der VKA, die von den Patientencharakteristika, der Behandlung der Begleiterkrankungen und von der Ernährung abhängt. Aus diesen Gründen ist es notwendig, Laboruntersuchungen durchzuführen (d.h. Bestimmung der INR), um die biologische Wirkung festzustellen und eine entsprechende Dosisanpassung vorzunehmen. Die Kontrollen sollten häufig durchgeführt werden, insbesondere in den ersten Wochen der Behandlung (1).

Seit einigen Jahren ist eine neue Generation von oralen Antikoagulantien verfügbar (2,3). Diese Antikoagulantien haben gegenüber den VKA den Vorteil, dass sie in festen Dosen oral verabreicht werden, ohne die Notwendigkeit, Laborkontrollen durchführen zu müssen und mit einer geringeren Interaktion zwischen Arzneimittel und Nahrungsmitteln. Die klinischen Studien haben gezeigt, dass diese neuen Antikoagulantien mindestens ebenso wirksam und sicher sind wie die VKA (2,3). Dieser Artikel stellt ein Update unserer im Jahr 2014 veröffentlichten Übersicht dar. Zu dieser Zeit waren die Daten zu Edoxaban noch nicht verfügbar (4).

## Eigenschaften

Vier Medikamente stehen zurzeit in der Schweiz zur Verfügung: Rivaroxaban (Xarelto®), Apixaban (Eliquis®), Dabigatran (Pradaxa®) und Edoxaban (Lixiana®); sie unterscheiden sich in ihrem Wirkmechanismus, Wirkung und Pharmakokinetik (Tab.1). Diese Antikoagulantien sind direkte Inhibitoren (ein Mediator ist nicht notwendig) und, im Gegensatz zu den VKA, blockieren sie spezifisch einen Einzelgerinnungsfaktor: Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban inaktivieren den Faktor Xa, Dabigatran blockiert Thrombin (Abb. 1). Aus diesem Grund hat die International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) empfohlen, sie als «direkte orale Antikoagulantien» DOAK zu bezeichnen (5).

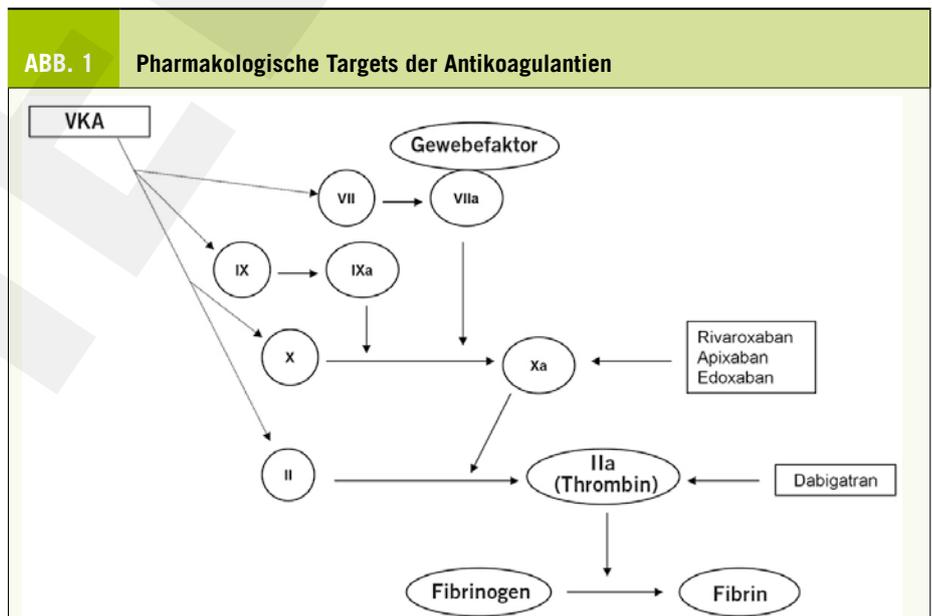
Dr. med. Adriano Alatri,  
Prof. Dr. med. Lucia Mazzolai,  
Lausanne

Die Indikationen sind für die vier Medikamente unterschiedlich, diese sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

## Metabolismus (Tab. 1)

Dabigatranetexilat ist ein Prodrug, das schnell zu Dabigatran hydrolysiert wird, während Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban direkt aktiv sind. Die vier Moleküle sind Substrate von Glykoprotein P (P-gp) einem Membrantransporter, der die Absorption im Darm und die Bioverfügbarkeit der DOAK limitiert. Aus diesem Grunde ist die Bioverfügbarkeit variabel: 80–100% für Rivaroxaban, 62% für Edoxaban, 52% für Apixaban und 6–7% für Dabigatran. Die Eliminierung der Pharmaka erfolgt sowohl in der aktiven (unveränderten) wie in der inaktiven Form (Metabolite). Die aktive Form wird über die Nieren zu einem je nach Molekül verschiedenen Prozentatz eliminiert. Dieser variiert zwischen 27% für Apixaban, 33% für Rivaroxaban, 50 % für Edoxaban und 80% für Dabigatran (Tab. 1). Die inaktiven Metabolite von Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban stammen aus dem metabolischen Abbau in der Leber durch CYP3A4/3A5, ein Enzym aus der Familie von Cytochrom P450. Dabigatran wird durch die Glucuronosyltransferase glucuronidiert und über den Stuhl ausgeschieden.

ABB. 1 Pharmakologische Targets der Antikoagulantien



### Verwendung in speziellen Situationen

#### Medikamentöse Wechselwirkungen

Obschon die medikamentösen Wechselwirkungen weniger häufig sind als mit den VKA, ist es wichtig, diese zu kennen. Sie betreffen vor allem die Medikamente, die mit Glycoprotein P (gp-P) und mit CYP3A4/3A5 interagieren. Die Inhibitoren oder Induktoren von gp-P können bedeutende Wechselwirkungen mit Dabigatran provozieren (Tab. 3) (6). Auch die Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4, die gleichzeitig die Aktivität von gp-P modulieren, gehen mit klinisch bedeutenden Änderungen in der Verwendung von Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban einher (Tab. 3) (6).

#### Niereninsuffizienz

Die DOAK werden in der aktiven Form von den Nieren ganz unterschiedlich eliminiert. Daher besteht ein Risiko für Akkumulation, und im Falle einer Veränderung der Nierenfunktion auch für Blutungen (7). Bei Dabigatran erhöht sich die Konzentration um etwa 40-80% bei moderater Einschränkung der Nierenfunktion und um 140% bei schwerer Niereninsuffizienz. Eine Dosisreduktion wurde bei einer Kreatinin-Clearance von 30 bis 49% vorgeschlagen; dagegen ist der Einsatz bei einer Kreatinin-Clearance (CrCl) <30ml/min kontraindiziert. Obwohl die Menge von Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban, die durch die Niere eliminiert wird, kleiner ist als bei Dabigatran, wird bei Patienten mit Vorhofflimmern, eine Dosisreduktion für die drei Moleküle vorgeschlagen, wenn die CrCl bei 30-49 ml/min (15-50 ml/min für Edoxaban) liegt. Dagegen ist bei Patienten mit venöser Thromboembolie keine Dosisanpassung von Rivaroxaban erforderlich. Laut Swissmedic sind Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (CrCl 15-29 ml/min) nicht formell kontraindiziert, aber es ist ratsam, sie mit Vorsicht anzuwenden. Es muss immer darauf hingewiesen werden, dass die zur Verfügung stehenden Daten sehr begrenzt sind, weil Patienten mit Cr-Cl < 30 ml/min in den Studien ausgeschlossen wurden. Es scheint daher ratsam, in diesem Fall ein anderes Antikoagulans zu wählen.

#### Leberversagen

Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban weisen eine partielle Elimination über die Leber auf und bei Leberversagen wird eine Akku-

| Pharmakologische Charakteristika der neuen oralen Antikoagulantien              |  |            |           |                       |
|---|--|------------|-----------|-----------------------|
| TAB. 1  | Rivaroxaban  | Apixaban   | Edoxaban  | Dabigatran            |
| Ziel-Faktor   | Faktor Xa  | Faktor Xa  | Faktor Xa | Faktor IIa (Thrombin) |
| Bioverfügbarkeit  | 80-100%  | 52%        | 62%       | 6-7%                  |
| T <sub>max</sub> (h)  | 02. Apr  | 03. Apr    | 01. Feb   | 0.5-2                 |
| Halbwertszeit   | 11-13<br>(Patienten >59 Jahre<br>5-9), (jüngere Patienten) | 12         | 10-14     | 12-14                 |
| renale Elimination (% der administrierten Dosis)                                | 33%  | 27%        | 50%       | 80%                   |
| CYP Metabolismus  | ~66%   | 25%        | <4%       | nein                  |
| Transportproteine   | gp-P, BCRP   | gp-P, BCRP | gp-P      | gp-P                  |
| P-gp, Glykoprotein; BCRP, breast cancer resistance protein; CYP, Cytochrom P450 |  |            |           |                       |

mulation des Medikaments beobachtet. Die drei Medikamente sind kontraindiziert bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder schwerer Lebererkrankung, assoziiert mit einer Koagulopathie und einem klinisch signifikanten Blutungsrisiko. Bei Patienten mit leichter oder mässiger Leberinsuffizienz (Child-Pugh A oder B) ohne zugehörige Koagulopathie kann Rivaroxaban bei einem grösseren orthopädischen Eingriff mit Vorsicht verwendet werden. Es bleibt aber kontraindiziert bei Patienten mit Vorhofflimmern und venöser Thromboembolie. Dagegen können Apixaban und Edoxaban bei jeder Indikation in dieser Population angewendet werden.

Dabigatran hat einen sehr begrenzten Leberstoffwechsel ohne klinisch signifikante Wirkung bei Patienten mit Leberinsuffizienz. Dennoch sind in allen klinischen Studien Patienten mit doppelt über den Normalwert erhöhten Leberenzymen ausgeschlossen worden. Aufgrund dieser Argumente wird Dabigatran für diese Population nicht empfohlen.

#### Ältere Patienten

In der Regel leiden ältere Patienten (>65 Jahre) häufig an einer eingeschränkten Nierenfunktion sowie einer Variabilität in der

| TAB. 2 Indikationen und Dosierungsschemata der neuen oralen Antikoagulantien   |  |  |   |   |
|--|--|--|---|---|
| Indikationen   | Rivaroxaban  | Apixaban   | Dabigatran  | Edoxaban  |
| Prävention von Schlaganfällen und von systemischen Embolien bei nicht-valvulärem VHF   | JA<br>20 mg, 1 x/Tag<br>(15 mg, 1 x/Tag wenn Kreatinin-clearance 30-49 ml/min) | JA<br>5 mg, 2x/Tag<br>(2.5 mg, 2x/d wenn 2 Kriterien vorhanden: Alter >80 Jahre, Gewicht <60 kg, Kreatinin > 133 mmol) | JA<br>150 mg, 2x/Tag oder 110 mg, 2x/Tag<br>(bei erhöhtem Blutungsrisiko)               | JA<br>60 mg, 1 x/Tag  |
| Prävention von VTE bei grösseren orthopädischen Eingriffen der Beine (Hüft- oder Knieprothese)   | JA<br>10 mg, 1 x/Tag<br>- Hüfte: 5 Wochen<br>- Knie: 2 Wochen                  | A<br>2.5 mg, 2 x/Tag<br>- Hüfte: 32-38 Tage<br>- Knie: 10-14 Tage  | NEIN*<br>220 mg, 1 x/Tag oder 150 mg, 1 x/Tag<br>- Hüfte: 28-35 Tage<br>- Knie: 10 Tage | NEIN  |
| Behandlung von TBVB und Lungenembolien, eines Rezidivs von TBVB und/oder Lungenembolie   | JA<br>15 mg, 2x/d (3 Wochen) dann 20 mg, 1 x/Tag                               | JA<br>10 mg, 2x/d (7 Tage) dann 5 mg, 2 x/Tag  | JA<br>150 mg, 2x/Tag nach einer Vorbehandlung mit UFH oder NMH für 5 Tage               | JA<br>60 mg, 1 x/Tag nach einer Vorbehandlung mit UFH oder NMH für 5 Tage |
| VHF, Vorhofflimmern; VTE, venöse thromboembolische Erkrankung; TBVB, tiefe Beinvenenthrombose; UFH, unfractioniertes Heparin; NMH, niedermolekulares Heparin |  |  |   |   |

Wirkstoffabsorption (8). Eine Verminderung der Dosis wird für Apixaban und Dabigatran vorgeschlagen, aber nicht für Rivaroxaban und Edoxaban. Im letzteren Fall ist Vorsicht geboten.

**Patienten mit extremem Gewicht**

Für Patienten mit einem Gewicht von mehr als 120 kg stehen keine Angaben zur Verfügung, da diese Patienten von den Studien ausgeschlossen waren. Die DOAK werden daher in dieser Population nicht empfohlen. Im Hinblick auf Patienten mit geringem Gewicht wird bei diesen Patienten eine Dosisreduktion für Apixaban und Edoxaban empfohlen, wenn das Gewicht <60 kg beträgt. Dagegen ist laut Swissmedic keine Dosisanpassung für Rivaroxaban und Dabigatran notwendig.

**Monitoring**

Eine routinemässige Labor-Überwachung ist nicht indiziert. Dennoch kann es unter bestimmten Umständen wichtig sein, die Konzentration des DOAK, beispielsweise im Falle von Blutungen oder bei chirurgischer Notfallintervention zu kennen. Üblicherweise wird die Konzentration der DOAK im Plasma durch funktionelle Assays gemessen, insbesondere die Messung der Aktivität von anti-Xa für Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban und die anti-IIa-Akti-

vität für Dabigatran. Diese Tests sind einfach durchzuführen und in den meisten Laboratorien verfügbar. Sie zeigten eine gute Korrelation mit den im Plasma gemessenen Konzentrationen, die mittels Flüssigchromatographie, gekoppelt mit Tandem-Massenspektrometrie bestimmt werden (7). Eine Plasma-Konzentration < 30 ng/ml gilt als subtherapeutisch und es liegt somit kein erhöhtes Blutungsrisiko vor. Aus Sicht der Praxis ist es wichtig, die Zeit, die seit der letzten Medikamenteneinnahme verstrichen ist zu kennen. Die Peak-Plasmakonzentration (und damit die maximale Wirkung) wird 2–4 Stunden nach der Verabreichung erwartet.

**Umgang mit Notfällen**

Ein bestimmtes Antidot ist derzeit auf dem Markt nicht erhältlich. Die ersten Ergebnisse bezüglich Idarucizumab, einem monoklonalen Antikörper zur Umkehr der gerinnungshemmenden Wirkung von Dabigatran (9) und Andexanet-alpha, welches den Effekt der direkten Inhibitoren von Faktor Xa umkehren kann (10), sind vor kurzem veröffentlicht worden. Weitere Antidote werden untersucht (11). Bei Bedarf (schwere Blutungen oder chirurgische Notfallintervention) wird meistens die Verwendung von komplexen Prothrom-

| <b>TAB. 3 Klinisch signifikante Interaktionen zwischen Medikamenten, welche inhibitorisch oder induzierend auf CYP3A4 und/oder P-gp wirken und den NOAK (nicht vollständig)</b>   |   |  |   |
|---|---|--|---|
| <b>Rivaroxaban<br/>Apixaban</b>   | <b>Dabigatran</b>   | <b>Edoxaban</b>  |   |
| <b>Medikamente</b>  | <b>Medikamente</b>  | <b>Medikamente</b>   | <b>Empfehlungen</b>   |
| <b>Inhibitoren</b><br>Ketoconazol<br>Itraconazol<br>Posaconazol<br>Voriconazol<br>Ritonavir und andere Protease-Inhibitoren bei HIV<br>Conivaptan<br>Cobicistat<br><br><b>Induktoren</b><br>Rifampicin<br>Carbamazepin<br>Phenytoin<br>Phenobarbital<br>Johanniskraut | <b>Inhibitoren</b><br>Ketoconazol<br>Itraconazol<br>Voriconazol<br>Ritonavir und andere Proteinasen bei HIV<br>Chinidin<br>Dronedaron<br>Ciclosporin<br>Tacrolimus<br><br><b>Induktoren</b><br>Rifampicin<br>Carbamazepin<br>Phenobarbital<br>Johanniskraut | <b>Inhibitoren</b><br>Ketoconazol<br>Itraconazol<br>Voriconazol<br>Ritonavir und andere Proteinasen bei HIV<br>Erythromycin<br>Clarithromycin<br>Chinidin<br>Verapamil<br>Dronedaron<br>Cyclosporin<br>Propafenon<br>Ranolazin | Bedeutende Interaktion<br>Kontraindizierte Kombinationen                      |
| <b>Inhibitoren</b><br>Amiodaron<br>Dronedaron<br>Boceprevir<br>Ciclosporin<br>Chinidin<br>Ranolazin<br>Lakritze<br>Telaprevir<br>Verapamil<br><br><b>Induktoren</b><br>Bosentan<br>Dexamethason<br>Efavirenz<br>Felbamat<br>Oxcarbazepin<br>Primidon<br>Topirammat    | <b>Inhibitoren</b><br>Amiodaron<br>Propafenon<br>Ranolazin<br>Verapamil   | <b>Induktoren</b><br>Phenytoin<br>Carbamazepin<br>Phenobarbital<br>Johanniskraut   | Potenzielle, klinisch relevante Interaktion<br>Zu vermeidende Kombinationen   |
| <b>Clarithromycin</b><br>Erythromycin<br>Diltiazem<br>Fluconazol  | <b>Inhibitoren</b><br>Clarithromycin<br>Erythromycin  | <b>Inhibitoren</b><br>Amiodaron<br><br><b>Induktoren</b><br>Rifampicin   | Leichte Interaktion<br>Mögliche Kombination, wenn keine Alternative vorhanden |

bin-Konzentraten (CCP) und/oder Tranexamsäure empfohlen (7). Die empfohlene Dosis von CCP und/oder Tranexamsäure beträgt 25–50 IU/kg, bzw. 1 g (wiederholbar). Die Verwendung von rekombinantem aktiviertem Faktor VII und von FEIBA® ist nicht in erster Linie empfohlen.

### Kontraindikationen

Die DOAK sind unter folgenden Umständen kontraindiziert:

- Schwangerschaft und Laktation
- Alter <18 Jahre
- schwere Niereninsuffizienz (siehe Niereninsuffizienz)
- Schwere Hepatopathie (siehe Leberversagen)

### Take-Home Message

- ◆ Vier NOAK, Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran und Edoxaban mit unterschiedlichen Eigenschaften und Indikationen stehen derzeit in der Schweiz zur Verfügung
- ◆ Sie werden oral in fixen Dosen, ohne die Notwendigkeit einer Laborüberwachung appliziert
- ◆ Vorsicht bei der Anwendung der NOAK ist geboten bei Patienten mit Nieren- und/oder Leberinsuffizienz
- ◆ Vorsicht ist auch bei gleichzeitiger Gabe von Medikamenten, die mit P-gp und CYP3A4/3A5 interferieren, am Platz
- ◆ Eine gründliche Evaluation ist für jeden Patienten erforderlich, um das jeweils beste Molekül auszuwählen

- Hypersensibilität gegenüber dem Wirkstoff oder einen der Bestandteile
- Aktive oder kürzlich erlittene Magen-Darm-Erkrankungen
- Intrakranielle Blutungen und andere wichtige Blutungen
- Starke medikamentöse Wechselwirkung (siehe Tab. 3)

### Schlussfolgerungen

Die DOAK stellen eine therapeutische Option und eine wichtige Alternative zu den VKA dar. Vier Medikamente mit unterschiedlichen Eigenschaften und Indikationen sind derzeit in der Schweiz verfügbar: Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran und Edoxaban. Um die beste Auswahl unter den verschiedenen Molekülen zu treffen, ist eine sorgfältige Beurteilung für jeden Patienten erforderlich.

**Dr. med. Adriano Alatri**

**Prof. Dr. med. Lucia Mazzolai**

Service d'angiologie, Cheffe de service, CHUV  
Hôpital Nestlé, 1011 Lausanne  
adriano.alatri@chuv.ch  
lucia.mazzolai@chuv.ch

➤ **Interessenkonflikt:** Dr. Alatri Advisory Boards Bayer  
Prof. Mazzolai: Advisory Board Bayer, Daichii-Sankyo und Pfizer.

Zweitabdruck (Übersetzung aus dem Französischen) aus  
info@herz+gefäss 1/16

### Bibliographie:

1. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G, et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141: e44S-88S.
2. Hull RD, Gersh MH. The current landscape of treatment options for venous thromboembolism: a focus on novel oral anticoagulants. Curr Med Res Opin. 2015; 31: 197-210.
3. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2014; 383: 955-62.
4. Alatri A, Mazzolai L. Les nouveaux anticoagulants oraux. La Gazette Médicale/ info@gériatrie. 2014; 6: 15-7.
5. Barnes GD, Ageno W, Ansell J, Kaatz S. Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2015; 13: 1154-6.
6. Rosanio S, Keyhani AM, D'Agostino DC, DeLaughter CM, Vitarelli A. Pharmacology, benefits, unaddressed questions, and pragmatic issues of the newer oral anticoagulants for stroke prophylaxis in non-valvular atrial fibrillation and proposal of a management algorithm. Int J Cardiol. 2014; 174: 471-83.
7. Gomez-Outes A, Suarez-Gea ML, Lecumberri R, Terleira-Fernandez AI, Vargas-Castrillon E. Direct-acting oral anticoagulants: pharmacology, indications, management, and future perspectives. Eur J Haematol. 2015.
8. Barco S, Cheung YW, Eikelboom JW, Coppens M. New oral anticoagulants in elderly patients. Best Pract Res Clin Haematol. 2013; 26: 215-24.
9. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. N Engl J Med. 2015; 373: 511-20.
10. Crowther M, Gold A, Lu G, Leeds JM, Wiens BL, Mathur V, et al. ANNEXA™-A PART 2: A phase 3 randomized, doubleblind, placebo-controlled trial demonstrating sustained reversal of apixaban-induced anticoagulation in older subjects by andexanet ALFA (PRT064445), a universal antidote for factor XA (FXA) inhibitors. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2015; 13: 84-5.
11. Greinacher A, Thiele T, Selleng K. Reversal of anticoagulants: an overview of current developments. Thromb Haemost. 2015; 113: 931-42.