

2

Indikationen für nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen

Thomas Hohlfeld

Im Verlauf der letzten 10 Jahre sind nicht-Vitamin-K-abhängige (direkte) orale Antikoagulanzen (NOAK) für verschiedene wichtige Indikationen zugelassen worden. Die ersten Studien für die jeweiligen Arzneistoffe wurden an Patienten nach orthopädischen Operationen wie Knie- oder Hüftgelenkersatz durchgeführt. Grund hierfür war nicht nur das bei diesen Patienten vergleichsweise hohe Thromboserisiko, sondern wahrscheinlich auch die Tatsache, dass sich die Behandlungsdauer und damit auch die Studiendauer auf wenige Wochen begrenzen ließen. Weitere Indikationen, insbesondere die Schlaganfallprophylaxe bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern, erforderten deutlich längere Studienzeiten. Dementsprechend erfolgten die Zulassungen der NOAK für diese Indikation 3–4 Jahre später. Insgesamt sind die NOAK bis auf eine Ausnahme für die Behandlung und Prophylaxe venöser Thrombosen geprüft worden. Dies gilt auch für die Schlaganfallprophylaxe bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern. Nur Rivaroxaban ist für die Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach einem akuten Koronarsyndrom zugelassen. Allerdings sind die NOAK keineswegs für alle Indikationen, für die Heparine oder Cumarine klinisch eingesetzt werden, im Einzelnen geprüft worden, beispielsweise nicht für die Thromboseprophylaxe in der inneren Medizin oder der Onkologie.

Akutes Koronarsyndrom

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die führende Todesursache in Deutschland. Nach aktuellen Zahlen des Statistischen Bundesamts verstarben in Deutschland im Jahr 2015 etwa 50 000 Menschen am akuten Herzinfarkt und 76 000 an chronischer ischämischer Herzkrankheit. Unter Einwirkung der bekannten Risikofaktoren (Rauchen, Fettstoffwechselstörungen, Hypertonie etc.) entwickeln sich im Lauf des Lebens in den Koronargefäßen durch Einlagerung von Lipiden, Calciumsalzen, Bindegewebe und Entzündungszellen atherosklerotische Plaques, die die Koronargefäße einengen (Stenose) und dadurch die Durchblutungsreserve des Myokards limitieren können. In den Koronararterien ist das kritisch, weil der Herzmuskel den Blutsauerstoff schon in Ruhe weitgehend ausschöpft. Bei körperlicher Belastung kann ein erhöhter Sauerstoffbedarf nur durch Erhöhung der Koronardurchblutung gedeckt werden. Kommt es durch Koronarstenosen unter Belastung zu Sauerstoffmangel (Ischämie) im Herzgewebe, so resultieren Angina-pectoris-Beschwerden („Herzenge“). Sind Patienten bei körperlicher Ruhe beschwerdefrei und treten Beschwerden nur belastungsabhängig auf, wird dies als „stabile“ KHK bezeichnet.

Im Gegensatz dazu finden sich häufig in den Koronargefäßen auch atherosklerotische Plaques mit einer dünnen, vulnerablen „Kappe“, die z. B. unter Einfluss von Entzündungsprozessen aufreißen kann. Solche vulnerable atherosklerotische Plaques bergen ein hohes Risiko für akute Koronarsyndrome (ACS).

Bei Plaqueruptur kommt stark thrombogenes, TF-reiches Plaquematerial mit Blut in Kontakt und führt zu arterieller Thrombose. In den letzten Jahren wurde deutlich, dass neben vulnerablen Plaques auch Erosionen der inneren Oberfläche von Koronararterien zu ACS führen können [15].

Auf dieser Grundlage entstandene arterielle Thromben können Koronargefäße teilweise verschließen, was als „instabile“ Angina bezeichnet wird. Myokardinfarkte sind durch Anstieg von Troponin und Kreatinkinase im Serum als Marker für einen Untergang von Myokardgewebe charakterisiert. Es wird zwischen dem Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt (NSTEMI) und dem ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI) unterschieden. NSTEMI basieren meist auf thromboseinduzierten Stenosen der Koronargefäße, STEMI auf weitgehendem thrombotischem Koronarverschluss. Die Unterscheidung zwischen instabiler Angina, NSTEMI und STEMI erlaubt eine bessere Differenzialtherapie. Bei STEMI muss sofort eine invasive Rekanalisation erfolgen (Angioplastie, Stent), während bei NSTEMI und instabiler Angina primär eine antithrombotische Therapie erfolgt, gegebenenfalls mit früh-invasiver Behandlungsstrategie [16, 17].

UPDATE

In der wissenschaftlichen sowie auch der populärwissenschaftlichen Literatur existieren verschiedene Bezeichnungen für die neuen Antikoagulanzen. So stand zunächst NOAK als Abkürzung für Neue Orale Antikoagulanzen, während diese Abkürzung heute überwiegend mit Nicht-Vitamin-K-abhängige Orale Antikoagulanzen übersetzt wird. Schließlich wird auch die Abkürzung DOAK (Direkte Orale Antikoagulanzen) für diese Arzneistoffe verwendet. Es wäre durchaus möglich, dass in Zukunft die beiden letzteren Bezeichnungen bzw. Abkürzungen parallel gebraucht werden.

Bei stabiler KHK besteht die – in der Regel lebenslange – Prophylaxe koronararterieller Thrombosen in der Gabe niedrigdosierter Acetylsalicylsäure oder alternativ eines ADP-Rezeptorantagonisten. Die medikamentöse Behandlung akuter Koronarsyndrome basiert auf einer möglichst frühzeitigen dualen Antiplättchentherapie mit Acetylsalicylsäure und einem ADP-Rezeptorantagonisten wie Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor. Für besondere Situationen stehen Antagonisten des Integrinrezeptors GPIIb/IIIa zur Verfügung (Abciximab, Eptifibatid, Tirofiban). Periinterventionell wird mit Heparin, Fondaparinux oder Bivalirudin antikoaguliert. Später wird die duale Antiplättchentherapie, je nach Risikokonstellation, über mehrere Monate oder länger fortgesetzt und danach auf Monotherapie mit ASS übergegangen [16, 17]. Aus der Gruppe der NOAK ist nur Rivaroxaban für die Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach einem akuten Koronarsyndrom zugelassen (► Kap. 3, Abschnitt Rivaroxaban).

Tiefe Venenthrombose und Lungenembolie

Die typischen Symptome der Venenthrombose umfassen eine Schwellungsneigung der betroffenen Extremität mit Spannungsgefühl und Zyanose. Hinzu kommen Druck- und Dehnungsschmerzen. Die klinischen Symptome sind wenig spezifisch, und nicht selten sind venöse Thrombosen symptomlos. Ein sensitiver Labortest, der bei Thromboseverdacht zur Verfügung steht, ist der D-Dimer-Nachweis. D-Dimere entstehen als Produkte der Hydrolyse von Fibrin im Rahmen der Quervernetzung durch den Gerinnungsfaktor XIII. Allerdings werden D-Dimere auch thromboseunabhängig nachweisbar, z. B. nach Operationen, Tumorerkrankung und Entzündungen. D-Dimere eignen sich daher eher zum Ausschluss von VTE. Weitere labordiagnostische Parameter zur Erkennung einer Aktivierung des Gerinnungssystems sind Prothrombinfragment 1 und 2 (F1+2) sowie Thrombin-Antithrombin-Komplexe (TAT-Komplexe). Der definitive Nachweis von VTE erfolgt durch Bildgebung, insbesondere mittels Kompressionssonografie. Phlebografie, Computer- und Magnetresonanztomografie können ebenfalls einge-

setzt werden. Aktuelle Leitlinien, wie z. B. die der Deutschen Gesellschaft für Angiologie (AWMF-Nr. 065/002), enthalten validierte Empfehlungen zur Diagnostik.

Die medikamentöse Therapie venöser Thromboembolien basiert auf der initialen Antikoagulation mit Heparin, Fondaparinux oder Danaparoid in therapeutischer Dosis oder – in besonderen Fällen (z. B. HIT-2-Anamnese) – mit Thrombin-Inhibitoren (Lepirudin, Argatroban) über mindestens 5 Tage. Als weitere Rezidivprophylaxe kann mit VKA antikoaguliert werden. Dann wird die orale Antikoagulation möglichst früh begonnen und die parenterale Antikoagulation beendet, wenn ein Ziel-INR von 2–3 über mindestens 2 aufeinanderfolgende Tage erreicht ist.

Auch die nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban und Apixaban sind für die VTE-Therapie zugelassen. Im Anschluss an die mindestens 5-tägige parenterale Antikoagulation kann auf Dabigatran oder Edoxaban in der entsprechenden Dosierung umgestellt werden. Im Unterschied dazu kann eine Antikoagulation mit Rivaroxaban oder Apixaban sofort erfolgen, d. h. diese FXa-Inhibitoren werden sofort (ohne Heparin) oder nach einer kurzfristigen (1–2-tägigen) Heparinisierung gegeben. Hier ist zu beachten, dass Rivaroxaban in den ersten 3 Wochen bzw. Apixaban in den ersten 7 Tagen mit höherer Initialdosis gegeben werden. Anschließend wird die Antikoagulation mit der jeweils für die VTE-Rezidivprophylaxe zugelassenen Dosis fortgeführt (► Kap. 3, Abschnitt über VKA und NOAK). Apixaban ist darüber hinaus in geringerer Dosierung (2 × 2,5 mg) für eine prolongierte Prophylaxe bei rezidivierenden VTE zugelassen. Die NOAK-Substanzen haben sich gegenüber VKA insgesamt als vergleichbar wirksam und in Bezug auf größere Blutungen sogar als sicherer erwiesen [18, 19].

Die Dauer der Antikoagulation im Rahmen der VTE-Sekundärprophylaxe orientiert sich am individuellen Risiko eines Patienten für Blutungen und Rezidivthrombosen. Bei erstmaliger Beinvenenthrombose und transientem Risiko wird eine Antikoagulation mit VKA oder NOAK-Substanzen in entsprechender Erhaltungsdosis bzw. Intensität über 3–6 Monate durchgeführt. Fortbestehendes erhöhtes Thromboserisiko, Rezidivthrombosen, langstreckige Thrombusausdehnung, Residualthromben, anhaltend erhöhte D-Dimere oder eine schwere Thrombophilie sind Kriterien für eine verlängerte, ggf. lebenslange Antikoagulation, wobei natürlich auch das Blutungsrisiko zu berücksichtigen ist.

Folgeerkrankungen venöser Thrombosen

Tiefe venöse Thrombosen können langfristig eine chronische Rückflusstauung in den Extremitäten verursachen mit venöser Obstruktion, Venenwandfibrosen, Schädigung der Venenklappen und venöser Hypertension („chronisch venöse Insuffizienz“). Die Folge ist eine Mikrozirkulationsstörung mit Ödem, Inflammation, Ekzem und Hyperpigmentation der Haut. Dies wird als postthrombotisches Syndrom bezeichnet. Bis zu 50% der Patienten mit venöser Thrombose sind hiervon betroffen, auch dann wenn eine adäquate Antikoagulation erfolgt ist [20]. In der Folge

kommt es zu dauerhaften und schmerzhaften trophischen Störungen mit rezidivierenden Ulzera der Haut. Spezielle Risikofaktoren sind iliakale Thrombuslokalisation, höheres Lebensalter, Adipositas und subtherapeutische INR unter einer vorausgehenden Antikoagulation mit VKA. Das postthrombotische Syndrom ist ursächlich nicht heilbar. Konservative Maßnahmen bestehen in einer Kompressionstherapie und krankengymnastischer Therapie mit Gehtraining zur Verbesserung des venösen Rückstroms, Linderung der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität [21]. Bei Ausschöpfung konservativer Möglichkeiten stehen auch invasive Verfahren, wie Stent-Angioplastie und Bypass-Chirurgie zur Verfügung. Randomisierte kontrollierte Studien zum Vergleich der konservativen und operativen Strategie stehen aus. Venenaktive Arzneimittel werden mangels nachgewiesenen Nutzens nicht empfohlen.

Lungenembolien (LE) entstehen durch die Mobilisierung und Verschleppung eines venösen Thrombus mit dem Blutstrom in die Lungenarterien, was zu deren teilweiser oder kompletter Verlegung führt. In über 90 % der Fälle gehen LE von den Venen der unteren Extremitäten aus. Die jährliche Inzidenz liegt bei 0,1–0,2 % [22]. Nach dem 40. Lebensjahr verdoppelt sich das Risiko für LE mit jeder weiteren Lebensdekade. Akute LE tragen wesentlich zur Mortalität in der Gesamtbevölkerung bei, wobei aktuelle Zahlen fehlen, da fatale Ereignisse meist erst postmortal diagnostiziert werden. Die Pathogenese entspricht der der VTE, wobei die durch die Embolie hinzukommende akute Verlegung der Lungenstrombahn zu pulmonaler Hypertonie mit Druckbelastung des rechten Ventrikels und hypoxischer pulmonaler Vasokonstriktion hinzukommt. Todesursache ist fast immer der kardiogene Schock.

Typische Initialsymptome sind Dyspnoe, Thoraxschmerz, Synkope und Hämoptyse. EKG, Echokardiografie und Blutgasanalyse können diagnostische Hinweise liefern. Klinische Scores, wie z. B. der validierte Wells-Score [23], unterstützen die klinische Diagnosestellung. Bei negativer Hämoptyse ($< 500 \mu\text{g/l}$) ist eine LE unwahrscheinlich. Die weitere Diagnosestellung, insbesondere wenn Schock oder Hypotension bestehen, erfolgt über Lungenszintigrafie (V/Q-Scan), Spiral-CT oder Pulmonalis-Angiografie. Da LE und venöse Thrombose eine Krankheitseinheit darstellen, muss bei LE auch eine Diagnostik auf venöse Thrombosen erfolgen. Auch bei hämodynamisch stabilen Patienten ist für die Risikostratifizierung der Nachweis einer rechtsventrikulären Dysfunktion wichtig. Schließlich ist die Lungenembolie auch ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung einer chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie, einer schwerwiegenden Erkrankung, die bei bis zu 4 % der Patienten nach einer LE auftritt [24].

Die Therapie der LE besteht grundsätzlich in der Antikoagulation, die oft mit einem Heparin oder Fondaparinux in therapeutischer Dosis initiiert wird. Schon bei klinischem LE-Verdacht ist sofort eine Antikoagulation nötig. Überlappend wird eine Antikoagulation mit VKA durchgeführt (Ziel-INR = 2–3). Insofern entspricht die antithrombotische Therapie bei akuter LE der Behandlung venöser Thrombosen. Bei Hochrisikopatienten kommen auch rekanalisierende Behandlungen in Betracht, wie z. B. die systemische

oder perkutane kathetergesteuerte Thrombolyse. Als mechanische Rekanalisationsmaßnahmen stehen die kathetergesteuerte Thrombusfragmentation und -aspiration sowie die operative Embolektomie zur Verfügung. Die zugrunde liegende venöse Thrombose ist ebenfalls zu behandeln (►Kap. 1, Abschnitt „Venöse Thrombosen und Embolien“).

Prophylaxe venöser Thrombosen

Da Thrombosen häufig asymptomatisch beginnen und die weit überwiegende Zahl tödlicher Lungenembolien ohne klinische Ankündigung auftritt, sind Basismaßnahmen zur Thromboseprophylaxe und eine risikoadaptierte medikamentöse Thromboembolieprophylaxe von großer Bedeutung. Für die Abschätzung des VTE-Risikos hat es sich bewährt, die Summe bestehender thrombogener Risikofaktoren zu ermitteln. Dabei unterscheidet man von außen einwirkende „expositionelle“ Faktoren (wie z. B. akute Traumata, Operationen und temporäre Immobilisierung) von permanent bestehenden „dispositionellen“ Faktoren (wie z. B. Hyperkoagulabilität, höheres Lebensalter, maligne Erkrankung und Übergewicht). Die S3-Leitlinie zur VTE-Prophylaxe der AWMF (AWMF-Nr. 003/001) unterteilt die drei Risikogruppen niedrig, mittel und hoch anhand der expositionellen und dispositionellen Risikofaktoren. Aus diesen wird – bei niedrigem Risiko – die Empfehlung für nichtmedikamentöse Basismaßnahmen und physikalische Maßnahmen und – bei mittlerem und hohem Risiko – eine medikamentöse VTE-Prophylaxe abgeleitet. Die medikamentöse Prophylaxe sollte immer mit Basismaßnahmen, wie frühe Mobilisation und Bewegungsübungen, kombiniert werden.

Die VTE-Prophylaxe kann mit Heparinen, Fondaparinux, VKA oder NOAK-Substanzen durchgeführt werden. Dabei sind die Effektivität, das Blutungsrisiko und spezielle Nebenwirkungen, wie z. B. HIT-2 unter Heparinen, zu berücksichtigen. Außerdem müssen Begleiterkrankungen wie Niereninsuffizienz und Leberfunktionsstörungen sowie Arzneimittelinteraktionen und spezielle Kontraindikationen, wie z. B. Schwangerschaft bei den oralen Antikoagulanzen, beachtet werden. Die im Rahmen der Prophylaxe zugelassenen Indikationsgebiete der einzelnen Substanzen können divergieren. So wurden z. B. die NOAK-Substanzen zur perioperativen Thromboseprophylaxe nur an Patienten mit elektiver Knie- und Hüftgelenkendoprothetik geprüft. Diese Antikoagulanzen sind daher nur zur perioperativen VTE-Prophylaxe in dieser Indikation zugelassen.

Die Dauer der medikamentösen VTE-Prophylaxe orientiert sich wie bei der VTE-Therapie (s. oben) am Fortbestehen relevanter Risikofaktoren. Für viele Fachdisziplinen gibt es bezüglich Indikation, Dauer und Intensität der VTE-Prophylaxe differenzierte Empfehlungen, die in der deutschen S3-Leitlinie zur Prophylaxe der venösen Thromboembolie (AWMF-Nr. 003/001) oder der US-amerikanischen Leitlinie [25] zusammengestellt sind. Eine empfindliche Schnittstelle in der VTE-Prophylaxe ist der Übergang von der stationären zur ambulanten Prophylaxe. Hier darf keine unbeabsichtigte Lücke entstehen.

Tab. 3.3 Indikationen der NOAK, aufgelistet nach dem Zeitpunkt der Markteinführung

Wirkstoff	Indikation
Dabigatran	<ol style="list-style-type: none"> 1. Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenkersatz, 2. Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren der folgenden Risikofaktoren wie vorausgegangener Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke oder systemische Embolie, linksventrikuläre Ejektionsfraktion <40 %, symptomatische Herzinsuffizienz \geq New York Heart Association (NYHA) Klasse II, Alter \geq 75 Jahre, Alter \geq 65 Jahre einhergehend mit einer der folgenden Erkrankungen: Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung oder arterielle Hypertonie, 3. Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE), 4. Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen
Rivaroxaban	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen, 2. Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese, 3. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE), 4. Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen, 5. zusätzlich zu Acetylsalicylsäure (ASS) allein oder zu ASS plus Clopidogrel oder Ticlopidin bei erwachsenen Patienten zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS) mit erhöhten kardialen Biomarkern
Apixaban	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen, 2. zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter > 75 Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse > II), 3. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE), 4. Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen
Edoxaban	<ol style="list-style-type: none"> 1. Keine Zulassung für die Prophylaxe von Thromboembolien nach Knie- oder Hüftgelenkersatz, 2. zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter \geq 75 Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse \geq II), 3. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE), 4. Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen

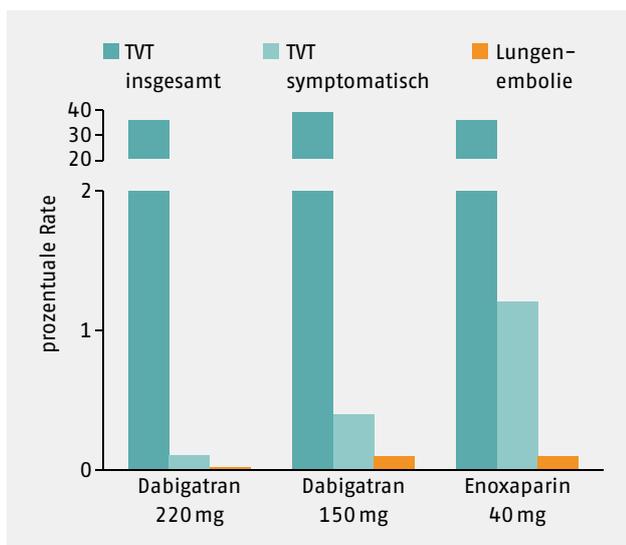


Abb. 3.11 Wirksamkeit von Dabigatran zur Verminderung von tiefen Beinvenenthrombosen (TVT) nach Kniegelenkersatz. Zwischen den Therapiegruppen wurden bei den angegebenen Tagesdosierungen keine signifikanten Unterschiede beobachtet (non-inferiority, Daten aus [66]).

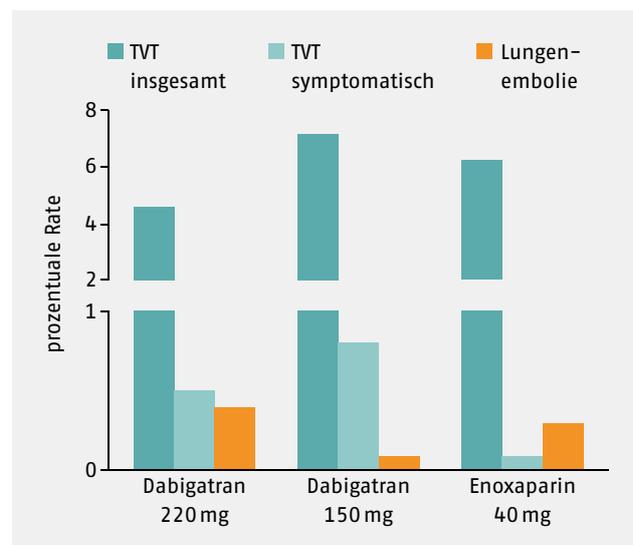


Abb. 3.12 Wirksamkeit von Dabigatran zur Verminderung von tiefen Beinvenenthrombosen (TVT) nach Hüftgelenkersatz. Zwischen den Therapiegruppen wurden bei den angegebenen Tagesdosierungen keine signifikanten Unterschiede beobachtet (non-inferiority, Daten aus [65]).