

Neue orale Antikoagulanzen (NOAK) in der Intensivmedizin

Jürgen T. Lutz, Susanne Alban

Dabigatran, Apixaban und Rivaroxaban bieten gegenüber den klassischen Antikoagulanzen durch ihre gute Steuerbarkeit und einfache Handhabung Vorteile. Andererseits sind bei den NOAK Wechselwirkungen und Besonderheiten der Gerinnungsdiagnostik zu beachten.

Einleitung

Mit den Wirkstoffen *Dabigatran* (direkter Thrombinhemmer) sowie *Apixaban* und *Rivaroxaban* (direkte Faktor-Xa-Hemmer) stehen nach über 50 Jahren für die orale Antikoagulation endlich Alternativen zu den Vitamin-K-Antagonisten zur Verfügung. Mit diesen neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) ändert sich allerdings einiges bei der perioperativen und intensivmedizinischen Therapie.

Obwohl die Vitamin-K-Antagonisten exzellent anti-thrombotisch wirken, ist ihre Anwendung mit zahlreichen Nachteilen verbunden, die gerade perioperativ zum Tragen kommen und beispielsweise häufig eine parenterale Überbrückungstherapie erfordern. Hier könnten die NOAK eine interessante Alternative darstellen, da mit ihnen das anspruchsvolle „Bridging“ prinzipiell überflüssig wird. Patienten im intensivmedizinischen Umfeld sind je nach Krankheitsphase sowohl durch Blutungen als auch thromboembolische Ereignisse besonders gefährdet, sodass die medikamentöse Antikoagulation bei diesen Patienten generell entsprechende Sorgfalt und Vorsicht verlangt.

Die NOAK verfügen aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften über einige potenzielle Vorteile gegenüber anderen Antikoagulanzen (Infobox 1). Aus ihren pharmakologischen Eigenschaften ergeben sich aber

auch einige Besonderheiten gegenüber den etablierten Antikoagulanzen – insbesondere in folgender Hinsicht:

- periinterventionelles Pausieren,
- Überbrückung mit anderen Antikoagulanzen,
- einzuhaltende Zeitintervalle vor und nach neuroaxialen Verfahren,
- Einsatz in Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten (hämodynamische Stabilität, gastrointestinale Funktion, Schluckfähigkeit),
- Therapie akuter Blutungen.

Pharmakologie

Dabigatran. Dabigatranetexilat (Pradaxa) ist das doppelte Prodrug des Wirkstoffs Dabigatran (Tab. 1). Nach Resorption wird es rasch in der Leber und im Plasma durch Hydrolyse in den selektiven, reversiblen, direkten Thrombinhemmer (Faktor-IIa-Hemmer) Dabigatran umgewandelt. Die Bioverfügbarkeit liegt bei 6,5%, maximale Plasmaspiegel sind bereits nach ca. 2 h erreicht [1]. Da Dabigatran zu 85% in aktiver Form über die Niere ausgeschieden wird, hängt die Elimination stark von der Nierenfunktion ab (Dosisreduktion bzw. Kontraindikation bei Niereninsuffizienz). Die terminale Halbwertszeit von 14–17 h steigt bei mittelschwerer Niereninsuffizienz auf ca. 18 h.

Infobox 1

Potenzielle Vorteile der NOAK gegenüber anderen Antikoagulanzen

- keine HIT
 - gute Steuerbarkeit
 - schneller Wirkungsbeginn
 - schnelles Wirkungsende nach Absetzen
 - direkter Wirkmechanismus (ohne Eingriff in die Biosynthese der Gerinnungsfaktoren)
 - vorhersagbare, lineare Pharmakokinetik
 - weniger Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und Nahrungsmitteln
 - keine „Off-target“-Nebenwirkungen (z. B. heparininduzierte Thrombozytopenie, Lebertoxizität)
 - orale Applikation
- Praktische Konsequenzen:
- keine gleichzeitige anfängliche parenterale Antikoagulation erforderlich
 - vor Interventionen kein vorzeitiges Absetzen und keine aufwendige Überbrückungstherapie erforderlich
 - schneller Wechsels zwischen NOAK und Heparinen/Fondaparinux möglich
 - verlässliche Dosis-Wirkungs-Beziehungen
 - akzeptable intra- und interindividuelle Schwankungen
 - einfaches Fixdosis-Regime ohne individuelle Dosisfindung
 - keine Überwachung notwendig

Die Kapsel mit Pelletfüllung muss unversehrt bleiben, da sonst die Bioverfügbarkeit deutlich zunimmt. Eine Gabe über eine Magensonde oder eine perkutane endoskopische Gastrostomie ist somit nicht möglich.

Aufgrund der relativ geringen Plasmaeiweißbindung (ca. 35%) ist Dabigatran im Gegensatz zu den Faktor-Xa-Hemmern theoretisch dialysierbar – allerdings sind die klinischen Erfahrungen hierzu sehr begrenzt.

Rivaroxaban. Bei Rivaroxaban (Xarelto) handelt es sich um einen selektiven, reversiblen, direkten Faktor-Xa-Hemmer (Tab. 1). Nach Einnahme mit einer Mahlzeit ist die Substanz fast vollständig bioverfügbar. Der maximale Plasmaspiegel stellt sich nach 2–4 h ein. Die terminale Halbwertszeit beträgt 11–13 h. Die Substanz wird zu zwei Dritteln in der Leber metabolisiert (18% via Cytochrom-P-450 3A4), ein Drittel wird in aktiver Form mit dem Urin ausgeschieden.

Tabelle 1

Pharmakologie der NOAK (gemäß Fachinformation).

| | Dabigatran | Rivaroxaban | Apixaban |
|--|------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Wirkmechanismus | selektive, direkte Thrombinhemmung | selektive, direkte Faktor-Xa-Hemmung | selektive, direkte Faktor-Xa-Hemmung |
| Prodrug | ja (Dabigatranetexilat) | nein | nein |
| Bioverfügbarkeit | ca. 6,5 % | 80–100 % | ca. 50 % |
| t max (h) ¹ | ca. 2 | 2–4 h | 3–4 h |
| Halbwertszeit (h) ² | 14–17 | 11–13 | 10–15 |
| interindividuelle Variabilität ³ | ca. 80 % | 30–40 % | 30–40 % |
| Plasmaproteinbindung | ca. 35 % | 92–95 % | ca. 87 % |
| metabolische Inaktivierung in der Leber | nein | 66 % | 50 % |
| renale Elimination in aktiver Form | ca. 85 % | ca. 33 % | ca. 23 % |
| Kumulation bei Kreatinin-Clearance 15–30 ml/min ⁴ | 6-fache AUC | 1,64-fache AUC | 1,44-fache AUC |

¹ Zeit, die nach Einmalapplikation für das Erreichen der Maximalkonzentrationen benötigt wird

² Halbwertszeit bei älteren Patienten mit normaler Nierenfunktion

³ Variationskoeffizient (%) der „area under the curve“ (AUC)

⁴ Kreatinin-Clearance entsprechend einer schweren Niereninsuffizienz; AUC („area under the curve“) als Maß für die Exposition

Tabelle 2

Relevante klinische Studien und Zulassungsstatus der 3 NOAK in der EU (Stand November 2012).

| Indikation | Dabigatran | Rivaroxaban | Apixaban |
|---|--|---|---|
| Prophylaxe einer venösen Thromboembolie nach Knie- und Hüft-TEP | RE-NOVATE (Hüfte) RE-MODEL (Knie) Zulassung: 03/2008 | RECORD 1 (Hüfte) RECORD 2 (Hüfte) RECORD 3 (Knie) Zulassung: 09/2008 | ADVANCE-3 (Hüfte) ADVANCE-2 (Knie) Zulassung: 05/2011 |
| Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern | RE-LY Zulassung: 08/2011 | ROCKET AF Zulassung: 12/2011 | AVERROES ARISTOTLE Zulassung: 11/2012 |
| Therapie einer venösen Thromboembolie (bis 6 Monate) | RECOVER RECOVER II kein Zulassungsantrag | EINSTEIN-DVT Zulassung: 12/2011 EINSTEIN-PE Zulassung: 11/2012 | AMPLIFY läuft noch |
| Rezidivprophylaxe einer venösen Thromboembolie | REMEDY RESONATE kein Zulassungsantrag | EINSTEIN-EXTENSION Zulassung: 12/2011 | AMPLIFY-EXT läuft noch |
| akutes Koronarsyndrom | RE-DEEM (Phase II) keine Phase-III-Studie | ATLAS-ACS TIMI 51 Zulassung beantragt | APPRAISE 2 abgebrochen |
| internistische Prophylaxe einer venösen Thromboembolie | – | MAGELLAN kein Zulassungsantrag | ADOPT kein Zulassungsantrag |

venöse Thromboembolie: tiefe Venenthrombose und Lungenembolie

Apixaban. Apixaban (Eliquis) ist ebenfalls ein selektiver, reversibler, direkter Faktor-Xa-Hemmer (Tab. 1). Seine Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 50%, die maximale Plasmakonzentration ist nach 3–4 h erreicht. Die terminale Halbwertszeit beträgt im Mittel 10–15 h. Die Substanz wird zur Hälfte in der Leber metabolisiert (v. a. über Cytochrom-P-450 3A4). Die renale Clearance beträgt ca. 27%, hiervon rund 85% in aktiver Form.

Alle 3 Substanzen weisen eine gut nachvollziehbare Dosis-Wirkungs-Beziehung auf, was sie zu leicht steuerbaren Substanzen in der klinischen Anwendung macht.

Vorsicht ist bei höhergradiger Leberinsuffizienz geboten. Als Richtwert für die Praxis kann man eine Erhöhung der ALT bzw. AST auf mehr als den 2-fachen Normwert als Kontraindikation werten. Besondere Vorsicht ist ferner bei niereninsuffizienten Patienten geboten (s. u.).

Indikationen der NOAK

Venöse Thromboembolie. Die Zulassung erhielten alle 3 NOAK zunächst für die postoperative Prophylaxe venöser Thromboembolien nach elektivem Hüft- und Kniegelenkersatz. Die eigentliche Zielindikation ist allerdings die Langzeitantikoagulation, also das Anwendungsgebiet der Vitamin-K-Antagonisten (Tab. 2). Nach Dabigatran und Rivaroxaban ist inzwischen auch Apixaban für die Schlaganfallprophylaxe bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern zugelassen. Rivaroxaban ist ferner zur Akuttherapie und Sekundärprophylaxe tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien zugelassen [2]. Die Phase-III-Studien zu Dabigatran bei dieser Indikation sind zwar abgeschlossen, die Zulassung ist jedoch noch nicht beantragt, die Phase-III-Studie zu Apixaban läuft noch.

Akutes Koronarsyndrom. Auch zur Sekundärprophylaxe nach akutem Koronarsyndrom wurden Studien durchgeführt, um den potenziellen Nutzen der zusätzlichen Gabe eines NOAK zur dualen Plättchenhemmung zu prüfen [3–5]. Einzig für Rivaroxaban in der niedrigen Dosierung von 2-mal täglich 2,5 mg ergab sich trotz einer erhöhten Rate größerer Blutungen (1,8% vs. 0,6%)

ein Nettovorteil, indem sowohl die Ereignisse des primären Endpunktes (Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall; 9,1% vs. 10,7%) als auch die Mortalität (2,7% vs. 4,1%) signifikant niedriger waren [3]. Eine Ausweitung des Einsatzes im klinischen Alltag und weitere Zulassungen sind zu erwarten (akutes Koronarsyndrom, therapeutischer Einsatz bei tiefer Becken- und Beinvenenthrombose und bei Lungenembolie).

Ungeachtet der noch ausstehenden Zulassung bleibt abzuwarten, ob sich eine Tripeltherapie mit Rivaroxaban, ASS und Clopidogrel nach akutem Koronarsyndrom gegenüber einer dualen Plättchenhemmung mit ASS und Ticagrelor, Prasugrel oder Clopidogrel durchsetzen wird.

NOAK bei Niereninsuffizienz

Bei jeder medikamentösen Antikoagulation ist zu beachten, dass bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion generell sowohl das Blutungs- als auch das Thromboembolierisiko erhöht ist.

Unabhängig von ihrer individuellen Kumulation bei Niereninsuffizienz muss bei der Anwendung der NOAK die Nierenfunktion bekannt sein. Hierzu ist die Kreatinin-Clearance mit der Cockcroft-Gault-Formel abzuschätzen. Der Serumkreatininwert ist zur Beurteilung der Nierenfunktion unzulänglich.

Dabigatran. Dabigatran ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz *kontraindiziert* (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min). Bei mittelschwerer Nierenfunktions-einschränkung (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) und bei älteren Patienten ist die Dosis zur Prophylaxe von venösen Thromboembolien und Schlaganfällen zu reduzieren (Tab. 3). Für die Prophylaxe der venösen Thromboembolie bedeutet dies einmal täglich 2 Kapseln à 75 mg statt 2 Kapseln à 110 mg.

Rivaroxaban und Apixaban. Im Gegensatz zu Dabigatran muss für Rivaroxaban und Apixaban bei Niereninsuffizienz die Dosis zur Prophylaxe venöser Thromboembolien nicht reduziert werden. Eine relative Kontraindikation (Anwendung nicht empfohlen) gibt es für Rivaroxaban und Apixaban erst bei einer Kreatinin-Clearance unter 15 ml/min. In sämtlichen Phase-III-Studien waren allerdings Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ausgeschlossen. Insbesondere bei diesen Patienten ist jedoch generell mit einem erhöhten Blutungsrisiko zu rechnen.

Bei mäßiger und schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 15–49 ml/min) ist die Dosierung von Rivaroxaban zu reduzieren, wobei dies *nicht* für die Akuttherapie venöser Thromboembolien in den ersten 3 Wochen gilt (Tab. 3). Bei Apixaban orientierte sich die Dosisreduktion in der ARISTOTLE-Studie nicht an der Kreatinin-Clearance, sondern am Serumkreatininspiegel, dem Alter und dem Körpergewicht (Tab. 3).

Intensivmedizinisch relevante Arzneimittelinteraktionen

Das Risiko von Wechselwirkungen ist bei den NOAK wesentlich geringer als bei den Vitamin-K-Antagonisten. Dennoch sind einige pharmakodynamische und pharmakokinetische Interaktionen zu beachten.

Wie bei allen antithrombotisch wirkenden Substanzen ist von einem erhöhten Blutungsrisiko auszugehen, wenn die NOAK gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht werden, die ebenfalls die Blutgerinnung beeinträchtigen. Dies gilt für andere Antikoagulanzen, Plättchenhemmstoffe, Fibrinolytika, aber auch nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) und Antidepressiva der Klassen SSRI und SNRI.

Auf pharmakokinetischer Ebene kann es zu Wechselwirkungen mit Arzneistoffen kommen, die den Effluxtransporter P-Glykoprotein (P-gp) und CYP-3A4 (Rivaroxaban und Apixaban) induzieren oder hemmen. Denn alle 3 NOAK sind Substrate des „Rausschmeißerproteins“ P-gp und Rivaroxaban und Apixaban werden teilweise bzw. überwiegend von CYP-3A4 inaktiviert. Stoffe, die die Expression von P-gp und/oder CYP3A4 induzieren, reduzieren die NOAK-Exposition und damit potenziell ihre Wirksamkeit (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, hochdosierte Johanniskrautpräparate). Inhibitoren hingegen erhöhen die Wirksamkeit und können somit potenziell das Blutungsrisiko steigern (z. B. Amiodaron, Azol-Antimykotika, HIV-Proteasehemmer).

Darüber hinaus kann es bei Dabigatran aufgrund der pH-abhängigen Löslichkeit seines Prodrugs unter Komedikation mit Protonenpumpenhemmern zu einer um ca. 30% verringerten Bioverfügbarkeit kommen. In den bis dato vorliegenden Studien hat sich jedoch keine klinische Relevanz ergeben.

Tabelle 3

Dosierung der NOAK in der Schlaganfallprophylaxe (und Therapie venöser Thromboembolien bei Rivaroxaban) in Abhängigkeit von der Nierenfunktion.

| Kreatinin-Clearance | Dabigatran | Rivaroxaban | Apixaban |
|-------------------------------------|---|---|---|
| >80 ml/min | 2 × 150 mg/d | 1 × 20 mg/d (Akuttherapie venöser Thromboembolien: (Tag 1–21: 2 × 15 mg) | 2 × 5 mg/d |
| 50–80 ml/min | keine Dosisreduktion | keine Dosisreduktion | keine Dosisreduktion |
| 30–49 ml/min | keine Dosisreduktion oder 2 × 110 mg/d | 1 × 15 mg/d (Akuttherapie venöser Thromboembolien: (Tag 1–21: 2 × 15 mg) | s. u. |
| <30 ml/min | kontraindiziert | Anwendung mit Vorsicht | Anwendung mit Vorsicht |
| <15 ml/min | kontraindiziert | Anwendung nicht empfohlen | Anwendung nicht empfohlen |
| andere Parameter für Dosisreduktion | Alter 75–80 Jahre: keine Dosisanpassung oder 2 × 110 mg/d Alter ≥ 80 Jahre oder gleichzeitig Verapamil: 2 × 110 mg/d | – | Serumkreatinin ≥ 133 µmol/l (1,5 mg/dl) oder Körpergewicht ≤ 60 kg oder Alter ≥ 80 Jahre: 2 × 2,5 mg/d ¹ |

¹ Es ist zu erwarten, dass in der Zulassung die Vorgaben der ARISTOLE-Studie zur Dosisreduktion übernommen werden

Protonenpumpenhemmer können die Bioverfügbarkeit von Dabigatran reduzieren.

Über klinisch relevante Wechselwirkungen und Anwendungsbeschränkungen gibt Tab. 4 Auskunft.

Überwachung und Einfluss auf Laborparameter

Prinzipiell sind die NOAK aufgrund ihrer Wirkmechanismen (direkte Thrombin- bzw. Faktor-Xa-Hemmung statt Beeinflussung der Biosynthese des Prothrombin-komplexes) und ihre vergleichsweise kurzen Halbwertszeiten wesentlich besser steuerbar als das in Europa zur langfristigen Antikoagulation überwiegend verwendete Phenprocumon (Marcumar).

Unter Phenprocumon ist eine Überwachung zwingend erforderlich (Bestimmung der INR anhand der Messung der Thromboplastinzeit), um zunächst die individuell adäquate Dosis zu finden. Diese Dosis kann jedoch auch intraindividuell starken Schwankungen unterworfen sein, sodass eine regelmäßige Kontrolle und Anpassung während der gesamten Therapiedauer erforderlich bleibt.

Bei den NOAK gibt es keine Notwendigkeit zur Dosisfindung und anhaltenden Kontrolle [7]. Die Vorteile liegen auf der Hand: keine regelmäßigen Blutabnahmen, keine Labordiagnostik und damit reduzierte Kosten, keine potenziellen Fehlbestimmungen mit der Folge einer Über- oder Untertherapie, keine ständige Dosisanpassung und damit letztlich auch eine bessere Lebensqualität für den Patienten – obwohl dieser Punkt durchaus kontrovers diskutiert wird.

Kontrollindikation. Obwohl eine Überwachung nicht prinzipiell erforderlich ist, kann es dennoch Umstände geben, in denen eine Kontrolle durchaus wünschenswert wäre. Zu erwähnen sind hierzu folgende Situationen:

- Aufnahme eines bewusstlosen Patienten zur Notfallbehandlung wegen Blutung,
- dringender invasiver Eingriff (z. B. Thrombolyse nach Schlaganfall, Notoperation),
- elektiver Eingriff (z. B. PCI, Operation),
- Suizidversuch mit Verdacht auf Antikoagulanzen-Überdosierung,
- Thrombose oder Blutung unter laufender Antikoagulation,
- schwere Nieren- oder Leberinsuffizienz, akutes Nieren- oder Leberversagen,

Tabelle 4

Anwendungsbeschränkungen der NOAK bei Komedikation (gemäß Fachinformation).

| | Dabigatran | Rivaroxaban | Apixaban |
|--|---|--|--|
| P-gp-Substrat | ja | ja | ja |
| CYP3A4-Substrat | nein | ja | ja |
| Kontraindikation | Ketoconazol, Itraconazol Ciclosporin, Tacrolimus | | |
| Anwendung nicht empfohlen bzw. vermeiden | Voriconazol, Posaconazol HIV-Proteaseinhibitoren Dronedaron Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin, Phenytoin | Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol HIV-Proteaseinhibitoren | Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol HIV-Proteaseinhibitoren |
| mit Vorsicht anwenden | Amiodaron, Verapamil, Chinidin | Rifampicin, Johanniskraut, Pheno- barbital, Carbamazepin, Phenytoin | Rifampicin, Johanniskraut, Pheno- barbital, Carbamazepin, Phenytoin |
| Dosisreduktion | Verapamil (Schlaganfallprophylaxe: 2 × 110 mg/d, Prophylaxe venöser Thromboembolien: 1 × 2 Kapseln à 75 mg/d) Amiodaron, Chinidin (nur bei Propy- laxe venöser Thromboembolien) | | |

- Beurteilung des Einflusses der Komedikation auf die Pharmakokinetik des eingesetzten Antikoagulans.

In diesen Fällen ist eine Bestimmung des NOAK-Plasmaspiegels inzwischen mit diversen Methoden möglich, wobei die Tests jeweils mit dem entsprechenden NOAK zu kalibrieren sind und das Ergebnis in Nanogramm pro Milliliter angegeben wird [8]. Sofern es sich nicht um eine Messung im Notfall handelt, misst man entweder den Spitzenspiegel oder den Talspiegel (d. h. unmittelbar vor Einnahme der nächsten Dosis).

Die Bestimmung der INR ist völlig ungeeignet zur Überwachung der NOAK, da es hierdurch zu folgeschweren Fehlinterpretationen kommen kann. Denn je nach Reagens und Patient können sich sehr hohe INR-Werte ergeben, die jedoch keinerlei klinische Aussagekraft haben.

Bestimmung von Dabigatran. Für Dabigatran steht mit dem Hemoclot-DTI-Kit („diluted thrombin time“) ein Gerinnungstest zur Verfügung [9]. Ebenso eignen sich die „ecarin clotting time“ (ECT) sowie der „ecarin chromogenic assay“ (ECA), wobei es allerdings nur für die chromogene Variante einen zertifizierten Test gibt. Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) eignet sich allenfalls im Notfall zur schnellen, annähernden

Abschätzung des Plasmaspiegels. Die klassische Thrombinzeit reagiert sehr sensitiv auf Dabigatran und erlaubt daher eine sichere Ja-Nein-Aussage zur Anwesenheit von Dabigatran im Plasma.

Bestimmung von Rivaroxaban und Apixaban. Methode der Wahl zur Bestimmung des Rivaroxaban- und Apixaban-Plasmaspiegels ist die chromogene Messung der anti-Xa-Aktivität (wie bei NMH und Fondaparinux). Mittlerweile gibt es mehrere aXa-Assays mit entsprechenden Kalibratoren. Ein Beispiel ist der STA Rotachrom Heparin, der in der Fachinformation von Apixaban empfohlen wird. Wie für Rivaroxaban demonstriert, kann man mit geringfügigen Modifikationen direkte Faktor-Xa-Hemmer sogar selektiv mit dem aXa-Assay erfassen – ohne Interferenzen durch Heparine, Fondaparinux oder Plasmaproteine [10]. Während Apixaban keine verwertbaren Effekte in den globalen Gerinnungstests zeigt, verlängert Rivaroxaban die Thromboplastinzeit (TPZ) je nach verwendetem Reagens. Die Messung von Rivaroxaban mit der TPZ unter Verwendung von Neoplastin oder einem ähnlich sensitiven Reagens ist allerdings nur als Option zu sehen, wenn kein aXa-Assay durchführbar ist.

Beurteilung der Messwerte. Bei der Beurteilung des Plasmaspiegels eines NOAK sind folgende Aspekte zu berücksichtigen (Abb. 1):

- Wegen des schnellen Anflutens und der vergleichsweise kurzen Halbwertszeit ist die Aussagekraft eines Messwerts stark eingeschränkt, wenn nicht bekannt ist, wann die letzte Dosis vor der Blutabnahme eingenommen wurde.
- Je nach Zeitspanne zwischen Blutabnahme und Erhalt des Laborergebnisses ist der Wert nicht mehr aktuell, da die Plasmakonzentration im Patienten entsprechend der Halbwertszeit des NOAK inzwischen gesunken ist.
- Aufgrund der interindividuellen Schwankungen des Plasmaspiegels (Tab. 1) kann der Höchst- bzw. Talspiegel erheblich variieren [11].
- Es gibt bislang keine klinischen Daten zur Korrelation zwischen dem NOAK-Plasmaspiegel und der Wirksamkeit und Sicherheit. Die in der Fachinformation zu Dabigatran angegebenen Schwellenwerte für ein erhöhtes Blutungsrisiko sind zwar plausibel (Talspiegel > 200 ng/ml, Tal-aPTT-Ratio > 2,0 für 2-mal täglich 150 mg Dabigatran), aber nicht klinisch validiert.

Prinzipiell stellt sich daher die Frage nach der klinischen Konsequenz bzw. Sinnhaftigkeit einer Bestimmung des Plasmaspiegels. Innerhalb von spätestens 2 Halbwertszeiten ist die klinische Wirkung der NOAK in der Regel abgeklungen. Im Falle einer interventionspflichtigen Blutung muss man mangels eines spezifischen Antidots ohnehin auf eine empirische Gerinnungstherapie zurückgreifen (s. u.).

Die NOAK können prinzipiell Gerinnungstests und andere thrombin- oder Faktor-Xa-abhängige hämostaseologische Tests beeinflussen und daher deren Messergebnisse verfälschen. Blut für hämo-

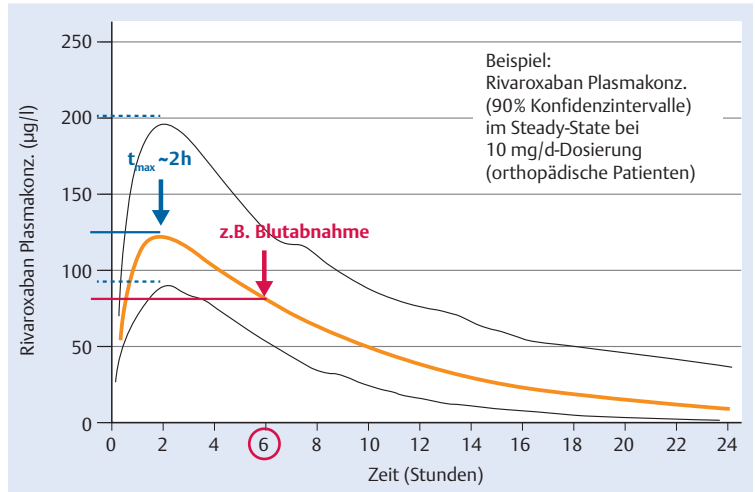


Abb. 1 Problematik des schnellen An- und Abflutens bei der Überwachung einer NOAK-Therapie [26].

staseologische Untersuchungen sollte man daher immer zum Zeitpunkt des Talspiegels der NOAK abnehmen.

Interaktion mit Standard-Gerinnungstests. Die globalen Gerinnungstests messen die Zeit bis zum Entstehen eines Fibringerinnsels und dienen der Beurteilung des individuellen Gerinnungsstatus des Patienten. Da die NOAK ebenso wie die parenteralen direkten Thrombinhemmer das Entstehen eines Gerinnsels konzentrationsabhängig verhindern, kommt es zu Interaktionen mit diesen Standard-Gerinnungstests (Verlängerung der TPZ bzw. Erniedrigung des Quick Werts und Verlängerung der aPTT). Einerseits kann so die Gerinnungsdiagnostik erschwert werden, andererseits beeinflusst der individuelle Gerinnungsstatus des Patienten die Bestimmung des NOAK-Plasmaspiegels mit diesen Tests (Tab. 5).

| Tabelle 5 | | | | | | | |
|---|------|-----|----------------------|--------------|-------------------|-----|-------------------|
| Gerinnungstests, die von NOAK beeinflusst werden. | | | | | | | |
| | aPTT | TPZ | Heptest ¹ | Thrombinzeit | PiCT ² | ECT | Anti-Xa-Aktivität |
| Dabigatran | ++ | + | * | ++ | + | ++ | * |
| Rivaroxaban | + | ++ | ++ | - | + | - | + |
| Apixaban | (+) | (+) | +(?) | - | ? | - | + |

¹ Heptest = Anti Faktor X₂-Aktivität zum Monitoring von niedermolekularen Heparinen

² PiCT = Prothrombinase induced clotting time

++ starke Beeinflussung der Gerinnungstests

+ mäßige Beeinflussung der Gerinnungstests

(+) leichte Beeinflussung der Gerinnungstests

? fragliche Beeinflussung der Gerinnungstests

* keine Datenlage

Allerdings ist das Ausmaß der Gerinnungszeitverlängerung in Gegenwart der NOAK nicht nur von deren Plasmakonzentration, sondern von etlichen weiteren Parametern abhängig. So reagiert beispielsweise die aPTT durchschnittlich empfindlicher auf Dabigatran als auf Rivaroxaban – bei der TPZ ist es umgekehrt. Die Effekte von Apixaban auf die Gerinnungstests sind schwächer ausgeprägt und im therapeutischen Bereich (<250 ng/ml) wahrscheinlich nicht relevant [12]. Ferner spielt das Testreagens eine wichtige Rolle [13].

Eine verlängerte aPTT oder TPZ (bzw. ein erniedrigter Quick-Wert) *kann* somit, muss aber nicht auf die Anwesenheit eines NOAK hinweisen – und normale Werte schließen dies nicht zwingend aus.

Je nach Intention einer Gerinnungskontrolle mit den Globaltests empfiehlt sich folgendes Vorgehen:

- Kontrolle des Gerinnungsstatus des Patienten: Da die NOAK hierbei als Störfaktor anzusehen sind, sollte man die Blutentnahme zum Zeitpunkt des Talspiegels (also unmittelbar vor der nächsten Tabletteneinnahme), nach Aussetzen einer Dosis (sofern akzeptabel) oder 24 h nach dem präoperativen Absetzen des NOAK durchführen.
- Kontrolle der Gerinnungsparameter vor einem Notfalleingriff bei einem Patienten, der vermutlich unter NOAK steht: Sind aPTT und TPZ pathologisch (cave: bei Apixaban in der Regel nicht der Fall), sollte man einen spezifischeren Test zur Messung der NOAK durchführen (ggf. genügt eine Thrombinzeitmessung zum Nachweis von Dabigatran und eine aXa-Messung im Heparin-Assay). Ist dies nicht möglich, aber ein Aufschub des Eingriffs um einige Stunden akzeptabel, sollte man eine wiederholte Messung bei Anwesenheit von NOAK kürzere Zeiten ergeben. Ist der Eingriff nicht aufschiebbar, muss man alle Maßnahmen zur Behandlung einer Blutung vorbereiten.
- Kontrolle der Antikoagulation mit NOAK: Die Blutentnahme für eine solche Messung sollte man zum Zeitpunkt des Spitzenspiegels durchführen (2–4 h nach Einnahme). Eine Bestimmung mit aPTT oder TPZ anstelle eines geeigneteren Tests ist für diesen Zweck allerdings nicht empfehlenswert.

Anzumerken ist, dass NOAK nicht nur die Globaltests beeinflussen, sondern mehr oder weniger auch andere hämostaseologische Tests – z. B. führt Rivaroxaban zu einem falsch positiven DRVVT-Test auf Lupusantikoagulantien und Dabigatran zu einem falsch negativen APC-Resistenz-Test. Dies gilt auch für thrombinabhängige chromogene Tests im Fall von Dabigatran und für faktor-Xa-abhängige chromogene Tests im Fall von

Rivaroxaban und möglicherweise auch Apixaban (z. B. chromogene Antithrombintests). Um Artefakte zu minimieren, sollte man solche Tests daher immer zum Zeitpunkt des Talspiegels durchführen.

Vorgehen bei Notfallinterventionen oder akuten Blutungen

Es wird als großer Nachteil empfunden, dass es keine spezifischen Antidote für die NOAK gibt. Als Gegenbeispiele werden PPSB und Vitamin K für Vitamin-K-Antagonisten und Protaminsulfat für die Heparine angeführt. Allerdings muss man diesbezüglich daran erinnern, dass die Bindung der Heparine an Protamin reversibel ist, dass die niedermolekularen Heparine (NMH) ohnehin nur teilweise mit Protaminsulfat neutralisierbar sind und dass die Wirkung von Vitamin K erst nach 1–2 Tagen eintritt (Biosynthese aktivierbarer Gerinnungsfaktoren), also nach einer Zeitspanne, nach der die NOAK ohnehin in den meisten Fällen bereits eliminiert sind.

PPSB wirkt sofort, ist aber per definitionem kein Antidot der Vitamin-K-Antagonisten, sondern ein prohämostatisch wirkendes Agens, das als solches prinzipiell auch bei allen anderen Antikoagulantien einsetzbar ist. Allerdings gibt es gegenwärtig zum Einsatz von PPSB bei einer Antikoagulation mit NOAK noch keine klinische Evidenz und damit herrscht berechnete Unsicherheit (z. B. bezüglich der Dosierung).

Dennoch kann die Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung in 2 wesentlichen klinischen Situationen wichtig werden:

- dringlicher notfallmäßiger Eingriff,
- akute Blutung.

Für das therapeutische Vorgehen sind die Stärke der Blutung bzw. die Dringlichkeit der Intervention wie auch der klinische Zustand des Patienten maßgeblich (Abb. 2).

Abwartendes Verhalten. Aufgrund der relativ kurzen Halbwertszeit der NOAK ist ein schneller Abfall der Plasmakonzentration und – im Gegensatz zu den Vitamin-K-Antagonisten – gleichzeitig auch der antikoagulatorischen Wirkung zu erwarten. Bei leichten Blutungen und stabilem klinischem Zustand kann man somit das Abklingen der Wirkung abwarten. In der Regel ist dies bei den NOAK nach 16–24 h der Fall. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass bei Dabigatran die Halb-

wertszeit bei eingeschränkter Nierenfunktion deutlich verlängert sein kann – bei einer Kreatinin-Clearance von 50–79 ml/min im Mittel auf 15,3 h (42,7%; 11,7–34,1 h), bei 30–49 ml/min auf 18,4 h (18,5%; 13,3–23,0 h).

In vielen Fällen ist bei leichten und mäßigen Blutungen und stabilem Patient – neben den Basismaßnahmen zur Stabilisierung der Hämostase – ein Abwarten des raschen Abklingens der Wirkung ausreichend.

Aktivkohle. Bei letztmaliger Gabe innerhalb von weniger als 2 h (Dabigatran) bzw. 3 h (Rivaroxaban, Apixaban) kann man die orale Gabe von Aktivkohle erwägen, um die Resorption des NOAK zu vermindern. Aufgrund der niedrigeren Plasmaproteinbindung kann Dabigatran im Gegensatz zu Rivaroxaban und Apixaban theoretisch zum Teil (ca. 68% nach 4 h) via Dialyse eliminiert werden [14]. Inwieweit diese evidenzschwache Option im Notfall sinnvoll ist, bleibt eine Einzelfallentscheidung.

Blutprodukte. Die Wirkung von PPSB (entsprechend dem im angloamerikanischen Raum gebräuchlichen Prothrombin Complex Concentrate, PCC) auf die antikoagulatorischen Effekte von Dabigatran und Rivaroxaban wurde kürzlich in 2 Studien an gesunden Probanden untersucht [15, 16]. In wieweit die ex vivo nachgewiesene Aufhebung der antikoagulatorischen Effekte tatsächlich Einfluss auf eine aktive Blutung hat, ist noch fraglich [17].

Ähnliches gilt für FEIBA (aktiviertes PPSB) und rekombinanten Faktor VIIa, für die Marlu et al. [16] ebenfalls ex vivo eine Aufhebung der Antikoagulation fanden. Man muss allerdings das Risiko potenziell schwerwiegender thromboembolischer Komplikationen berücksichtigen – insbesondere wenn bereits aktivierte Gerinnungsfaktoren (FEIBA und Faktor VIIa) appliziert werden. In der Fachinformation von NovoSeven wird seit 2009 aufgrund entsprechender Ereignisse explizit darauf hingewiesen, dass NovoSeven außerhalb der zugelassenen Indikationen nicht angewendet werden sollte (Fachinfo NovoSeven Januar 2012; „Thromboembolische Ereignisse“).

Protaminsulfat oder Vitamin K sind keine Option, um die antikoagulatorische Wirkung der NOAK zu beeinflussen, wobei Protaminsulfat nicht nur wirkungslos, sondern gefährlich ist.

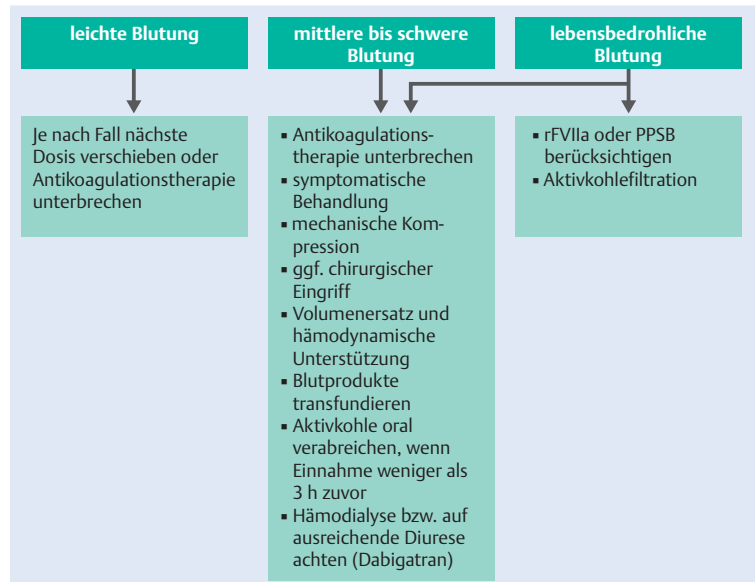


Abb. 2 Vorgehen bei akuten Blutungen und Notfalleingriffen (nach [25]).

Tabelle 6

Möglichkeiten der Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung der NOAK bei starker Blutung oder dringlicher Intervention. Informationen aus Fachinformationen, teilweise basierend auf (tier-)experimentellen Daten und Probandenstudien.

| NOAK | Aktivkohle (<3 h) | PPSB | F VIIa | Dialyse | FFP | FEIBA ¹ |
|-------------|-------------------|------|--------|---------|-----|--------------------|
| Dabigatran | + | + | + | + | + | + |
| Rivaroxaban | + | + | + | – | + | + |
| Apixaban | + | ? | + | – | + | ? |

¹ Factor VIII Inhibitor Bypassing Activity

Tab. 6 gibt einen Überblick über die Möglichkeiten der Aufhebung der Wirkung verschiedener NOAK gemäß der derzeit bestehenden Evidenz.

NOAK im intensivmedizinischen und operativen Umfeld

Prinzipiell unterscheidet man 2 Patientengruppen unter NOAK:

- Patienten, die NOAK zur Thromboseprophylaxe nach Implantation einer Hüft- oder Knieendoprothese bekommen,
- Patienten, die ein NOAK therapeutisch bei Vorhofflimmern oder die Rivaroxaban zur Therapie einer

Tabelle 7

Elektive invasive Eingriffe unter Dabigatran (Fachinformation Stand Mai 2012) [11].

| Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance) | Geschätzte Halbwertszeit | Zeitpunkt für Absetzen vor Eingriff | |
|--------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| | | normales Blutungsrisiko | hohes Blutungsrisiko oder schwere OP |
| > 80 ml/min | ca. 13 h | 24 h | 2 Tage |
| > 50 bis ≤ 80 ml/min | ca. 15 h | 1–2 Tage | 2–3 Tage |
| > 30 bis ≤ 50 ml/min | ca. 18 h | 2–3 Tage (> 48 h) | 4 Tage |

Nach Eingriff bei gesicherter Hämostase Fortsetzung der Dabigatran-Therapie

tiefen Bein- und Beckenvenenthrombose oder Lungenembolie erhalten.

Prophylaktische Gabe. Gemäß den Herstellerinformationen wird zur Prophylaxe erst postoperativ mit der Gabe der NOAK begonnen. Empfohlener Beginn der Thromboseprophylaxe:

- Dabigatran: 1–4 h postoperativ (halbe Dosis),
- Rivaroxaban: 6–10 h postoperativ,
- Apixaban: 12–24 h postoperativ.

Im Gegensatz zu der in Deutschland noch üblichen Praxis des präoperativen Beginns der Thromboseprophylaxe mit NMH setzt die Prophylaxe mit NOAK und Fondaparinux erst postoperativ ein.

Nach diesen Angaben muss man also für jeden Patienten anhand des Operationsendes und des individuellen Blutungsrisikos den Zeitpunkt der ersten Gabe festlegen, was einen deutlichen Mehraufwand bedeutet und dem Bestreben der Medikamentengabe nach einem festen Zeitschema entgegensteht. Ob ein Verschieben der ersten postoperativen Gabe zur Abstimmung mit einem festen Einnahmerhythmus und festen Zeitintervallen zur Anlage oder zum Entfernen neuroaxialer Katheter sicher möglich ist, wurde bisher nicht untersucht. Lediglich für Fondaparinux ist die Sicherheit eines derartigen Vorgehens bewiesen [18].

Therapeutische Gabe. Das thromboembolische Risiko bei Intensivpatienten wird neben der Grunderkrankung und ggf. der Operation auch erhöht durch Faktoren wie Immobilisierung, Analgosedierung, mechanische Beatmung, zentralvenöse Katheter und schwere Infektionen oder Tumorerkrankungen. Somit sind diese Patienten fast ausnahmslos als Hochrisikopatienten einzustufen [19]. Generell liegt der Vorteil der NOAK darin, dass bei Patienten, die mit NOAK behandelt werden und sich einer Operation unterziehen müssen,

prinzipiell keine Überbrückungstherapie zur Antikoagulation wie bei den Vitamin-K-Antagonisten notwendig ist. Die erforderliche perioperative Lücke in der Gerinnungshemmung erreicht man durch einfaches Auslassen der Dosis am Operationstag (letzte Einnahme spätestens 24 h vor der Operation). Bei großen Eingriffen und Operationen mit hohem Blutungsrisiko kann auch bei normaler Nierenfunktion ein Zeitintervall ab der letzten Einnahme von 48 h nötig werden. Zu beachten ist allerdings, dass Dabigatran bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion früher abzusetzen ist (Tab. 7).

Postoperativ sollte die Medikation möglichst bald wieder aufgenommen werden, falls die klinische Situation es erlaubt und eine angemessene Hämostase eingesetzt hat [20]. Dies bedeutet, dass die NOAK bei Intensivpatienten mit gestörter enteraler Resorption, unmöglicher enteraler Aufnahme, hämodynamischer Instabilität oder Schock keine Therapieoption darstellen.

Bekanntlich ist die Wirksamkeit subkutan verabreichten unfraktionierten oder niedermolekularen Heparins bei Patienten mit erniedrigtem HZV oder bei der Gabe von Vasopressoren fraglich. Ebenso wie in diesen Fällen ist bei nicht möglicher Gabe von NOAK die i. v. Gabe von unfraktioniertem Heparin – wie auf 30% aller Intensivstationen in Deutschland – eine Alternative [21].

Wenn die direkte postoperative Gabe von NOAK nicht möglich oder kontraindiziert ist, bietet sich eine 1- bis 2-malige Gabe von subkutanen NMH, Fondaparinux oder die i. v. Heparinisierung an.

Soll der Patient nach Stabilisierung wieder auf ein NOAK umgestellt werden, so verabreicht man einfach statt der nächsten Injektion das NOAK in der indizierten Dosierung.

Zeitabstände zur Anlage und Entfernung neuroaxialer Katheter

Risikofaktoren für die Bildung spinaler epiduraler Hämatome sind bei neuroaxialen Katheterverfahren nicht nur das Anlegen, sondern auch die Manipulation, das Entfernen von Kathetern, die Gabe von Antikoagulanzen und eine eingeschränkte Nierenfunktion. Daher muss man bei Patienten mit Spinal- und Periduralanästhesie bei der Gabe von NOAK Zeitintervalle einhalten (Tab. 8).

Da prospektive kontrollierte Studien zur Risikobestimmung und zur Wahl der optimalen Zeitabstände kaum möglich sind, basieren die bestehenden Empfehlungen auf pharmakokinetischen Daten. Als sicher wird ein Plasmaspiegel von ca. 25% des Spitzenspiegels angesehen. Dieser ist üblicherweise nach 2 Halbwertszeiten der Substanz erreicht. Allerdings kann bei gleichzeitig bestehender Niereninsuffizienz, höherem Lebensalter oder Komedikation mit anderen Antikoagulanzen ein längeres Intervall nötig werden [23]. Diese Umstände sind in der ESA-Empfehlung berücksichtigt, sodass man hier teils längere Zeitintervalle findet als die vom Hersteller angegebenen (Tab. 8).

Für Dabigatran wird eine rückenmarknahe Regionalanästhesie mit postoperativ liegendem Katheter nicht empfohlen. Die Antikoagulation mit Dabigatran sollte frühestens 2 h nach Entfernung eines Periduralkatheters beginnen.

Cave: Die Angaben zu den Zeitintervallen vor neuroaxialen Verfahren beziehen sich jeweils auf die Dosierungen zur Thromboseprophylaxe. Zu rückenmarknahen Punktionen unter therapeutischer Antikoagulation gibt es keine Empfehlungen.

Keinerlei Evidenz besteht für den off-label Einsatz der NOAK als Antikoagulans zur Überbrückung während einer Pausierung von Vitamin-K-Antagonisten, sodass von dieser durchaus ökonomischen Option strikt abzuraten ist.

NOAK sollten nicht als Substanz zur Überbrückung „missbraucht“ werden.

Tabelle 8

Zeitintervalle zu neuroaxialen Verfahren unter Antikoagulanzen (nach [22]).

| | Zeit vor Intervention/ neuroaxialem Verfahren | Zeit zur nächsten Dosis nach neuroaxialem Verfahren |
|--|--|--|
| unfraktionierte Heparine (Prophylaxe) | 4–6 h | 1–2 h |
| unfraktionierte Heparine (Therapie) | 4–6 h | 1–2 h (6–12 h nach „blutiger“ Punktion) |
| NMH (Prophylaxe) | 12 h | 4 h |
| NMH (Therapie) | 24 h | 4 h |
| Fondaparinux | 36–42 h | 6–12 h |
| Dabigatran | kontraindiziert | ≥6 h |
| Rivaroxaban (Prophylaxe) | 22–26 h | 4–6 h |
| Apixaban (Prophylaxe) | 26–30 h | 4–6 h (Fachinfo: ≥5 h) |
| Vitamin-K-Antagonisten | INR < 1,4 | nach Katheterentfernung |
| Argatroban | 4 h | 2 h |
| Clopidogrel | 7 Tage | nach Katheterentfernung |
| Prasugrel | 7–10 Tage | 6 h nach Katheterentfernung |

Kernaussagen

- Bei den neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) handelt es sich um *Dabigatran* (direkter Thrombinhemmer) sowie *Apixaban* und *Rivaroxaban* (direkte Faktor-Xa-Hemmer).
- Ein wichtiger Vorteil der NOAK ist ihre gute Steuerbarkeit aufgrund des schnellen Wirkungsbeginns und des ebenfalls schnellen Wirkungsendes nach Absetzen.
- Vor Interventionen ist kein vorzeitiges Absetzen und keine aufwendige Überbrückungstherapie erforderlich.
- Der Zeitpunkt des postoperativen Applikationsbeginns muss individuell unter Beachtung des Risikoprofils des Patienten und den gegebenen Herstellerempfehlungen gewählt werden.
- Es gibt für NOAK kein spezifisches Antidot, aber aufgrund der kurzen Halbwertszeit und mit der Gabe von Blutprodukten sind Notfälle meist gut beherrschbar.
- NOAK können Standard-Gerinnungstests und andere hämostaseologische Tests beeinflussen und Gerinnungsparameter verfälschen. Daher ist hierbei die Kommunikation zwischen Labor und Arzt besonders wichtig.

Interessenkonflikt: Frau Prof. Alban erhielt Vortragshonorare der Firmen Astra-Zeneca, Bayer Vital, Daiichi-Sankyo, GSK, LEO Pharma, Novartis Pharma und Pfizer Pharma. Honorierte Advisory-Board-Tätigkeiten: Bayer Vital, Boehringer, BMS, GSK, LEO Pharma. Dr. Lutz erhielt Vortragshonorare der Firmen CSL Behring und Novartis.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Jürgen T. Lutz
Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
St.-Vinzenz-Hospital Köln
Merheimer Straße 221–223
50733 Köln
E-Mail: anaesthesie@vinzenz-hospital.de

Über die Autoren

Jürgen T. Lutz



Dr. med., DEAA, EDIC. Jahrgang 1968. Studium an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, 1995–1998 Facharztausbildung am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Forschungsaufenthalt an der UCSF San Francisco (USA). 1998–2005 Assistenzarzt und Oberarzt am Uniklinikum Essen. Seit 2005 Chefarzt und seit 2009 stellvertretender Ärztlicher Direktor am St.-Vinzenz-Hospital Köln, akad. Lehrkrankenhaus der Universität zu Köln. Weiterbildungen: Spezielle Intensivmedizin, spezielle Schmerztherapie, Palliativmedizin, Leitender Notarzt. Mitglied des Prüfungsausschusses der Ärztekammer Nordrhein (Anästhesiologie und spezielle Intensivmedizin). Seit 2011 Lehrauftrag für das Fach Physiologie/Pathophysiologie an der Hochschule Fresenius. Mitglied verschiedener Arbeitsgruppen zum Thema Hämostaseologie. Wissenschaftlicher Beirat und Gründungsmitglied der Nordrheinischen Gerinnungsrunde.

Susanne Alban



Prof. Dr. rer. nat. 1983–1988 Pharmaziestudium an der Universität Regensburg. 1989 und 1990 Forschungsaufenthalt an der Universität Heidelberg, Fakultät für Innere Medizin. 1993 Promotion am Institut für Pharmazeutische Biologie der Universität Regensburg. 1994 und 1996 Post-doc-Aufenthalte an der Loyola University Medical Center, Chicago. 1999 Habilitation im Fach Pharmazeutische Biologie. 1999–2002 Oberassistentin am Institut für Pharmazie der Universität Regensburg. Seit 2002 C3-Professorin für Pharmazeutische Biologie und Direktorin des Pharmazeutischen Instituts der Christian-Albrecht-Universität Kiel. Seit 2009 Mitglied der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker.

Literatur

- 1 Eisert WG, Huel N, Stangier J et al. Dabigatran: an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 1885–1889
- 2 Büller HR, Prins MH, Lensin AW et al. EINSTEIN-PE Investigators Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287–1297
- 3 Mega JL, Braunwald E, Wiviott S et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 9–19
- 4 Oldgren J, Budaj A, Granger CB et al. RE-DEEM Investigators. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011; 32: 2781–2789
- 5 Alexander JH, Lopes RD, James S et al. APPRAISE-2 Investigators Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365: 699–708
- 6 Harder S. Renal Profiles of anticoagulants. *J Clin Pharmacol* 2011; 52: 964–975
- 7 Favaloro EJ, Lippi G. Laboratory testing and/or monitoring of the new oral anticoagulants/antithrombotics: for and against? *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 755–757
- 8 Alban S. Monitoring von Antikoagulanzen. In: Barthels M, von Depka M (Hrsg.) *Gerinnungskompodium – Schnellorientierung, Befundinterpretation, klinische Konsequenzen*. Stuttgart: Thieme; 2012: 764–795
- 9 Stangier J, Feuring M. Using the HEMOCLOT direct thrombin inhibitor assay to determine plasma concentrations of dabigatran. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012; 23: 138–143
- 10 Samama MM, Amiral J, Guinet C et al. An optimised, rapid chromogenic assay, specific for measuring direct factor Xa inhibitors (rivaroxaban) in plasma. *Thromb Haemost* 2010; 104: 1078–1079
- 11 van Ryn J, Stangier J, Haertter S et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1116–1127
- 12 Barrett YC, Wang J, Knabb R et al. Apixaban decreases coagulation activity in patients with acute deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2010; 105: 181–189
- 13 Samama MM, Guinet C. Laboratory assessment of new anticoagulants. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 761–772
- 14 Hankey GJ, Eikelboom JW. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. *Circulation* 2011; 123: 1436–1450

- 15 Erenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK et al. Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by Prothrombin Complex Concentrate. A randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011; 124: 1573–1579
- 16 Marlu R, Hodaj E, Paris A et al. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of Dabigatran and Rivaroxaban: a randomised crossover ex-vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2012; 108: 217–224
- 17 Levi M. Reverse engineering for new oral anticoagulants: non-specific reversal agents and the anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban. *Thromb Haemost* 2012; 108: 201–202
- 18 Colwell CWJ, Kwong LM, Turpie AG et al. Flexibility in administration of fondaparinux for prevention of symptomatic venous thromboembolism in orthopaedic surgery. *J Arthroplasty* 2006; 21: 36–45
- 19 Gogarten W, Hoffmann K, van Aken H. Empfehlungen für die Anwendung konventioneller und neuer Antithrombotika aus anästhesiologischer Sicht. *Unfallchirurg* 2010; 113: 908–914
- 20 Schellong SM, Haas S. Perioperative Thromboseprophylaxe – Neue orale Antikoagulanzen und ihre Anwendung im Umfeld operativer Eingriffe. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie* 2012; 47: 266–273
- 21 Hilbert P, Teumer P, Stuttmann R. Prevention of thromboembolism in German intensive care units: Results of a nationwide survey. *Anaesthesist* 2008; 57: 242–250
- 22 Gogarten W, Vandermeulen E, van Aken H et al. Regional anesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesth* 2010; 27: 999–1015
- 23 Rosencher N, Bonnet MP, Sessler DI. Selected new antithrombotic agents and neuraxial anesthesia for major orthopaedic surgery: management strategies. *Anesthesia* 2007; 62: 1154–1160
- 24 Loew A, Riess H. Perioperative Thromboseprophylaxe/Medikamentöse Thromboseprophylaxe in der Intensivmedizin. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie* 2012; 47: 254–262
- 25 Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 14: 1385–1413
- 26 Mueck W, Eriksson B, Borris L et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in patients undergoing total hip replacement: comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics with once- and twice-daily dosing. *Blood* 2006; 108: 903

CME-Fragen

CME-Teilnahme

- ▶ Viel Erfolg bei Ihrer CME-Teilnahme unter <http://cme.thieme.de>
- ▶ Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für eine CME-Teilnahme verfügbar.
- ▶ Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, unter <http://cme.thieme.de/hilfe> finden Sie eine ausführliche Anleitung.

1

Was zählt *nicht* zu den potenziellen Vorteilen der NOAK?

- A Die Substanzen sind einfach zu antagonisieren.
- B In der Regel kann auf eine Überbrückungstherapie verzichtet werden.
- C Prinzipiell ist keine Überwachung notwendig.
- D Eine HIT kommt nicht vor.
- E Sie haben eine relativ gute Steuerbarkeit.

2

Welche Aussage zur Pharmakologie der NOAK ist *richtig*?

- A Rivaroxaban liegt als Prodrug vor.
- B Rivaroxaban ist dialysierbar.
- C Bei Rivaroxaban und Apixaban muss bei Niereninsuffizienz die Dosis zur Prophylaxe venöser Thromboembolien nicht reduziert werden.
- D Die Leberfunktion ist für keine der Substanzen relevant.
- E Rivaroxaban und Apixaban kumulieren bei Niereninsuffizienz stärker als Dabigatran.

3

Welche Aussage zur Verstoffwechslung von NOAK und zur Gerinnungsdiagnostik ist *falsch*?

- A Alle NOAK sind Substrate des P-Glykoproteins.
- B Die Verstoffwechslung über Cytochrom-Isoenzyme spielt für keines der NOAK eine Rolle.
- C Mit einer Veränderung der aPTT ist unter der Therapie mit allen NOAK zu rechnen.
- D Eine Therapie mit Rivaroxaban beeinflusst den Quick-Wert.
- E Das Ausmaß der Veränderung der aPTT korreliert nicht mit der klinischen Wirksamkeit der NOAK.

4

Welche Aussage ist bei einer akuten Blutung unter NOAK-Therapie *richtig*?

- A Bei einer Blutung unter Rivaroxaban sollte man immer PPSB substituieren.
- B Vitamin K ist im Falle von Dabigatran hilfreich.
- C Für das Vorgehen ist im Wesentlichen das Ausmaß der Blutung und der Zustand des Patienten entscheidend.
- D Die Gabe von Aktivkohle ist innerhalb der ersten 6 h nach Einnahme sinnvoll.
- E Alle NOAK können dialysiert werden.

5

Welche Aussage zum perioperativen Einsatz von NOAK ist *falsch*?

- A Mit der Gabe von NOAK zur Thromboseprophylaxe beginnt man postoperativ.
- B Nach einer präoperativen Gabe von Dabigatran sind neuroaxiale Verfahren kontraindiziert.
- C Nach Anlage eines Periduralkatheters kann man NOAK frühestens nach 12 h geben.
- D Als Überbrückungssubstanz sollte man NOAK nicht einsetzen.
- E Rivaroxaban ist für den therapeutischen Einsatz bei tiefer Becken- und Beinvenenthrombose und Lungenembolie zugelassen.

CME-Fragen

Neue orale Antikoagulanzen (NOAK) in der Intensivmedizin

6

Welche Aussage zur NOAK-Behandlung ist *richtig*?

- A Das Vorgehen bei einer akuten Blutung ist laut Fachinformation für alle NOAK gleich.
- B Dabigatran wird zu einem großen Anteil renal eliminiert.
- C Die Dosis-Wirkungs-Beziehung der NOAK ist extrem variabel.
- D Die initiale Zulassung erhielten alle NOAK für die Therapie des Vorhofflimmerns.
- E Mit weiteren Zulassungen für neue Indikationen ist aufgrund der schlechten Studienlage nicht zu rechnen.

7

Welche Aussage zu Gerinnungstests und der Behandlung von Blutungen unter NOAK-Therapie ist *richtig*?

- A Die Bestimmung der anti-Xa-Aktivität für Dabigatran wird empfohlen.
- B Zum Ausschluss der Anwesenheit von NOAK kann eine Bestimmung der Globalgerinnungstests (aPTT, Quick) durchaus sinnvoll sein.
- C Die Beeinflussung der Globalgerinnungstests (aPTT, Quick) ist unabhängig vom Zeitpunkt der Blutentnahme.
- D Neben einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung muss man Rivaroxaban in halbtherapeutischer Dosis geben.
- E In randomisierten Studien konnte die Wirksamkeit von Faktor VIIa bei Blutungen unter NOAK bewiesen werden.

8

Welche Aussage zur Anwendung der NOAK in der Intensivmedizin ist *richtig*?

- A NOAK müssen immer am Tag der Operation gegeben werden.
- B Die ESA-Empfehlungen sehen in der Regel eine 2 – bis 3-tägige Karenz der NOAK vor Operationsbeginn vor.
- C Alle NOAK können über eine Magensonde gegeben werden.
- D Das Zeitintervall zwischen der Gabe der NOAK und der Durchführung neuroaxialer Verfahren ist kürzer als bei unfraktioniertem Heparin.
- E Häufig ist die erforderliche „Lücke“ in der perioperativen Gerinnungshemmung durch einfaches Auslassen der präoperativen Dosis zu erreichen.

9

Welche Aussage zum Einsatz von NOAK ist *falsch*?

- A Die Spitzenspiegel werden bei den NOAK in der Regel innerhalb der ersten 3 h nach Einnahme erreicht.
- B Dabigatran liegt als Prodrug vor.
- C Die NOAK zeigen weniger Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln als andere Antikoagulanzen.
- D Die Gabe von Rivaroxaban zusätzlich zur dualen Thrombozytenaggregationshemmung ist kontraindiziert.
- E Apixaban wirkt über eine Hemmung von Faktor Xa.

10

Welche Aussage zum Einsatz von NOAK ist *richtig*?

- A Die Inzidenz der HIT unter den NOAK entspricht ungefähr derjenigen unter niedermolekularem Heparin.
- B Die optimale Thromboseprophylaxe mit Dabigatran erreicht man mit einer Gabe bereits 1 Woche vor der Operation.
- C Zur Thromboseprophylaxe in der Intensivmedizin sind die NOAK optimale Substanzen.
- D Rivaroxaban beeinflusst die aPTT, den Quick-Wert und die anti-Xa-Aktivität.
- E Alle NOAK bieten in den vorliegenden Studien einen Zusatznutzen in Kombination mit der dualen Thrombozytenaggregationshemmung.