

**Diplomarbeit**

**Direkte orale Antikoagulation**

**Die aktuellsten wissenschaftlichen Erkenntnisse in Therapie und  
Antagonisierung**

eingereicht von

**Nina Engelschön**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Lehrstuhl für Pharmakologie**

unter der Anleitung von

**Ao. Univ.-Prof. <sup>in</sup> Dr. <sup>in</sup> phil. Dr. <sup>in</sup> h.c Irmgard Lippe**

**Univ.-Prof. Dr. med. univ. Akos Heinemann**

Graz, 18.01.2022

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 18.01.2022*

*Engelschön Nina eh*

## **Vorwort**

In dieser Diplomarbeit soll ein Überblick zu den aktuellsten Erkenntnissen der oralen Antikoagulation und deren Antagonisierung präsentiert werden. Dabei werden die Grundlagen der Hämostase, deren Pathophysiologie und das Einsatzgebiet von gerinnungshemmenden Medikamenten und die verschiedenen Therapiemöglichkeiten erläutert.

Das Hauptaugenmerk der vorgelegten Arbeit liegt auf den neuesten Erkenntnissen zur Therapie mit direkten oralen Antikoagulantien, die in den letzten Jahren Einzug in den klinischen Alltag gefunden haben. Sicherheit und Effektivität sowie Nebenwirkungen und Interaktionen der neuen Medikamente werden beschrieben und mit ihren Vorreitern, den Vitamin K- Antagonisten, verglichen. Es sollen auch spezielle Risikogruppen berücksichtigt werden und mögliche Schwierigkeiten, die im Rahmen der Therapie auftreten könnten, beleuchtet werden.

Zur Erstellung dieser Literaturrecherche wurde die Fachliteratur aus medizinischen Datenbanken wie PubMed, ClinicalTrials.gov, ScienceDirect, Univadis, Pschyrembel Online und Google Scholar herangezogen.

Aufgrund der großen Anzahl an möglichen Erkrankten, die eine Antikoagulation benötigen und des Einflusses, den diese Medikamente in nahezu jedem Fachgebiet der Medizin haben, wird es als unerlässlich erachtet, sich mit diesem Thema auseinander zu setzen. Denn nur, wenn der allgemeine Wissensstand der aktuellsten Forschungslage entspricht, kann allen Patientinnen und Patienten die bestmögliche Behandlung zuteilwerden.

## Danksagungen

Bedanken möchte ich mich bei meiner Diplomarbeitsbetreuerin Frau Univ.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> phil. Dr.<sup>in</sup> h.c Irmgard Lippe, die mich von der Themenfindung bis hin zur Fertigstellung dieser Arbeit immer unterstützt hat und mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden ist.

Ich möchte mich auch bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. univ. Akos Heinemann für die Begutachtung dieser Diplomarbeit als Zweitbetreuer recht herzlich bedanken.

Ein besonderes Dankeschön gilt meinen Freundinnen und Freunden, die mich die letzten sechs Jahre nicht nur unterstützt, sondern diese Zeit auch unvergesslich gemacht haben. Ohne sie wäre die Umsetzung dieser Forschungsaufgabe nur sehr erschwert möglich gewesen.

Danke auch an Frau Mag.<sup>a</sup> Dr.<sup>in</sup> Tanja Trummer, die sich dieser Arbeit angenommen hat und diese Korrektur gelesen hat.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, bei meinem kleinen Bruder, der mir in Sachen Kampfgeist und Durchhaltevermögen immer ein Vorbild war, bei meinen Eltern, die all das durch ihre Unterstützung erst ermöglicht haben und bei meinen Großeltern, die immer an mich geglaubt haben.

Ein herzliches Dankeschön an all diese Menschen!

# Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort.....</b>	<b>ii</b>
<b>Danksagungen .....</b>	<b>iii</b>
<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>vii</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>vii</b>
<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>viii</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>ix</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Physiologische Grundlagen der Hämostase.....</b>	<b>1</b>
1.1.1 Primäre Hämostase.....	1
1.1.2 Sekundäre Hämostase.....	2
<b>2 Material und Methoden.....</b>	<b>4</b>
<b>3 Pharmaka der Hämostase.....</b>	<b>5</b>
<b>3.1 Thrombozytenaggregationshemmer.....</b>	<b>5</b>
3.1.1 Acetylsalicylsäure – ASS .....	6
3.1.1.1 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik .....	6
3.1.1.2 Indikationen .....	6
3.1.1.3 Nebenwirkungen, Kontraindikationen und Intoxikation.....	7
3.1.2 ADP-Rezeptor-Antagonisten .....	8
3.1.2.1 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik .....	8
3.1.2.2 Indikationen .....	9
3.1.2.3 Nebenwirkungen, Kontraindikationen und Interaktionen .....	9
3.1.3 Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten .....	10
3.1.3.1 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik .....	10
3.1.3.2 Indikationen .....	11
3.1.3.3 Nebenwirkungen, Kontraindikationen und Intoxikation.....	11
<b>3.2 Antikoagulantien .....</b>	<b>13</b>
3.2.1 Heparine und Heparinoide.....	14
3.2.1.1 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik .....	15
3.2.1.2 Indikationen .....	15
3.2.1.3 Nebenwirkungen, Kontraindikationen und Interaktionen .....	15
3.2.2 Danaparoid und Argatroban .....	16
3.2.3 Hirudin.....	16

3.2.3.1	Pharmakokinetik und Pharmakodynamik .....	17
3.2.3.2	Indikationen .....	17
3.2.3.3	Nebenwirkungen und Kontraindikationen .....	17
3.2.4	Vitamin K-Antagonisten .....	17
3.2.4.1	Pharmakokinetik.....	18
3.2.4.2	Indikationen .....	19
3.2.4.3	Nebenwirkungen, Kontraindikationen, Interaktionen .....	19
<b>3.3</b>	<b>Direkte orale Antikoagulantien .....</b>	<b>20</b>
3.3.1	Thrombinhemmer .....	21
3.3.1.1	Pharmakokinetik und Pharmakodynamik .....	21
3.3.1.2	Indikationen und praktische Anwendung .....	22
3.3.1.3	Nebenwirkungen, Interaktionen, Kontraindikationen .....	22
3.3.2	Faktor Xa- Hemmer .....	24
3.3.2.1	Pharmakokinetik und Interaktionen .....	24
3.3.2.2	Indikationen und praktische Anwendung .....	25
3.3.2.3	Nebenwirkungen und Kontraindikationen .....	26
3.3.3	Therapieeinleitung und Therapieüberwachung.....	27
3.3.4	Therapieumstellung .....	29
3.3.5	Unterbrechung der antithrombotischen Therapie und „Bridging“ .....	31
3.3.6	Einsatz bei speziellen Risikogruppen.....	34
3.3.6.1	Einsatz in der Schwangerschaft und Stillzeit .....	34
3.3.6.2	Einsatz in der Pädiatrie.....	35
3.3.6.3	Einsatz in der Geriatrie .....	37
3.3.6.4	Einsatz in der Onkologie.....	38
3.3.6.5	Einsatz bei über- oder untergewichtigen Personen .....	40
3.3.7	DOAKs im direkten Vergleich mit VKA .....	41
3.3.7.1	Eingeschränkte Nierenfunktion.....	41
3.3.7.2	Patientenzufriedenheit .....	44
3.3.7.3	Osteoporose und Frakturrisiko.....	45
3.3.7.4	Akutes Koronarsyndrom und Vorhofflimmerarrhythmie.....	46
3.3.7.5	Kosteneffizienz .....	47
<b>3.4</b>	<b>Antagonisierung.....</b>	<b>48</b>
3.4.1	Antagonisierung von Heparin und Fondaparinux .....	49
3.4.2	Antagonisierung von Vitamin- K- Antagonisten .....	50
3.4.3	Antagonisierung der direkten oralen Antikoagulantien .....	51
3.4.3.1	Direkte Thrombinhemmer .....	51
3.4.3.2	Faktor Xa- Inhibitoren .....	52
3.4.3.3	Vorgehen bei akuten Blutungen und perioperatives Notfallmanagement unter DOAK- Therapie 53	
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>56</b>
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>58</b>

## Abkürzungsverzeichnis

4F- PCC	4-Faktor-Prothrombinkomplex, 4-Faktor-Prothrombinkomplex
ACE-Hemmern	Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer
ADP	Adenosindiphosphat
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASO	Antisense-Oligonukleotide
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
BRCP	Breast Cancer Resistance Protein
COX-1	Cyclooxygenase-1
CPR	C-reaktives Protein
CrCL	Kreatinin-Clearance
CYP	Cytochrome P450
DAPT	duale Antiplättchen-Therapie
dTT	diluted thrombin time, verdünnte Thrombinzeit
ECT	Ecarin Clotting Time
eGFR	estimated glomerular filtration rate
FDX	Fondaparinux
FFP	Fresh Frozen Plasma
HAS-BLED	Score zur Einschätzung des 1-Jahresrisikos für schwere Blutungen
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HWZ	Halbwertszeit
INR	International Normalized Ratio
NINS	Niereninsuffizienz
NMH	Niedermolekulares Heparin, fraktioniertes Heparin
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt
paVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	perkutane Koronarintervention
P-GP	P-Glykoprotein
PT	Prothrombinzeit, Thromboplastinzeit
TF	Tissue factor
TVT	tiefe Venenthrombose
TXA2	Thromboxan A2
UFH	unfraktioniertes Heparin
VHFA	Vorhofflimmerarrhythmie
VKA	Vitamin K-Antagonisten
VTE	Venenthrombose
vWF	Von-Willebrand-Faktor
ZVK	zentrale Venenkatheter

## Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Primäre und sekundäre Hämostase</i> .....	3
<i>Abbildung 2: Angriffspunkt der Antikoagulantien</i> .....	13
<i>Abbildung 3: Strukturformel NMH</i> .....	14
<i>Abbildung 4: Strukturformel Fondaparinux</i> .....	14
<i>Abbildung 5: Vitamin-K-abhängige Gerinnungshemmung</i> .....	18
<i>Abbildung 6: Kriterien einer Dosisanpassung für alle DOAKs</i> .....	26
<i>Abbildung 7: Vorgehen bei oraler Antikoagulation mit VKA oder NOAK</i> .....	33
<i>Abbildung 8: Faktor-XI in der Gerinnungskaskade</i> .....	43
<i>Abbildung 9: HAS-BLED-Score</i> .....	49

## Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Übersicht Thrombozytenaggregationshemmer</i> .....	12
<i>Tabelle 2: Umstellung Warfarin</i> .....	30
<i>Tabelle 3: Umstellung DOAK</i> .....	30
<i>Tabelle 4: Einteilung Schweregrad einer Blutung</i> .....	54
<i>Tabelle 5: Checkliste bei akuten Blutungen</i> .....	56

# Zusammenfassung

## Einleitung

Allein in Österreich erleiden jährlich rund 25 000 Personen einen Schlaganfall und die Inzidenz einer Venenthrombose liegt bei 1 - 2 Fällen pro 1000 Personenjahren. Diese Zahlen vermitteln einen groben Eindruck zum Nutzen wie auch der Notwendigkeit einer effektiven und sicheren Antikoagulation. Seit wenigen Jahren fallen in dieses Einsatzgebiet nicht mehr nur die Vitamin-K-Antagonisten, sondern auch die direkten oralen Antikoagulantien.

## Material und Methoden

Die vorgelegte Diplomarbeit basiert auf einer ausführlichen Literaturrecherche, die unter anderem die aktuelle Fachliteratur aus Fachbüchern, sowie aktuelle Studien aus PubMed und anderen Onlineportalen enthält. Anhand dieser Literatur wurde versucht, einen Überblick über die neuesten Erkenntnisse zu den direkten oralen Antikoagulantien und deren Antagonisierung zu schaffen und gleichzeitig auch die zum Verständnis dieser Medikamente benötigten Grundlagen zu erläutern.

*Die Literaturrecherche erfolgte anhand der nachfolgenden Suchbegriffe:*

Anticoagulant drugs, direct oral anticoagulants, vitamin k antagonist, rivaroxaban, edoxaban, apixaban, dabigatran, pulmonary embolism, vein thrombosis, atrial fibrillation, ESC guidelines, bleeding complications, DOACs in pediatric patients, kidney disease, periprocedural management, cost effectiveness.

## Diskussion

In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass direkte orale Antikoagulantien eine sichere Alternative zu anderen Gerinnungshemmern sind. Gegenüber den Vitamin K-Antagonisten weisen sie Vorteile wie ein größeres therapeutisches Fenster, weniger Interaktionen mit anderen Medikamenten oder Nahrungsmittelinhalten und geringere Anzahl an Gerinnungskontrollen auf. Sämtliche direkte orale Antikoagulantien (DOAK) werden zu einem großen Teil über die Nieren eliminiert, was den Einsatz bei Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung einschränkt. Der sichere Einsatz von DOAKs bei einigen anderen Risikogruppen (Geriatric, Onkologie) konnte bereits belegt werden. Ausgenommen hiervon sind beispielsweise Schwangere. Im Bereich der Pädiatrie werden DOAKs bereits im Sinne eines Off-Label-Use eingesetzt, es fehlen allerdings noch umfassende Studien dazu. Mit der Zulassung der beiden Antidote Idarucizumab und Andexanet alfa konnte ein großer Fortschritt in Bezug auf die Medikamentensicherheit erzielt werden. Die Erstellung und Durchführung weiterer großer Studien, die noch detailliertere Erkenntnisse zur Therapie mit DOAKs liefern, bleibt dennoch unerlässlich.

# Abstract

## Introduction

In Austria alone, around 25.000 people per year suffer from a stroke and the incidence of venous thrombosis is approximately 1 - 2 cases per 1000 man-years. These values give a rough idea of the benefits and the necessity of effective and safe anticoagulation. Since a few years now not only vitamin K antagonists can be used for this indication, but also new direct oral anticoagulants.

## Materials and Methods

The thesis presented is based on an extended literature search, containing current literature as well as recent studies from PubMed and other online portals. The aim of this work is to create an overview of the newest findings on these pharmaceuticals and their antagonists. Furthermore, it should help explain the basic principles of these new pharmaceuticals, in order to comprehend their mode of action.

*The literature search was conducted using the following search terms:*

Anticoagulant drugs, direct oral anticoagulants, vitamin k antagonist, rivaroxaban, Edoxaban, apixaban, dabigatran, pulmonary embolism, vein thrombosis, atrial fibrillation, esc guidelines, bleeding complications, doacs in pediatric patients, kidney disease, periprocedural management, cost effectiveness

## Discussion

Many studies have shown that direct oral anticoagulants are a safe alternative to other anticoagulants. Compared to vitamin K antagonists they have a larger therapeutic window as well as fewer interactions with other medication or food contents. On top of that they also need fewer laboratory controls. Since DOACs are mainly eliminated via the kidneys, this is a disadvantage for people with a reduced kidney function and should be considered when prescribing the drug. Data show that the safe use in other risk groups, apart from pregnant women, is possible. In pediatric care these drugs are prescribed off label, due to the fact that there is a lack of large and significant studies.

With the approval of both antidotes, Idarucizumab and Andexanet alfa a huge progress considering safety has been made. However, there is still the need of further significant studies, that include a larger and more diverse study population.

# 1 Einleitung

## 1.1 *Physiologische Grundlagen der Hämostase*

Die Hämostase erfüllt im Wesentlichen zwei Aufgaben, einerseits die Gewährleistung des physiologischen Blutflusses und andererseits die Blutstillung im Falle einer Verletzung. Ersteres wird unter anderem durch ein intaktes Endothel, extra- und intrazellulär lokalisierte Aktivatoren der Gerinnungsenzyme und durch das Vorliegen der Gerinnungsfaktoren als Proenzyme, die erst im Bedarfsfall aktiviert werden, erreicht. Die zweite Aufgabe, die Blutstillung, lässt sich in eine primäre und sekundäre Hämostase differenzieren. (1)

### 1.1.1 **Primäre Hämostase**

Die primäre Hämostase rekrutiert sich aus der Vasokonstriktion und der Bildung eines Plättchenthrombus. Die Vasokonstriktion wird durch die Freisetzung von Adrenalin, Serotonin, Thromboxan A<sub>2</sub> und ADP vermittelt, wodurch es zur Konstriktion der glatten Muskulatur der Arteriolen kommt. Für die Ausbildung eines Plättchenthrombus bildet der von-Willebrand-Faktor (vWF) mit dem Glykoprotein-Ib-Rezeptor auf den Thrombozyten eine Brücke zum Gefäßendothel und leitet so die Thrombozytenadhäsion ein. (2) Nach Aktivierung des Gerinnungssystems wird Thrombin aus bereits aktivierten Thrombozyten freigesetzt. Dies führt wiederum zur Aktivierung von weiteren Thrombozyten. Die aktivierten Thrombozyten setzen Granulainhaltsstoffe wie Serotonin, ADP und Thromboxan- A<sub>2</sub> frei und unterliegen gleichzeitig einer Formumwandlung. Die zuvor scheibenförmigen Thrombozyten werden zu kugelförmigen Gebilden mit Ausbildung von Pseudopodien, um die Aggregation der Thrombozyten zu ermöglichen. Die Ausbildung dieser Pseudopodien wird durch eine Änderung der Membranzusammensetzung und durch einen calciuminduzierten Übergang von globulärem Aktin zu fibrillärem Aktin ermöglicht. Derart kommt es in weniger als einer Minute zur Ausbildung eines sogenannten ‚weißen Thrombus‘ (Thrombozytenaggregat). (3)

### 1.1.2 Sekundäre Hämostase

Die sekundäre Hämostase (auch Gerinnungskaskade genannt) beschreibt die Eigenschaft des Blutes, sich sehr schnell von einem flüssigen in einen gelartigen Aggregatzustand zu verändern.

Dies erfolgt auf zwei Hauptwegen:

1. dem intrinsischen Weg oder Kontaktweg und
2. dem extrinsischen Weg oder Tissue-Factor (TF)-Weg.

Vom intrinsischen Weg wird gesprochen, wenn Blut nach dem Kontakt mit einer negativ geladenen Oberfläche (beispielsweise Kollagen) gerinnt. Der extrinsische Weg beschreibt die Gerinnung des Plasmas, nachdem es Kontakt zu Zellen hatte, die TF exprimieren. Dazu zählen im Normalfall nur Zellen außerhalb des Gefäßbettes, wie es zum Beispiel bei einer Verletzung der Fall ist. In vivo arbeiten diese beiden Wege über verschiedene Querverbindungen Hand in Hand.

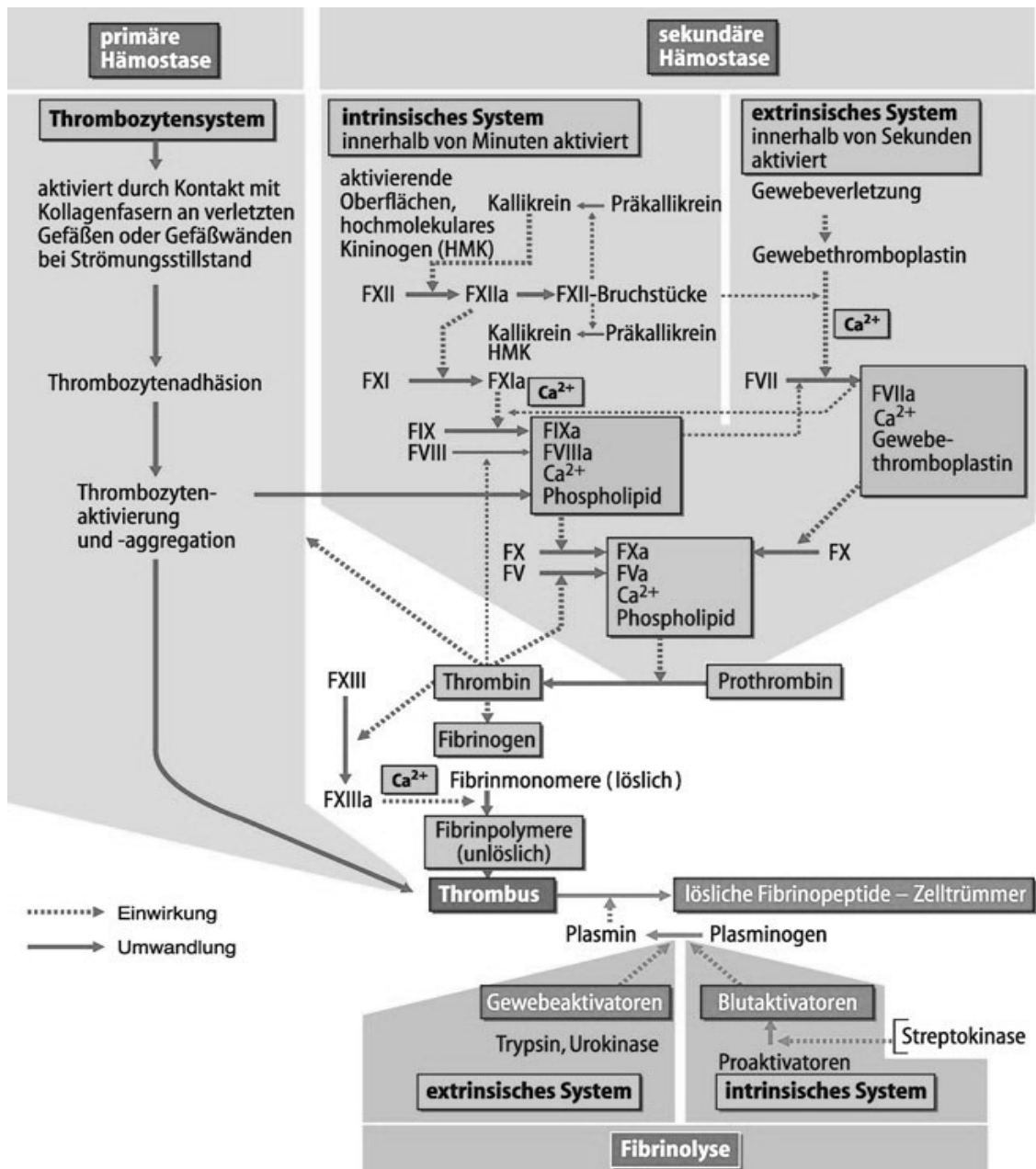
Wird die Gerinnungskaskade aktiviert, kommt es durch limitierte Proteolyse zu einer Aktivierung von zahlreichen Zymogenen. Diese zeigen (mit Ausnahme von Thrombin) eine sehr geringe Aktivität. Bilden die aktivierten Proenzyme Komplexe auf einer aktivierten Zellmembran, erhöht sich ihre enzymatische Aktivität um ein Vielfaches. Zu Beginn der Gerinnungskaskade des extrinsischen Weges werden TF-Faktor-VII und TF-Faktor-VIIa-Komplexe gebildet. (4) Diese aktivieren in weiterer Folge unter der Anwesenheit von Calcium  $^{2+}$ -Ionen den Faktor-X.

An der Aktivierung des intrinsischen Weges sind neben den negativ geladenen Oberflächen, hochmolekulares Kininogen und proteolytische Enzyme (Kallikrein, Thrombin) beteiligt. Anschließend werden die Faktoren-IX und -XI aktiviert. Der aktivierte Faktor-IX bildet gemeinsam mit den Phospholipiden der Plättchenmembran und  $Ca^{2+}$ -Ionen einen Komplex, der den Faktor-X aktiviert. Beschleunigt wird diese Reaktion durch den aktivierten Faktor-VIII, der wiederum zuvor durch Thrombin aktiviert wurde. Zur Synthese des noch inaktiven Prothrombins und der Faktoren-VII,-IX und -X in der Leber wird Vitamin K benötigt. Der Prothrombinaktivator Komplex, welcher sich aus den Faktoren-X,-V,  $Ca^{2+}$ -Ionen und Phospholipiden zusammensetzt, kann aus den inaktiven Proenzymen proteolytisch das aktive Thrombin abspalten. Von da an kann Thrombin die Arginylbindungen des Fibrinmoleküls spalten und führt somit zu einer teilweisen Proteolyse. Auf diesem Weg werden die Fibrinopeptide A und B freigesetzt, die beide vasokonstriktorisch wirken. Die übriggebliebenen Fibrinmonomere lagern sich

unter Anwesenheit von Fibrinopeptid A und  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen zu Polymeren aneinander und bilden den Thrombus.

Durch die Anwesenheit von Faktor-XIIIa, einer Transglutaminase, können zwischen den Fibrinmonomeren kovalente Bindungen entstehen, die zur Stabilisierung des Thrombus beitragen.

Beide oben beschriebenen Wege der primären und sekundären Hämostase sind zur besseren Nachvollziehbarkeit in Abbildung 1 graphisch dargestellt. (5)



**Abbildung 1: Primäre und sekundäre Hämostase**  
 Quelle: Jelkmann, 2010, S. 495

## 2 Material und Methoden

Zur Erstellung dieser Diplomarbeit wurde eine ausführliche Literaturrecherche durchgeführt. Um einen Überblick über den aktuellen Wissensstand zum Thema der direkten oralen Antikoagulantien und ihrer Antagonisierung vermitteln zu können, wurde in medizinischen Datenbanken wie PubMed, UptoDate, ClinicalTrials.gov, ScienceDirect und Univadis nach aktuellen wissenschaftlichen Artikeln gesucht. Ziel dieser Arbeit ist es, den Einsatz der genannten Pharmaka und die jeweils zugehörigen medizinwissenschaftlichen Grundlagen zu erläutern.

Um die jeweiligen Sachverhalte ausführlich darzustellen, wurde auch auf Studien und Fachliteratur zurückgegriffen, die älter als fünf Jahre sind. Diese wissenschaftlichen Arbeiten wurden dann in die Arbeit aufgenommen, wenn die Inhalte immer noch der aktuellen Lehrmeinung entsprechen und einen essenziellen Erkenntnisstand zu diesem Thema beinhalten.

Die Literaturrecherche wurde anhand der nachfolgenden Suchbegriffe (Search terms) für den Zeitraum vom Jänner 2020 bis November 2021 durchgeführt:

Anticoagulant drugs, direct oral anticoagulants, vitamin k antagonist, rivaroxaban, edoxaban, apixaban, dabigatran, pulmonary embolism, vein thrombosis, atrial fibrillation, ESC guidelines, bleeding complications, DOACs in pediatric patients, kidney disease, periprocedural management, cost effectiveness, idarucizumab, andexanet alfa.

Suchergebnisse:

Aus dem umfangreichen Konvolut der im Rahmen der durchgeführten Literaturrecherche erhobenen Veröffentlichungen wurden insgesamt 124 themenrelevante Publikationen in die vorgelegte Diplomarbeit aufgenommen. Davon sind 115 Publikationen den Antikoagulantien zugeordnet.

### **3 Pharmaka der Hämostase**

Es gibt zwei unterschiedliche Gruppen an Medikamenten, die in das Gerinnungssystem eingreifen; einerseits sind es die Hemmstoffe der Thrombozytenaggregation und andererseits die Hemmsubstanzen der Gerinnungsfaktoren, die Antikoagulantien.

Der Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern ist dann indiziert, wenn es darum geht, Thrombosen im arteriellen Schenkel des Gefäßsystems zu verhindern. Auf Grund des dort bestehenden Blutflusses mit sehr hoher Geschwindigkeit und der entstehenden hohen Scherkräfte, die auf das Endothel wirken, ist vor allem die Aktivierung der Thrombozyten ein potenzieller Risikofaktor für das Entstehen einer Thrombose. Dies gilt insbesondere für atherosklerotisch veränderte Gefäße.

Antikoagulantien greifen direkt in die Gerinnungskaskade ein und wirken somit auch in Gefäßen mit einer geringeren Blutflussgeschwindigkeit und geringeren Scherkräften, wie es im venösen Schenkel des Gefäßsystems der Fall ist. (5) Hier resultieren Thrombosen auf Grund der Bildung von Fibrin-Netzwerken und sie bilden sich hauptsächlich an jenen Stellen, an denen das Blut langsam bzw. zu langsam fließt oder stagniert. (6)

#### **3.1 Thrombozytenaggregationshemmer**

Die Aktivierung der Thrombozyten kann an unterschiedlichen Stellen der primären Hämostase unterbunden werden. Hierzu zählen unter anderem die Hemmung der Ligandenbindung des aktivierten Glykoproteins-IIb/-IIIa, die initiale Aktivierung der Thrombozyten oder die Hemmung eines Verstärkungsmechanismus, wie die exozytische Freisetzung von Adenosindiphosphat (ADP) oder die Freisetzung und Synthese von Thromboxan A<sub>2</sub>.

Zu den am häufigsten angewandten Thrombozytenaggregationshemmern zählen die COX-Inhibitoren und die ADP-Rezeptor-Antagonisten. Beide Substanzklassen hemmen jedoch nur einen der Verstärkungsmechanismen der Thrombozytenaggregation und sind somit keine sog. „starken“ Hemmer der Thrombozytenfunktion. Die Glykoprotein-IIb/-IIIa-Antagonisten wirken unabhängig von der Thrombozytenaktivierung und sind somit in der Lage die Aggregation der Thrombozyten vollständig zu inhibieren.(7)

### **3.1.1 Acetylsalicylsäure – ASS**

Beim Einsatz von Acetylsalicylsäure kommt es zu einer Hemmung der Cyclooxygenase-1 (COX-1). Dieses Enzym ist für die Freisetzung von Thromboxan A2 essenziell. Die Hemmung wird durch eine irreversible Übertragung einer Acetylgruppe auf die COX-1 erzielt. Arachidonsäure, die für die Bildung von Thromboxan A2 (TXA2) benötigt wird, kann dann nicht mehr in das Zentrum des Enzyms gelangen.

Somit ist eine TXA2-Bildung für die gesamte Lebensdauer der Thrombozyten, (das sind in der Regel acht bis zehn Tage) nicht mehr möglich. Es wird demnach ein Verstärkungsmechanismus der Thrombozytenaktivierung ausgeschaltet. (7)

#### **3.1.1.1 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik**

Acetylsalicylsäure (ASS) wird fast vollständig im Magen resorbiert. Dies ist einerseits der Grund für den schnellen Wirkungseintritt und andererseits erklärt es auch die hohe Inzidenz von gastrointestinalen Nebenwirkungen. Danach unterliegt das Pharmakon einer präsystemischen Metabolisierung, die teils in der Leber und teils im Gastrointestinaltrakt stattfindet. Die Bioverfügbarkeit des Medikaments ist dosisabhängig. Eine Überdosierung entsteht durch eine Übersättigung der metabolisierenden Enzyme mit der Folge einer starken Kumulation des Medikaments. Ausgeschieden werden die einzelnen Metaboliten über die Nieren; aus diesem Grund sollte bei einer eingeschränkten Leber- oder Nierenfunktion unbedingt eine Dosisanpassung erfolgen. Um eine ausreichende Hemmung der Thrombozytenaggregation zu erreichen, ist eine nahezu vollständige Reduktion (> 95 %) von TXA2 nötig. Bei einer oralen Verabreichung ist dies nach ca. 20 Minuten erreicht. (8, 9)

#### **3.1.1.2 Indikationen**

ASS kann in Akutsituationen (z.B. akutes Koronarsyndrom) und in der Sekundärprävention eingesetzt werden. Sekundärpräventiv wird Acetylsalicylsäure bei atherothrombotischen Komplikationen nach Myokardinfarkt, nach arteriellen gefäßchirurgischen oder interventionellen Maßnahmen sowie nach cerebrovaskulären Ereignissen verordnet. Ein weniger bekanntes Einsatzgebiet der ASS ist die Prävention der Präeklampsie bei Frauen mit einem hohen Risiko für

dieses Erkrankungsbild. Eine Einnahme von niedrig dosierter ASS (150 mg/d) wird hier bereits ab der 16. Schwangerschaftswoche empfohlen. (7, 10)

### **3.1.1.3 Nebenwirkungen, Kontraindikationen und Intoxikation**

Beim Einsatz eines Thrombozytenaggregationshemmers sollte immer (speziell bei Kombinationsgaben mit anderen gerinnungshemmenden Medikamenten) das erhöhte Blutungsrisiko bedacht werden. In Kombination mit anderen COX-Inhibitoren oder Pyrazol-Analgetika kann es hingegen zu einer Abschwächung der gerinnungshemmenden Wirkung kommen. (7)

Acetylsalicylsäure wirkt lokal gewebsschädigend. Gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit und Sodbrennen) treten primär in analgetischer Dosierung auf, dennoch stellen bestehende Magen- und Darmulzera eine relative Kontraindikation für die Verschreibung von ASS dar. (11)

Bei Atopikern kann dieses Medikament zu Asthmaanfällen sowie zu unerwünschten Hautreaktionen führen. Dieser Effekt beruht auf einer sogenannten Pseudoallergie, da es nicht, wie bei einer ‚echten‘ allergischen Reaktion, zu einer Antikörperbildung kommt, sondern durch die Inhibierung der Cyclooxygenase vermehrt Arachidonsäure zur Synthese von bronchokonstriktorisch wirkenden Leukotrienen vorhanden ist. (8)

Bei Kindern vor der Pubertät besteht die Gefahr eines Reye-Syndroms, welches mit einer schweren Enzephalopathie, einer Verfettung der Leber sowie Übelkeit, Erbrechen und hohem Fieber einhergehen kann. Aus diesem Grund wird eine Verschreibung vor dem 12. Lebensjahr nur in Ausnahmefällen empfohlen. (8)

Von einer Verwendung im letzten Trimenon der Schwangerschaft wird ebenfalls abgeraten, da Komplikationen wie eine Verzögerung der Geburt, schwerer Blutverlust während der Geburt bis hin zum vorzeitigen Verschluss des Ductus Botalli auftreten können. (11)

Mit einer Intoxikation muss vor allem bei älteren Personen und Kleinkindern gerechnet werden; hier besteht die Gefahr, dass der Verlauf sogar tödlich enden kann. Eine schwere Überdosierung oder Intoxikation führt primär zu einer Hyperventilation mit konsekutiver respiratorischer Alkalose. Geht diese durch eine vermehrte Produktion von Säuren in eine metabolische Azidose über, können Symptome wie Atemdepression, Hyperthermie, Exsikkose bis hin zur Bewusstlosigkeit die Folge sein. Behandelt wird die Vergiftung über eine Wiederherstellung des Säure-Basengleichgewichts durch beispielsweise eine

Harnalkalisierung, forcierte alkalische Diurese, Verabreichung von Aktivkohle oder Hämodialyse im Falle schwerer Vergiftungen. (8, 11)

### **3.1.2 ADP-Rezeptor-Antagonisten**

Bei dieser Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer handelt es sich einerseits um die Thienopyridine Clopidogrel, Ticlopidin und Prasugrel sowie andererseits um das ATP-Analogon Ticagrelor. Erstere sind noch unwirksame Vorstufen und werden erst in vivo metabolisch aktiviert, während Ticagrelor bereits in seiner aktiven Form verabreicht wird.

Die Thienopyridine müssen zuerst hepatisch bioaktiviert werden und hemmen dann irreversibel und nicht-kompetitiv den thrombozytären P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor. Die kovalente Bindung zwischen dem Medikament und dem Rezeptor entsteht durch die Ausbildung von Disulfidbrücken.

Ticagrelor ist ein nicht-kompetitiver reversibler ADP-Rezeptor-Antagonist. Beide Untergruppen dieser Klasse hemmen somit die ADP-induzierte Plättchenaggregation und unterbinden (wie ASS) einen Verstärkungsmechanismus der primären Hämostase.

Die Wirkdauer der Thienopyridine entspricht aufgrund der irreversiblen Rezeptorhemmung der Lebensdauer der Thrombozyten. Da Ticagrelor nur reversibel an den Rezeptor bindet, ist seine Wirkdauer wesentlich kürzer. Der Wirkeintritt dieser Medikamente ist bei jedem Wirkstoff unterschiedlich. Nach oraler Verabreichung kann es bis zu 6 Tage dauern, bis eine vollständige Hemmung erreicht ist. Bei Prasugrel und Ticagrelor kommt es mit nur ca. 15 Minuten zu einem deutlich schnelleren Wirkeintritt. (5, 7)

#### **3.1.2.1 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik**

Zur Pharmakokinetik der ADP-Rezeptor-Antagonisten ist wenig bekannt. Sie werden enteral gut resorbiert. Bei Clopidogrel wird ein Großteil der verabreichten Substanz inaktiviert und der geringere Anteil wird in zwei Schritten zu seinen aktiven Metaboliten umgewandelt. Prasugrel wird im Darm und im Blut vollständig durch eine Esterase zu einem Intermediärmetaboliten hydrolysiert und dann durch CYP3A und CYP2B6 aktiviert.

Ticagrelor wird ebenfalls durch CYP-Enzyme metabolisiert und hepatisch eliminiert. Seine orale Bioverfügbarkeit beträgt ca. 35 %, die Plasma-eiweißbindung ist mit über 99 % jedoch sehr hoch. (5, 7)

### **3.1.2.2 Indikationen**

Die Indikationen der ADP-Rezeptor-Antagonisten sind jenen von ASS ähnlich. Bei einem Myokardinfarkt, einem ischämischen Schlaganfall oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (paVK) werden sie bevorzugt eingesetzt, wenn eine ASS- Unerträglichkeit, eine Resistenz oder Überempfindlichkeit gegen ASS vorliegen.

In Akutsituationen, wie bei einem akuten Koronarsyndrom oder bei einem ST-Hebungsinfarkt, wird, wenn keine Bypass-Operation vorgesehen ist, eine Kombinationstherapie mit ASS und Clopidogrel begonnen.

Perkutane Koronarinterventionen werden ebenfalls mit einer Kombination aus ASS und einem ADP-Rezeptor-Antagonisten gerinnungshemmend abgeschirmt.

Für die Sekundärprävention konnte nachgewiesen werden, dass eine Kombination dieser beiden Präparate keinen Vorteil bringt, weshalb hier eine Monotherapie mit ASS angestrebt wird. (5, 12)

### **3.1.2.3 Nebenwirkungen, Kontraindikationen und Interaktionen**

Zu häufigen Nebenwirkungen der ADP-Rezeptor-Antagonisten zählen, wie bei allen Gerinnungshemmern, Blutungen und Blutungsstörungen; besonders gefürchtet sind dabei intrakranielle Blutungen. Erhöht wird dieses Risiko durch eine Kombination mit anderen gerinnungshemmenden Medikamenten. Weitere Nebenwirkungen können Kopfschmerzen, Schwindel, Hautausschläge, immunallergische Reaktionen, gastrointestinale Störungen sowie eine Neutro- und Thrombozytopenie sein. Bei der Anwendung von Ticagrelor kommt es in sehr seltenen Fällen auch zu Dyspnoe und Bradykardien; eine Ursache hierfür konnte noch nicht gefunden werden. (5)

Schwere Leberfunktionsstörungen, gastrointestinale und intrakranielle Blutungen sowie hämorrhagische Diathesen sind Kontraindikationen für die Verabreichung von ADP- Rezeptor-Antagonisten. Während der Schwangerschaft oder der Stillzeit werden diese Arzneimittel ebenfalls nicht empfohlen. (5, 13)

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln entstehen abhängig von der Metabolisierung des Wirkstoffes. So verlängert Ticlopidin die Halbwertszeit von

Theophyllin und kann die Ciclosporin-Konzentration herabsetzen. Die Konzentration von Ticagrelor wird durch die gleichzeitige Gabe von CYP-3A4 Induktoren und Inhibitoren stark beeinflusst. Zudem erhöht Ticagrelor die Konzentration von Simvastatin und die gleichzeitige Verabreichung mit Morphin führt zu einer Wirkstoffreduktion um 35 %. Bei einer Überdosierung mit dem Wirkstoff kann es zu Dyspnoe und ventrikulären Pausen kommen, weshalb in diesem Fall eine EKG-Überwachung indiziert ist. Ein Antidot ist derzeit noch nicht bekannt und Ticagrelor ist auch durch eine Dialyse nicht eliminierbar. Daher ist nur eine rein supportive Therapie möglich. Der Einsatz von Thrombozytentransfusionen hat sich in diesem Fall nicht bewährt. (7, 13)

### **3.1.3 Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten**

Zur Gruppe der Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten zählen drei unterschiedlich aufgebaute Wirkstoffe, welche alle die gleiche Wirkung erzielen. Abciximab ist das antigenbindende Fragment eines monoklonalen IgG-Antikörpers, auch Fab-Fragment genannt. Eptifibatid ist ein zyklisches Heptapeptid und Tirofiban ein nicht-peptidischer Antagonist am GP IIb/IIIa-Rezeptor. (1)

Die beiden Glykoproteinrezeptoren werden während der Thrombozytenaktivierung in einen aktiven Konformationszustand gebracht und schaffen durch die Bindung an Fibrinogen die Grundlage für die Quervernetzung der Thrombozyten. Neben Fibrinogen binden die Rezeptoren auch noch an Fibrin, den vWF und Fibronectin. Durch die kompetitive Antagonisierung dieser Rezeptoren kommt es zu einer sehr wirksamen Hemmung der Plättchenaggregation. (5)

#### **3.1.3.1 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik**

Die Wirkung dieser Arzneimittel tritt bereits einige Minuten nach der parenteralen Applikation ein und überdauert (abhängig vom verwendeten Wirkstoff) das Infusionsende um einige Stunden. Bei Abciximab normalisiert sich die Blutgerinnung graduell innerhalb von 24 Stunden.

Eptifibatid wird hauptsächlich renal ausgeschieden, wodurch es bei einer eingeschränkten Nierenfunktion zu einer deutlichen Verlängerung der Wirkung kommen kann. Tirofiban wird sowohl biliär als auch renal ausgeschieden, weshalb auch hier bei einer eingeschränkten Nierenfunktion mit einer Verlängerung der

Wirkdauer zu rechnen ist. Eine Dosisanpassung vor der Verabreichung sollte je nach erhaltener Nierenfunktion angedacht werden. (1)

### **3.1.3.2 Indikationen**

Die Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten gehören zum periinterventionellen Behandlungsregime bei perkutanen Koronarinterventionen, welche bei akutem Koronarsyndrom oder akutem Myokardinfarkt indiziert sind. Hierbei sollten sie möglichst früh neben ASS, Clopidogrel und Heparin verabreicht werden, da derart eine schnellere Rekanalisierung der betroffenen Gefäße möglich wird. Zudem reduzieren sie bei diesen Interventionen das Risiko einer koronaren Durchblutungsstörung. (5, 7)

### **3.1.3.3 Nebenwirkungen, Kontraindikationen und Intoxikation**

Alle drei Wirkstoffe bringen ein erhöhtes Blutungsrisiko mit sich. Hierbei ist vor allem die Einstichstelle der Arteria femoralis eine Prädilektionsstelle für mögliche Blutungskomplikationen. Abciximab (seltener auch Eptifibatid und Tirofiban) können eine Thrombozytopenie verursachen. Aus diesem Grund wird eine Kontrolle der Thrombozytenzahl empfohlen.

Abciximab birgt in seltenen Fällen zusätzlich das Risiko zur Bildung von humanen antichimären Antikörpern, die in weiterer Folge eine Überempfindlichkeitsreaktion auslösen können. Häufige Nebenwirkungen unter Abciximab sind Brustschmerzen, Blutdruckabfall, Bauchschmerzen und Übelkeit. (7)

Die Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten dürfen nicht zur Anwendung kommen, wenn eine erhöhte Gefahr für innere Blutungen besteht (z.B. Zustand nach Operationen, Schlaganfall oder kürzlich zurückliegender Blutung). Eine Thrombozytenzahl < 100000 Zellen/ml, ein intrakranieller Tumor, eine schwere unkontrollierbare Hypertension oder eine bestehende/ausgeheilte Vaskulitis sind ebenfalls Kontraindikationen.

Im Falle einer Überdosierung sollte bei Vorliegen einer niedrigen Thrombozytenzahl eine Thrombozytentransfusion erfolgen. Eine Hämodialyse kann in schweren Fällen durchgeführt werden. Antidote existieren nicht. (7, 14)

In Tabelle 1 findet sich zur besseren Übersicht eine Zusammenfassung aller erörterten Thrombozytenaggregationshemmer.

<b>Wirkstoff</b>	<b>Acetylsalicylsäure</b>	<b>ADP-Rezeptor Antagonisten</b>	<b>Glykoprotein IIb/IIIa Antagonisten</b>
<u>Pharmakokinetik</u>	Resorption im Magen, Metabolisierung in der Leber und im GI-Trakt; Ausscheidung über die Nieren;	enteral resorbiert; > 80 % von Clopidogrel inaktiviert; Ticagrelor: hepatisch eliminiert;	Parenterale Applikation, kurze HWZ, Eptifibatid: primär renale Elimination; Tirofiban: renale und biliär Elimination
<u>Indikationen</u>	Akutes Koronarsyndrom; Sekundärprävention: atherothrombotische Komplikationen nach Myokardinfarkt; nach gefäßchirurgischen oder interventionellen Maßnahmen, nach cerebrovaskulären Ereignissen;	Bei ASS-Unverträglichkeit: Myokardinfarkt, ischämischer Insult, paVK; in Kombination mit ASS: akutes Koronarsyndrom, STEMI (sofern keine Bypass-OP geplant), PCI	PCI in Kombination mit ASS und Clopidogrel;
<u>Nebenwirkungen</u>	erhöhtes Blutungsrisiko, lokal gewebsschädigend; bei Atopikern: Asthmaanfälle und Hautreaktionen	Erhöhtes Blutungsrisiko, Speziell Intrakranielle Blutungen; Kopfschmerzen, Schwindel, Hautausschläge, immunallergische Reaktionen, gastrointestinale Störungen, Neutropenie, Thrombozytopenie	Erhöhtes Blutungsrisiko; Thrombozytopenie, Überempfindlichkeitsreaktion,
<u>Kontraindikationen</u>	Relativ: Magen- und Darmulzera	Leberfunktionsstörungen, gastrointestinale und intrakranielle Blutungen, hämorrhagische Diathesen; relativ: Schwangerschaft und Stillzeit	Erhöhtes Blutungsrisiko (z.B.: nach Operationen, nach einem Insult) Eptifibatid: schwere NINS
<u>Interaktionen</u>	Verminderte Wirkung in Kombination mit anderen COX-Inhibitoren oder Pyrazol- Analgetika	Ticagrelor: CYP- 3A4 Induktoren/Inhibitoren; Ticlopidin verlängert HWZ von Theophylin, verringert Konzentration von Cyclosporin	

**Tabelle 1: Übersicht Thrombozytenaggregationshemmer**

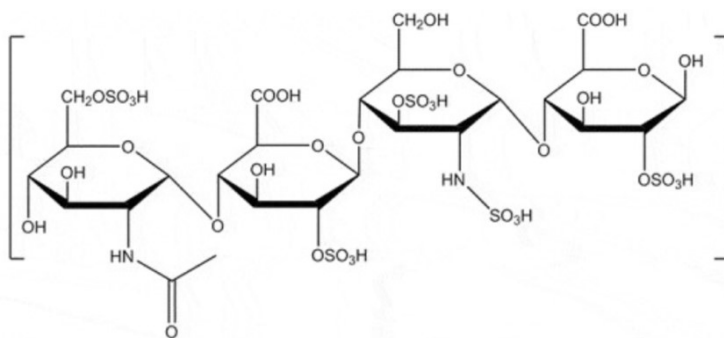
Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an (8 - 14)



### 3.2.1 Heparine und Heparinoide

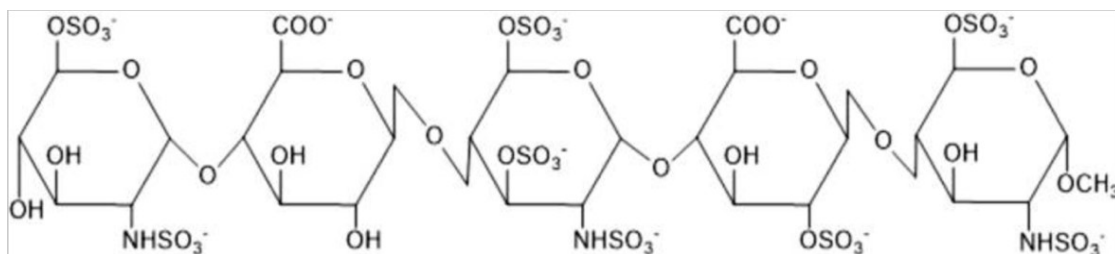
Heparin ist ein sulfatiertes Polysaccharid, das schon seit über 90 Jahren als Antikoagulant eingesetzt wird. Es wird im endoplasmatischen Retikulum und im Golgi-Apparat von Mastzellen synthetisiert, welche sich in großer Anzahl in der Leber, dem Darm und der Lunge befinden. Gewonnen wird Heparin aus der Schweinedarmmukosa oder es gelangt synthetisch (z.B. Fondaparinux) zur Herstellung. Die Wirkung von Heparin entsteht durch eine Komplexbildung mit Antithrombin. Dieser Komplex lagert sich an verschiedene Faktoren (unter anderem Faktor-Xa und Faktor-IIa) an und sorgt dadurch für die Inaktivierung dieser Gerinnungsfaktoren. NMH entsteht durch eine chemische oder enzymatische Spaltung von UFH und besteht aus kleineren Heparinmolekülen als UFH. Diese Veränderung der Kettenlänge bringt Unterschiede in der Wirkung und der Pharmakokinetik mit sich. Das synthetisch hergestellte Fondaparinux weist ein noch geringeres Molekulargewicht auf und ist ein reiner Faktor Xa-Inhibitor. (15)

Die unterschiedlichen Strukturen werden beim Vergleich der Strukturformeln nochmals verdeutlicht (siehe Abbildung 3 und 4).



**Abbildung 3: Strukturformel NMH**

Quelle: Ma S-N, Mao Z-X, Wu Y, Liang M-X, Wang D-D, Chen X, et al. The anti-cancer properties of heparin and its derivatives: a review and prospect. *Cell Adh Migr.* 2020;14(1):118-28.



**Abbildung 4: Strukturformel Fondaparinux**

Quelle: Bolten SN, Rinas U, Scheper T. Heparin: role in protein purification and substitution with animal-component free material. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2018 Oct;102(20):8647-8660

### **3.2.1.1 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik**

Heparine können auf Grund ihrer sehr polaren Verbindungen oral nicht resorbiert werden und müssen daher parenteral (subkutan oder per infusionem) appliziert werden. Die Bioverfügbarkeit und die Elimination der Heparine hängen stark vom Molekulargewicht des verwendeten Wirkstoffes ab. Demnach kommt NMH eine bessere Bioverfügbarkeit, längere Halbwertszeit und vorhersehbarere Wirkung als UFH zu. Fondaparinux ist der Wirkstoff mit dem geringsten Molekulargewicht und hat somit ähnliche Vorteile wie NMH.

UFH kann bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz auch über die Leber ausgeschieden werden. NMH hat nur teilweise eine ausreichende Kettengröße und Fondaparinux weist eine zu geringe Molekulardimension auf, um über die Leber eliminiert zu werden. Kontrolliert wird die Wirkung von Heparin anhand der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit, kurz als aPTT. bezeichnet (5, 15)

### **3.2.1.2 Indikationen**

Eingesetzt werden Heparine vor allem bei extrakorporalen Therapien (z.B. Dialyse, Herz-Lungen- Maschine) um einen ausreichenden Blutfluss zu gewährleisten und um der Entstehung von tiefen Venenthrombosen und Pulmonalarterienembolien vorzubeugen oder diese zu therapieren. Hier werden sie häufig auch als Erstlinientherapie eingesetzt bevor eine orale Antikoagulation erfolgt. Eine weniger bekannte Applikationsmöglichkeit über die nasale Schleimhaut erlaubt auch den Einsatz von Heparin als antiinflammatorisch wirksame Substanz bei allergischem Asthma oder allergischer Rhinitis. Die topische Anwendung in Form einer Salbe kann bei Hämatomen, Thrombophlebitiden oder Furunkel erfolgen. (15, 16)

### **3.2.1.3 Nebenwirkungen, Kontraindikationen und Interaktionen**

Das Nebenwirkungsprofil von NMH und Fondaparinux fällt günstiger aus, da sie nicht an den Plättchenfaktor-IV binden und ihr Blutungsrisiko dadurch geringer wird. Dem entgegensetzen ist, dass UFH vollständig durch Protamin antagonisiert werden kann, bei NMH hingegen die Wirkung nur zu ca. 60 % aufgehoben wird. (15) Eine weitere Nebenwirkung von UFH ist, dass die Langzeitanwendung dieses Medikaments zu einer geringeren Knochendichte und somit zu Osteoporose führen kann. Langzeitdaten von NMH zu dieser Nebenwirkung fehlen noch. Die Gabe beider Pharmaka kann zudem zu einer Erhöhung der Transaminasen führen,

welche jedoch in den meisten Fällen asymptomatisch bleibt. (17) Die gefährlichste Nebenwirkung der Heparine ist die heparininduzierte Thrombozytopenie Typ 2, da diese aufgrund einer Autoimmunreaktion einerseits das Blutungsrisiko erhöht und andererseits trotzdem die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Thrombose erhöht. Das Risiko für eine HIT ist beim Einsatz von NMH geringer als bei UFH. (18) Aufgrund der sehr niedrigen und unspezifischen Plasmaeiweißbindung von Fondaparinux ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer HIT-2 bei diesem Präparat ebenfalls sehr gering. Für die Therapie mit Heparinen ist außerdem zu beachten, dass sie zu verfälschten laborchemischen Untersuchungsergebnissen führen können, wie zum Beispiel falsch hohen Werten von T3- und T4-Konzentrationen. In Kombination mit ACE-Hemmern ist vor allem bei eingeschränkter Nierenfunktion auf einen heparininduzierten Hyperaldosteronismus zu achten. Nitroglycerin kann die Wirksamkeit der Heparine reduzieren und nach dem Absetzen zu einem paradoxen Anstieg der aPTT führen. Bei akuten Blutungen, Organläsionen oder Erkrankungen mit einer erhöhten Blutungsgefahr und bei einer akuten infektiösen Endokarditis wird von der Anwendung von Heparinen abgeraten. (7)

### **3.2.2 Danaparoid und Argatroban**

Danaparoid ist ein selektiver antithrombinabhängiger Faktor-Xa-Inhibitor mit einer Halbwertszeit von ca. 25 Stunden. Argatroban inhibiert als L-Arginin-Derivat direkt und AT-unabhängig Thrombin. Beiden Pharmaka ist gemein, dass sie nur mehr bei Erkrankten eingesetzt werden, die unter Heparin-Therapie eine HIT entwickelt haben.

Danaparoid wird renal eliminiert, Argatroban wird ebenfalls über die Nieren ausgeschieden. (7, 19)

### **3.2.3 Hirudin**

Hirudin wurde ursprünglich aus den Speicheldrüsen des Blutegels *Hirudo medicinalis* gewonnen. Die derzeit verwendeten Wirkstoffe Desirudin und Bivalirudin werden als rekombinante Proteine gentechnologisch hergestellt. Obwohl sie sich in ihrer Zusammensetzung unterscheiden, weisen sie einen identischen Wirkmechanismus und eine gleichartige Pharmakokinetik auf. (19)

### **3.2.3.1 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik**

Hirudine sind ebenfalls direkte Thrombininhibitoren. Sie bilden einen Komplex mit Thrombin und können im Gegensatz zu den Heparinen auch fibrin gebundenes Thrombin binden. Derart können sie auch die Thrombinaktivität in bereits bestehenden Thromben beeinflussen. Beide Präparate müssen parenteral (subkutan oder intravenös) appliziert werden und gelangen renal zur Ausscheidung. Die Halbwertszeit variiert je nach Applikationsart und Wirkstoff und liegt in der Regel zwischen 45 Minuten und 3 Stunden. (7)

### **3.2.3.2 Indikationen**

Bivalirudin ist eine zugelassene Alternative zu Heparin, wenn eine perkutane Koronarintervention bei instabiler Angina pectoris oder einem NSTEMI erforderlich ist. Darüber hinaus gilt diese Indikation auch für eine HIT (mit oder ohne Thrombosen) und eine PCI. (7, 19)

Desirudin wird auch in der Hüft- und Kniechirurgie zur Thromboseprophylaxe eingesetzt. (7, 19)

### **3.2.3.3 Nebenwirkungen und Kontraindikationen**

Unter der Therapie mit Hirudinen besteht vor allem in Kombination mit zusätzlichen Gerinnungshemmern ein erhöhtes Blutungsrisiko. Eine weitere unerwünschte Nebenwirkung ist das mögliche Auftreten allergischer Reaktionen. Die Wahrscheinlichkeit dafür steigt, wenn der selbe Wirkstoff zuvor schon appliziert wurde.

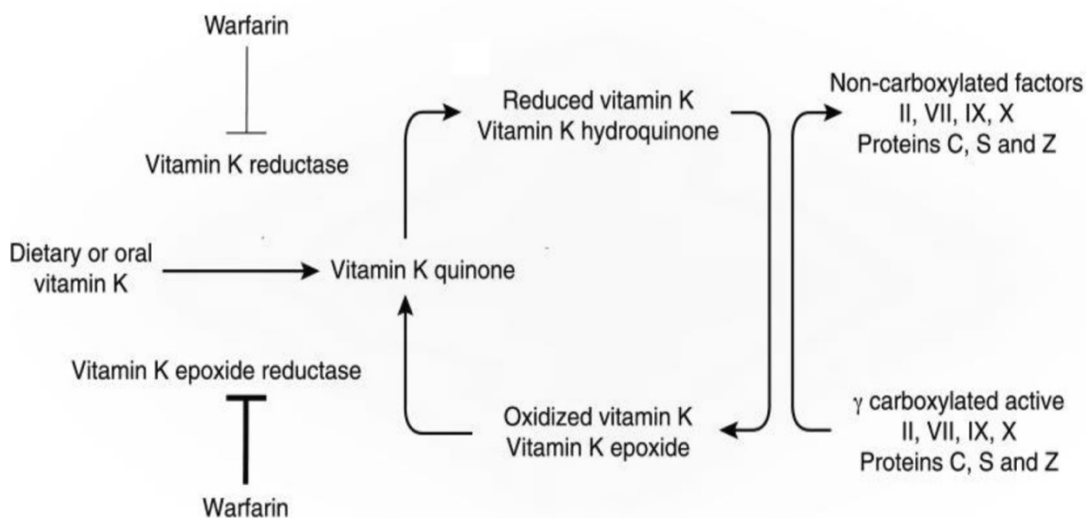
Auch bei dieser Wirkstoffgruppe sind eine erhöhte Blutungsgefahr oder eine bereits bestehende Blutung Gegenanzeigen für ihre Anwendung. Bei einer bestehenden Nierenfunktionsstörung sollte aufgrund der renalen Elimination zumindest eine Dosisanpassung erfolgen. (7)

### **3.2.4 Vitamin K-Antagonisten**

Vitamin K-Antagonisten sind seit über 50 Jahren sowohl in der Therapie als auch in der Prävention von Krankheitsbildern, die mit einer gestörten Blutgerinnung einhergehen, bedeutsam. (20)

Der Wirkmechanismus der VKA basiert auf der Inhibierung der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase, eines Enzyms, das zur Synthese der Gerinnungsfaktoren-II,-VII,-IX und

-X benötigt wird (siehe dazu auch Abbildung 5). (21) Die körpereigenen Vitamin-K-Speicher sind gering; deshalb muss zuerst die inaktive Form des Vitamin-K, das dem Organismus über verschiedene Nahrungsmittel (Brokkoli, Rosenkohl, Grünkohl) zugeführt wird, durch die Vitamin-K-Epoxid-Reduktase in ihre aktive Form umgewandelt werden. Wird dieser Kreislauf durch die Vitamin-K-Antagonisten gestört, kann sowohl die Synthese als auch die Aktivität der oben genannten Gerinnungsfaktoren um 40 - 50 % reduziert werden. (22)



**Abbildung 5: Vitamin-K-abhängige Gerinnungshemmung**

Quelle: Jain N, Reilly RF. Clinical Pharmacology of Oral Anticoagulants in Patients with Kidney Disease, Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14(2):278-287.

### 3.2.4.1 Pharmakokinetik

Die VKA, Phenprocoumon und Warfarin werden oral verabreicht und im Darm resorbiert. Der Wirkeintritt kann, abhängig von den vorhandenen Reserven an Gerinnungsfaktoren in der Leber, bis zu einige Tage dauern. Die Halbwertszeit beträgt bei Phenprocoumon 5 - 7 Tage und bei Warfarin 1,5 - 2 Tage. Aufgrund dieses eher trägen Wirkeintritts soll eine konstante Zufuhr der Vitamin-K-Antagonisten erfolgen, da ansonsten keine ausreichende Wirksamkeit gewährleistet werden kann. (7, 23)

Ein Vorteil der VKA ist, dass sie nicht über die Nieren ausgeschieden werden und demzufolge auch bei eingeschränkter Nierenfunktion eingesetzt werden können. (20)

Bei der Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sind auf Grund des engen therapeutischen Wirkfensters regelmäßige INR-Kontrollen erforderlich. Diese

garantieren auf der einen Seite einen regelmäßigen Patientenkontakt, sind aber patientenseitig mit zusätzlichem Aufwand verbunden und stellen einen weiteren Kostenfaktor für das Gesundheitssystem dar. (20)

### **3.2.4.2 Indikationen**

VKA werden als Primärprävention bei Herzklappenersatz oder einer Vorhofflimmerarrhythmie eingesetzt. Als Sekundärprävention werden sie angewandt, wenn bereits ein Myokardinfarkt, Schlaganfall oder eine Venenthrombose vorliegt. (21) Ein weiteres wichtiges Einsatzgebiet ist die Verabreichung in Akutsituationen, wie zur Therapie einer Pulmonalarterien-embolie. (24)

Die angestrebten INR-Werte sollten dabei je nach Indikation einen gewissen Wert nicht unter- oder überschreiten, da ansonsten das Risiko für ein thromboembolisches Ereignis oder für eine Blutung enorm gesteigert werden würde. (25) In der Rezidivprophylaxe einer Thrombose oder in der Primärprävention bei diagnostizierter Vorhofflimmerarrhythmie sollte der INR-Wert zwischen 2,0 und 3,0 liegen. Nach einem Mitralklappenersatz oder bei mechanischen Herzklappen wird ein INR-Wert zwischen 3,0 und 4,0 angestrebt.

### **3.2.4.3 Nebenwirkungen, Kontraindikationen, Interaktionen**

Blutungskomplikationen können unter der Medikation mit VKA, Phenprocoumon und Warfarin vor allem dann auftreten, wenn der INR-Wert zu stark ansteigt. Dabei sind intrakranielle Blutungen die gefürchtetste Komplikation. Weniger gefährliche Blutungskomplikationen sind bei Frauen eine verstärkte Menstruation und generell Nasenbluten oder eine Makrohämaturie. Ab einem INR-Wert  $> 6,0$  steigt das Risiko für eine Blutung exponentiell an. Dabei können oft schon sehr kleine Abweichungen in der Dosis oder Medikamenteninteraktionen Veränderungen des INR-Wertes verursachen. Da die Wirkung der VKA auf der Inhibierung der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase beruht, muss die Möglichkeit eines ineffektiven oder reduzierten Ansprechens der Therapie bei den Behandelten, die eine Mutation dieses Proteins aufweisen, bedacht werden. (21)

Allergische Reaktionen oder eine gastrointestinale Unverträglichkeit treten als Nebenwirkung nur sehr selten auf. Interaktionen bestehen mit zahlreichen anderen eingenommenen Medikamenten, Nahrungsmitteln (Mango, Fischöl) und sogar Kräutern (Schnittlauch, Brunnenkresse). Eine verminderte Wirkung der Cumarine

wird zum Beispiel bei der gleichzeitigen Gabe von Rifampicin oder Colestyramin beobachtet. Auch eine Ernährung mit Nahrungsmitteln mit hohem Vitamin-K-Gehalt kann die Wirkung negativ beeinflussen. Eine verstärkte Cumarinwirkung ist unter anderem bei der gleichzeitigen Verabreichung von Omeprazol, Ciprofloxacin, Metronidazol, Erythromycin möglich. (7, 21)

Beim Einsatz von Phenprocoumon kann die Wirkung der Sulfonylharnstoffe verstärkt werden, was zu einem erhöhtem Hypoglykämierisiko führt und bei Vorliegen eines Diabetes mellitus unbedingt beachtet werden muss.

In Anbetracht des engen therapeutischen Wirkspektrums und der diversen Interaktionen mit anderen Medikamenten oder Inhaltsstoffen von Nahrungsmitteln erschließt sich die strenge und regelmäßige Überwachung mit Hilfe von INR-Kontrollen. (20)

VKA passieren die Plazentaschranke und sind somit während der gesamten Schwangerschaft und auch während der Stillzeit kontraindiziert. Eine Anwendung während der Schwangerschaft kann zu kindlichen Missbildungen (Warfarin-Syndrom) führen. Weitere Kontraindikationen sind Erkrankungen mit einem erhöhten Blutungsrisiko und Krankheitsbilder, bei denen das Blutungsrisiko den möglichen therapeutischen Nutzen überwiegt. (26)

### **3.3 Direkte orale Antikoagulantien**

Für über 50 Jahre waren Vitamin-K-Antagonisten die einzigen verfügbaren oralen Antikoagulantien. Mit der Zulassung der neuen direkten oralen Antikoagulantien gelang ein Durchbruch in der Therapie mit gerinnungshemmenden Medikamenten. Therapiepflichtige und ihre behandelnden Mediziner\*innen hatten ab diesem Zeitpunkt die Möglichkeit, zwischen diesen zwei Wirkstoffgruppen zu entscheiden. Von den neu zugelassenen Medikamenten wurden eine vorhersehbarere Pharmakokinetik, weniger Interaktionen mit Nahrungsmittelinhaltsstoffen oder weiteren Medikamenten und eine geringere Anzahl an klinischen Kontrollen erwartet. Eine solche Umstellung der Therapie ist aber sowohl für die Erkrankten als auch für ärztlich Betreuenden keine leichtfertig zu treffende Entscheidung. (27) Aus diesem Grund soll in den folgenden Kapiteln und Abschnitten ein Überblick zu

den aktuellen Forschungskenntnissen geboten und auch praktische Empfehlungen für den täglichen klinischen Alltag geliefert werden.

### **3.3.1 Thrombinhemmer**

Thrombin spielt in der Gerinnungskaskade eine entscheidende Rolle. Es hat unter anderem die Funktion, lösliches Fibrinogen in unlösliches Fibrin umzuwandeln und gleichzeitig die Plättchenaktivierung zu stimulieren.

Die Inhibierung von Thrombin kann sowohl direkt als auch indirekt erfolgen. Eine indirekte Hemmung findet sich zum Beispiel bei den Wirkstoffen UFH und NMH. Diese binden Antithrombin und die fibrinbindende Seite von Thrombin und bilden so einen Thrombin-Heparin-Antithrombin-Komplex.

Direkte Thrombinhemmer haben den Vorteil, dass sie keinen weiteren Co-Faktor wie Antithrombin benötigen. Weitere Vorteile sind eine kalkulierbarere Wirkung, da sie eine geringere Plasmaproteinbindung aufweisen und die gleichzeitige Hemmung der Thrombozytenaktivierung, weshalb nicht die Gefahr des Entstehens einer immun-induzierten Thrombozytopenie besteht.

Zu den direkten oralen Thrombinhemmern zählen Dabigatranetexilat und Dabigatran. Dabigatranetexilat ist eine Vorstufe (Pro-Drug) von Dabigatran und wird erst nach der Verabreichung in seine aktiven Metaboliten umgewandelt. (28)

#### **3.3.1.1 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik**

Das Pro-Drug ‚Dabigatranetexilat‘ hat den Vorteil, dass es eine bessere orale Bioverfügbarkeit aufweist und bei der Umwandlung keine Interaktionen mit CYP-P450-Isoenzymen oder anderen Oxidreduktasen entstehen, die wiederum zu Nebenwirkungen oder Interaktionen führen können. (28)

Körpergewicht, Geschlecht sowie Nikotin- und Alkoholkonsum haben dabei keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Dabigatran. Dabigatran wird hauptsächlich renal eliminiert. Liegt eine schwere Niereninsuffizienz vor, sollte von der Einnahme abgeraten werden; bei einer leichten oder moderat eingeschränkten Nierenfunktion kann eine Dosisanpassung erfolgen.

Eine moderate Leberinsuffizienz bis hin zur Child-Pugh-Kategorie B hat ebenfalls keinen Einfluss auf die Wirkung und Elimination dieses Wirkstoffs.

Eine regelmäßige Überwachung dieses Medikaments ist nicht erforderlich. Sollte dennoch eine Messung der Gerinnungshemmung unter Dabigatran-Therapie erforderlich werden, können die dilutierte Thrombinzeit (dTT), die Ecarinclotting-Zeit

(ECT) und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) verwendet werden. Die Aussagekraft dieser Tests unterliegt jedoch einigen Schwankungen und sollte nur von Expertinnen und Experten interpretiert werden. (29, 30)

### **3.3.1.2 Indikationen und praktische Anwendung**

Direkte Thrombinhemmer werden zur Prophylaxe und Therapie von venösen Thrombosen und Embolien eingesetzt. (31, 32)

Auch im Rahmen der postoperativen Prophylaxe im Zusammenhang mit der elektiven Hüft- oder Kniegelenksendoprothetik wird die Einnahme von Dabigatran für etwa 10 - 35 Tage empfohlen.

Bei allen Erkrankten mit einer Vorhofflimmerarrhythmie dient die Antikoagulation als Prophylaxe gegen einen Schlaganfall. Hierbei wird primär der Einsatz von direkten oralen Antikoagulantien empfohlen. Ausnahmen sind Kranke mit einer mechanischen Herzklappe oder einer mittel- bis höhergradigen Mitralklappenstenose. Beim Einsatz von Dabigatran für diese Indikation wird bei einem erhöhten Blutungsrisiko (HAS-BLED >3) eine Dosisreduktion von zweimal 150 mg auf zweimal 110 mg empfohlen. (33)

Nach Diagnose einer tiefen Becken- oder Beinvenenthrombose wird ebenfalls eine Antikoagulation eingeleitet. Fällt dabei die Wahl auf Dabigatran, erfolgt eine initiale Therapie mit NMH, UFH oder Fondaparinux für fünf Tage, ehe auf DOAK umgestellt werden kann. Die darauffolgende Erhaltungsmedikation sollte für drei bis sechs Monate (abhängig vom Erkrankungsrisiko) fortgeführt werden. Bei Vorliegen einer Lungenembolie gelten dieselben Empfehlungen. (31)

Sollte unter Dabigatran-Therapie ein zahnärztlicher Eingriff erforderlich sein, kann die Therapie unter der Voraussetzung, dass es sich um einen Eingriff mit einem niedrigen Blutungsrisiko handelt, fortgesetzt werden. Ist jedoch von einem höheren Risiko auszugehen, wird das Sistieren des Medikaments von mindestens 24 Stunden empfohlen. (34)

Beim Einsatz von rückenmarksnahen Anästhesieverfahren wird das präoperative Pausieren von mindestens 96 Stunden empfohlen, wobei diese Zeitspanne mit einer Heparin-Prophylaxe zu überbrücken ist. (32)

### **3.3.1.3 Nebenwirkungen, Interaktionen, Kontraindikationen**

Blutungen unter Dabigatrantherapie sind eine seltene Nebenwirkung, sollten aber dennoch nicht außer Acht gelassen werden. Schwere Fälle von gastrointestinalen

Blutungen wurden vor allem bei älteren erkrankten Personen beschrieben. Ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht bei Kranken im bereits fortgeschrittenen Alter, bei Hypertonie, Diabetes mellitus und/oder einer renalen Insuffizienz. (35)

Um das Risiko für eine gastrointestinale Blutung zu minimieren, sollte auf die gleichzeitige Einnahme von anderen ulzerogenen Medikamenten verzichtet werden. Zudem hat vor der Verordnung ein Screening auf eine Besiedelung des Magens mit *Helicobacter-pylori* zu erfolgen, da eine Kolonisation mit diesem Erreger das Risiko für eine gastrointestinale Blutung erhöht.

Das Medikament kann in seltenen Fällen zu einer Ösophagitis führen oder Verletzungen des Ösophagus begünstigen. Auch diese Nebenwirkungen werden hauptsächlich bei älteren Erkrankten beobachtet, da eine geringere Sputumproduktion, kleinere Trinkmengen und eine geringere körperliche Aktivität eine entscheidende Rolle bei der Entstehung dieser Nebenwirkungen spielen. (36) Häufiger tritt eine sogenannte Dyspepsie auf, die zwar ungefährlich ist, aber subjektiv oftmals als besonders unangenehm empfunden wird. (37)

Allergische Reaktionen wurden bislang bei Verabreichung von Dabigatran bei nur 0,1 % der betroffenen Personen festgestellt; es handelt sich also um eine sehr seltene Nebenwirkung. (36)

Interaktionen mit Medikamenten, die über CYP-Enzyme metabolisiert werden, sind sehr selten, da Dabigatran die CYP-Enzyme weder aktiviert noch inhibiert.

Häufiger bestehen Interaktionen mit Medikamenten, die wie Dabigatran über den P-Glykoprotein-Effluxtransporter in die Zelle gelangen. So kann eine gemeinsame Verabreichung mit Rifampicin die maximale Konzentration von Dabigatran herabsetzen, während Verapamil und Amiodaron die Konzentration von Dabigatran erhöhen. (38)

Eine absolute Kontraindikation für die Verabreichung dieses Medikaments besteht bei Vorliegen einer akuten Blutung, Läsionen oder Erkrankungen, die mit einem signifikant hohem Risiko für eine schwere Blutung einhergehen. Dabigatran sollte auch bei einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) nicht mehr verabreicht werden. Aufgrund von fehlenden Daten wird die Medikation während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen. (30, 38)

### **3.3.2 Faktor Xa- Hemmer**

Zu den Faktor-Xa- Inhibitoren zählen die Wirkstoffe Rivaroxaban, Edoxaban und Apixaban. Die beiden erstgenannten Pharmaka werden einmal täglich und Apixaban zweimal täglich verabreicht. Alle drei Arzneimittel haben gemeinsam, dass sie wie auch Dabigatran zur Gruppe der oralen Antikoagulantien zählen.

Sie blockieren den Faktor-Xa der Gerinnungskaskade, der sowohl auf extrinsischem als auch intrinsischem Weg der sekundären Hämostase bedeutsam ist. Die vorrangige Funktion ist dabei die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin, was wiederum die Spaltung von Fibrinogen zu Fibrin initiiert. (39)

#### **3.3.2.1 Pharmakokinetik und Interaktionen**

Edoxaban zeigt eine sehr stabile Pharmakokinetik, es wird rasch resorbiert und erreicht seine maximale Konzentration schon nach ein bis zwei Stunden. Dieser Wirkstoff weist eine geringere Plasmaproteinbindung als die anderen beiden Faktor-Xa-Inhibitoren auf. Interaktionen mit Inhaltsstoffen von Nahrungsmitteln konnten keine festgestellt werden. Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit beeinflussen die Pharmakokinetik von Edoxaban nicht. (40) Ein Drittel des Medikaments wird über die Nieren und der Rest über die Leber ausgeschieden. Ein kleiner Teil von Edoxaban wird vom Cytochrom-P450-Enzym metabolisiert. (41) Als ein Substrat des P-Glykoproteintransporter-Proteins, wird bei der gleichzeitigen Gabe von P-GP-Inhibitoren wie Verapamil, Chinidin und Dronedaron die Edoxaban-Konzentration erhöht. Bei der gemeinsamen Verabreichung mit P-GP-Induktoren, wie Rifampicin, Carbamazepin und Phenytoin sinkt die Edoxaban-Konzentration. (42)

Rivaroxaban wird nur zu zwei Dritteln metabolisiert, davon wird eine Hälfte renal und die andere Hälfte hepatobiliär eliminiert. Ein Drittel wird unverändert über die Niere ausgeschieden. Im Vergleich zu Edoxaban hat Rivaroxaban eine hohe Proteinbindung von bis zu 95 %. Rivaroxaban verfügt ebenfalls über eine hohe Bioverfügbarkeit von über 80 % und wird sowohl von Cytochrom-P450-3A4/3A5, CYP-2J2 als auch CYP-unabhängig metabolisiert.

Medikamenteninteraktionen bestehen mit sehr stark wirksamen CYP-3A4-Inhibitoren und mit Medikamenten, die ebenfalls über den P-Glykoprotein-

Effluxtransporter in die Zelle gelangen. Dazu zählen unter anderem das Antimykotikum Ketoconazol und der HIV-Proteasehemmer Ritonavir. (43)

Apixaban zeigt eine Bioverfügbarkeit von etwa 50 % und eine Plasmaproteinbindung von etwa 87 %. Der Wirkstoff wird renal, biliär und fäkal eliminiert. (39) Obwohl die Ausscheidung zum Teil auch über die Leber erfolgt, haben eine milde und moderate Funktionseinschränkung der Leber keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Apixaban. Bei einer schweren Leberinsuffizienz kann eine Verlängerung der Halbwertszeit beobachtet werden. Diese Beobachtung spricht dafür, dass ab einem gewissen Schweregrad der Leberschädigung die anderen Ausscheidungswege diesen nicht mehr kompensieren können und es somit zu einer Kumulation des Wirkstoffes kommt. Der Einfluss einer schweren Leberinsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Apixaban lässt sich aufgrund der verminderten Aktivität der CYP-Enzyme, einer verminderten Synthese von Gerinnungsfaktoren und dem damit einhergehenden Einfluss auf die Gerinnungskaskade nicht mehr abschätzen. (44)

Bei der Verabreichung von 5 mg zweimal täglich konnte eine konstantere Wirkstoffkonzentration nachgewiesen werden als bei der Einmalgabe von 10 mg. (45) Interaktionen mit Lebensmitteln sind keine bekannt. Dieses Medikament wird hauptsächlich über CYP-Enzyme metabolisiert und ist ebenfalls ein Substrat für den P-Glykoprotein-Transporter und das BRCP-Protein.

Bei der gleichzeitigen Verabreichung mit Naproxen konnte eine Erhöhung der Apixaban-Konzentration beobachtet werden. Dieser Effekt beruht auf der Blockade des P-Glykoprotein-Transporters. (46) Auch starke Inhibitoren oder Induktoren des CYP-3A4-Enzyms wie Ketoconazol oder Rifampicin können die Wirkstoffkonzentration dieses Medikamentes verändern. (47)

### **3.3.2.2 Indikationen und praktische Anwendung**

Faktor-Xa-Inhibitoren sind wie auch der direkte Thrombinhemmer Dabigatran zur Primärprävention von Thromboembolien bei nicht valvulärem Vorhofflimmern sowie für die Behandlung von tiefen Becken- und Beinvenenthrombosen und Lungenembolien zugelassen. (39)

Die initiale Antikoagulation bei einer TVT kann sowohl mit Rivaroxaban als auch mit Apixaban gestartet werden. Bei Edoxaban wird eine initiale Therapie mit NMH, UFH

oder FDX für mindestens 5 Tage empfohlen. Alle drei Faktor-Xa-Inhibitoren sind für die weiterführende Erhaltungstherapie geeignet. Dieselben Empfehlungen gelten für Erkrankte mit einer Pulmonalarterienembolie. (31)

Bei allen Personen mit einem moderaten bis hohen Thromboserisiko, sei es im Rahmen eines operativen Eingriffes, einer Verletzung oder einer akuten Erkrankung, wird eine medikamentöse Thromboseprophylaxe empfohlen. Sowohl Rivaroxaban als auch Apixaban zeigen hier eine deutliche Überlegenheit hinsichtlich der Gesamt-VTE-Rate im Vergleich zu Enoxaprin bei einem sehr ähnlichen Blutungsrisiko. Mit der Antikoagulation sollte 6 - 24 Stunden vor dem jeweiligen Eingriff begonnen werden und indikationsabhängig sollte diese 10 - 35 Tage fortgeführt werden. (32)

Im Rahmen einer Vorhofflimmerarrhythmie werden DOAKs als Erstlinien-Therapie empfohlen. Hierbei sollten jedoch die Kriterien für eine Dosisanpassung der verschiedenen Wirkstoffe beachtet werden (siehe dazu auch die strukturierte Darstellung in Abbildung 6). (33)

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
<b>Standard-Dosis</b>	150 mg 2x täglich	20 mg 1x täglich	5 mg 2x täglich	60 mg 1x täglich
<b>Niedrigere Dosis</b>	110 mg 2x täglich			
<b>Reduzierte Dosis</b>		15 mg 1x täglich	2,5 mg 2x täglich	30 mg 1x täglich
<b>Kriterien für eine Dosisreduzierung</b>	Dabigatran 110 mg 2x täglich bei Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>› Alter ≥80 Jahre</li> <li>› Begleitende Anwendung von Verapamil, oder</li> <li>› Erhöhtes Blutungsrisiko</li> </ul>	CrCl 15–49 ml/min	Mindestens 2 von 3 Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>› Alter ≥80 Jahre,</li> <li>› Körpergewicht ≤60 kg oder</li> <li>› Serumkreatinin ≥1,5 mg/dl (133 µmol/l) oder</li> <li>› GFR 15–29 ml/min*</li> </ul>	Wenn einer der folgenden Punkte zutrifft: <ul style="list-style-type: none"> <li>› CrCl 15–50 ml/min,</li> <li>› Körpergewicht ≤60 kg,</li> <li>› Begleitende Anwendung von Dronedaron, Ciclosporin, Erythromycin oder Ketoconazol</li> </ul>

\* nach den Angaben in der Fachinformation zu Apixaban

©ESC

#### Abbildung 6: Kriterien einer Dosisanpassung für alle DOAKs

Quelle: ESC Pocket Guidelines Diagnose und Behandlung von Vorhofflimmern, DGK, 2020, S. 31

### 3.3.2.3 Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Allen Faktor-Xa-Inhibitoren ist gemein, dass sie das Blutungsrisiko erhöhen. Aus diesem Grund sollte bei allen Erkrankten vor der Einleitung dieser Medikation das

Blutungsrisiko mit dem sogenannten HAS-BLED-Score berechnet werden. Eine gemeinsame Gabe mit anderen gerinnungshemmenden Medikamenten darf nur erfolgen, wenn das Risiko für ein thromboembolisches Ereignis das Risiko für eine Blutung übersteigt. (39)

Bei Rivaroxaban kommt es sehr selten zu nicht-blutungsassoziierten Nebenwirkungen wie Leberschädigung, Hypersensitivitätsreaktion, leukozytoklastische Vaskulitis oder Haarausfall. (48)

Unter der Therapie mit Edoxaban treten häufig Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen und Beschwerden des Gastrointestinaltrakt (z.B. Durchfall, Verstopfungen, Dyspepsie) auf. Auch bei Aufteilung der Dosis auf zwei Gaben treten ähnliche abdominale Nebenwirkungen auf. Selten kommt es zu Zahnfleischbluten oder Myalgien. (49)

Apixaban zeigt ähnliche Nebenwirkungen wie Kopf- und Bauchschmerzen sowie in seltenen Fällen Nasenbluten oder andere leichte Blutungen. (50) Die Anwendung des Pharmakons ist bei akuten klinisch relevanten Blutungen, gastrointestinalen Ulzerationen, malignen Neoplasien, Gefäßmalformationen, Hirn- oder Rückenmarksverletzungen kontraindiziert. Aufgrund ihrer Plazentagängigkeit wird von der Einnahme aller direkten oralen Antikoagulantien während der Schwangerschaft und der Stillzeit abgeraten. (31) Eine Verabreichung dieser Medikamente wird auch bei Vorliegen einer mechanischen Herzklappe sowie einer mittelgradigen bis schweren Mitralstenose nicht empfohlen. (33) Eine weitere Kontraindikation für alle DOAKs besteht bei einer Leberschädigung ab der Child-Plugh-Kategorie C. (51)

### **3.3.3 Therapieeinleitung und Therapieüberwachung**

Wurde die Indikation für die Einleitung einer Antikoagulation gestellt und sich ärztlicherseits für die Therapie mit einem direkten oralen Antikoagulans entschieden, sollte vor Therapiebeginn das Hämoglobin sowie die Funktion von Leber und Nieren überprüft werden. Im Gegensatz zu den Vitamin K-Antagonisten, die monatlich kontrolliert werden müssen, erfolgen die Kontrollen der DOAKs nach einem Monat nach Erstgabe und danach nur mehr alle drei Monate.

Dabei steht bei diesen Kontrollen das Wohlbefinden der Behandelten im Vordergrund und eine Blutabnahme ist nur erforderlich, wenn es dafür in der Anamnese eine Begründung gibt und erfolgt keinesfalls obligat.

Sollte es einen unerwarteten Anlass geben oder in einer Notsituation nötig werden, die aktuelle Gerinnungshemmung unter DOAK-Therapie zu kontrollieren, sind abhängig vom jeweiligen Wirkstoff unterschiedliche Laborparameter geeignet. (52) Bei Dabigatran eignen sich zur Überprüfung der Gerinnungshemmung die aktivierte Thromboplastinzeit, die ab einer Verlängerung von über 80 Sekunden ein erhöhtes Blutungsrisiko anzeigt oder die verdünnte Thrombinzeit, welche eine quantitative Aussage zur Plasmakonzentration von Dabigatran liefern kann. (53)

Apixaban zeigt eine Verlängerung der traditionellen Gerinnungstests (z.B. INR, Prothrombinzeit, aktivierte partielle Thromboplastinzeit). Die Veränderungen unterliegen jedoch Schwankungen und sind nicht ausreichend sensitiv, um eine eindeutige Aussage über die tatsächliche Gerinnungshemmung treffen zu können. (47) Eine wesentlich sensitivere Möglichkeit die Aktivität des Faktor-Xa-Inhibitors bestimmen zu können, ist die modifizierte Prothrombinzeit. (54) Bei diesem Test wird der Blutprobe eine hohe Konzentration an Kalzium-Ionen hinzugefügt, um eine höhere Sensitivität zu erreichen. Diese Modifikation soll auch bei der Testauswertung zu einer geringeren Schwankungsbreite führen. (55)

Edoxaban hat ebenfalls einen Einfluss auf die PT und die aPTT. Nach Einnahme von Edoxaban wird hier nach zwei Stunden die Spitze der Messwerte erreicht. Beide Werte sollten sich 24 Stunden nach Einnahme wieder normalisiert haben. Aber auch hier sind diese beiden Tests aufgrund ihrer Variabilität nicht für die routinemäßige laborchemische Überwachung von Edoxaban geeignet. (56)

Für den Faktor Xa-Inhibitor Rivaroxaban ist die Bestimmung der Prothrombinzeit als Kontrollparameter nicht geeignet, da dieser Test auch abhängig vom Patientenalter sehr starken Schwankungen unterliegt. Klinisch brauchbare Analysen können mit dem Anti-Faktor-Xa-Chromogenetic-Test realisiert werden. Dieser bestimmt zum Beispiel den Plasmaspiegel von Rivaroxaban. Dadurch ist es möglich, den Gerinnungsstatus unter dem jeweiligen Medikament quantitativ zu beurteilen. (57)

Zur besseren Überwachung der DOAKs kann eine regelmäßige Kontrolle des Blutbildes sowie der Leber- und Nierenfunktion erfolgen. Zusätzlich trägt die Erhebung folgender Punkte wesentlich zum Therapieerfolg und der Überwachung bei:

- Aktueller Gesundheitsstatus,
- regelmäßige Einnahme,
- Nebenwirkungen,
- Blutungen oder thromboembolische Ereignisse,
- Feststellung der gesamten Medikation und Evaluierung möglicher Medikamenteninteraktionen und
- regelmäßige Kontrolltermine. (51)

### 3.3.4 Therapieumstellung

Eine Therapieumstellung von einem auf ein anderes Medikament kann aus vielen Gründen nötig werden, sei es durch das plötzliche Auftreten von Nebenwirkungen bzw. Medikamenteninteraktionen oder einfach aufgrund des Wunsches der Behandelten. Eine solche Umstellung birgt Risiken. Im Falle der Gerinnungshemmer sind das vor allem ein erhöhtes Blutungsrisiko oder ein erhöhtes Risiko für ein thromboembolisches Ereignis. (27)

Für eine TVT hat die Umstellung daher immer einem genauen Plan zu folgen. Dafür sollten der aktuelle Status der Antikoagulation, die Nierenfunktion und die Pharmakokinetik des derzeit verwendeten Medikaments bekannt sein, um eine zu starke oder zu geringe Antikoagulation zu vermeiden. (58)

Von klinischer Bedeutung ist hier vor allem die Umstellung von einem VKA auf ein DOAK und vice versa. Eine genaue Anleitung wie dabei in der Praxis vorzugehen ist, findet sich in den folgenden Tabellen 2 und 3.

#### WARFARIN AUF DOAK

DABIGATRAN	Ab einem INR < 2,0
RIVAROXABAN	Ab einem INR < 3,0
APIXABAN	Ab einem INR < 2,0
EDOXABAN	Ab einem INR < 2,5
<b>LMWH AUF DOAK</b>	DOAK innerhalb von 2 Stunden, der nächsten geplanten LMWH Dosis verabreichen.
<b>(I.V.) UFH AUF DOAK</b>	

RIVAROXABAN, DABIGATRAN, APIXABAN	DOAK kann sofort nach der letzten UFH Therapie verabreicht werden.
EDOXABAN	Kann frühestens 4 Stunden nach der letzten UFH Therapie verabreicht werden.

### **Tabelle 2: Umstellung Warfarin**

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment, 2016, S. 220-222

#### **DOAK AUF WARFARIN**

DABIGATRAN	Warfarin starten und mit Dabigatran überlappend verabreichen: bei CrCl > 50ml/min → 3 Tage überlappen bei CrCl 30 - 50ml/min → 2 Tage überlappen bei CrCl 15 - 30ml/min → 1 Tage überlappen
RIVAROXABAN	DOAK beenden, Warfarin gleichzeitig mit NMH einleiten,
APIXABAN	Warfarin anstatt DOAK verabreichen und bis zu einem INR > 2,0 bridgen.
EDOXABAN	Bei einer Dosis von 60mg auf 30mg reduzieren und gleichzeitig mit Warfarin starten. Bei einer Dosis von 30mg auf 15mg reduzieren und gleichzeitig Warfarin starten. Ab einem INR > 2,0 kann Edoxaban abgesetzt werden.

### **Tabelle 3: Umstellung DOAK**

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment, 2016, S. 220-222

Zusammengefasst wird bei der Umstellung eines VKA auf ein DOAK der INR-Wert beurteilt; liegt dieser unter 2,5 kann eine DOAK-Therapie eingeleitet werden. Bei der Umstellung von einem Heparin sollte mindestens 30 Minuten nach der letzten Gabe abgewartet werden, bevor ein DOAK verabreicht wird.

Die Umstellung von einem DOAK auf einen VKA verläuft etwas komplexer. Abhängig von der Nierenfunktion wird bei Dabigatran die Therapie für einige Tage überlappend verordnet. Mit Beenden der Therapie mit Rivaroxaban wird gleichzeitig mit dem VKA ein NMH verabreicht; dasselbe gilt auch für Apixaban. Edoxaban wird

mit dem Start der Einnahme eines VKA zuerst in seiner Dosis reduziert und ab einem INR-Wert > 2 kann die Edoxabangabe beendet werden. (58)

Eine solche Umstellung der Medikation ist nicht nur für die Behandelten eine Herausforderung, sondern auch für die Mediziner\*innen. Etwaige Abweichungen von Empfehlungen oder Leitlinien sollten tunlichst vermieden werden.

Wird zudem gleichzeitig zur Antikoagulation noch ein Thrombozytenaggregationshemmer verabreicht, steigt bei einer inkorrekten Verordnung oder falschen Einnahme seitens der Erkrankten das Blutungsrisiko markant an. Aus diesem Grund werden Kombinationstherapien nur zeitlich begrenzt empfohlen und sollten in regelmäßigen Abständen reevaluiert werden. Eine unbeabsichtigte Abweichung von den aktuellen Leitlinien konnte bei einer prospektiven Interventionsstudie in den Niederlanden bei ca. 40 % der Behandelten beobachtet werden. Die häufigste (inkorrekte) Verschreibung war dabei die gleichzeitige Gabe eines DOAKs und eines NMH. Die Rate an fehlerhaft therapierten Personen konnte durch das Hinzuziehen von Pharmazeutinnen und Pharmazeuten deutlich gesenkt werden. Computerprogramme, die automatisch vor solchen Verschreibungen warnen, waren nur bedingt hilfreich, da ihnen im klinischen Alltag zu wenig Beachtung geschenkt wird. Auf kardiologischen Stationen wurde die geringste Fehlerquote gefunden. Dies beruht vermutlich auf der Erfahrung der Verschreibenden in Bezug auf Antikoagulantien an diesen Stationen. Es wurde gezeigt, dass vor allem die Aus- und Weiterbildung der Mitarbeiterschaft zu diesem Thema gefördert werden muss und eine interdisziplinäre Zusammenarbeit die Fehlerquote deutlich reduzieren kann. (59, 60)

### **3.3.5 Unterbrechung der antithrombotischen Therapie und „Bridging“**

Wie bereits in Abschnitt 3.3.1 erwähnt, kann bei der Unterbrechung der antithrombotischen Therapie eine Überbrückung, ein sog. „Bridging“, nötig werden. Damit ist die Überbrückung mit einem anderen Antikoagulans während einer Zeitspanne, in der die ursprüngliche Therapie nicht fortgeführt werden kann, gemeint. Eine solche Therapieüberbrückung kann bei operativen oder interventionellen Maßnahmen, aber auch bei einer akuten Blutung nötig werden.

Bei der Entscheidung über eine Therapieüberbrückung wird das Risiko für eine Blutung gegen das Risiko für ein thromboembolisches Ereignis abgewogen. (61)

Bei elektiv geplanten Eingriffen erfolgt eine Einteilung in Eingriffe mit einem niedrigen Blutungsrisiko (< 1,5%) und in Eingriffe mit einem hohen Blutungsrisiko. Zu ersteren Eingriffen zählen u.a. Zahnextraktionen, Magen- oder Darmspiegelungen, Kataraktoperationen, Bronchoskopien. (62)

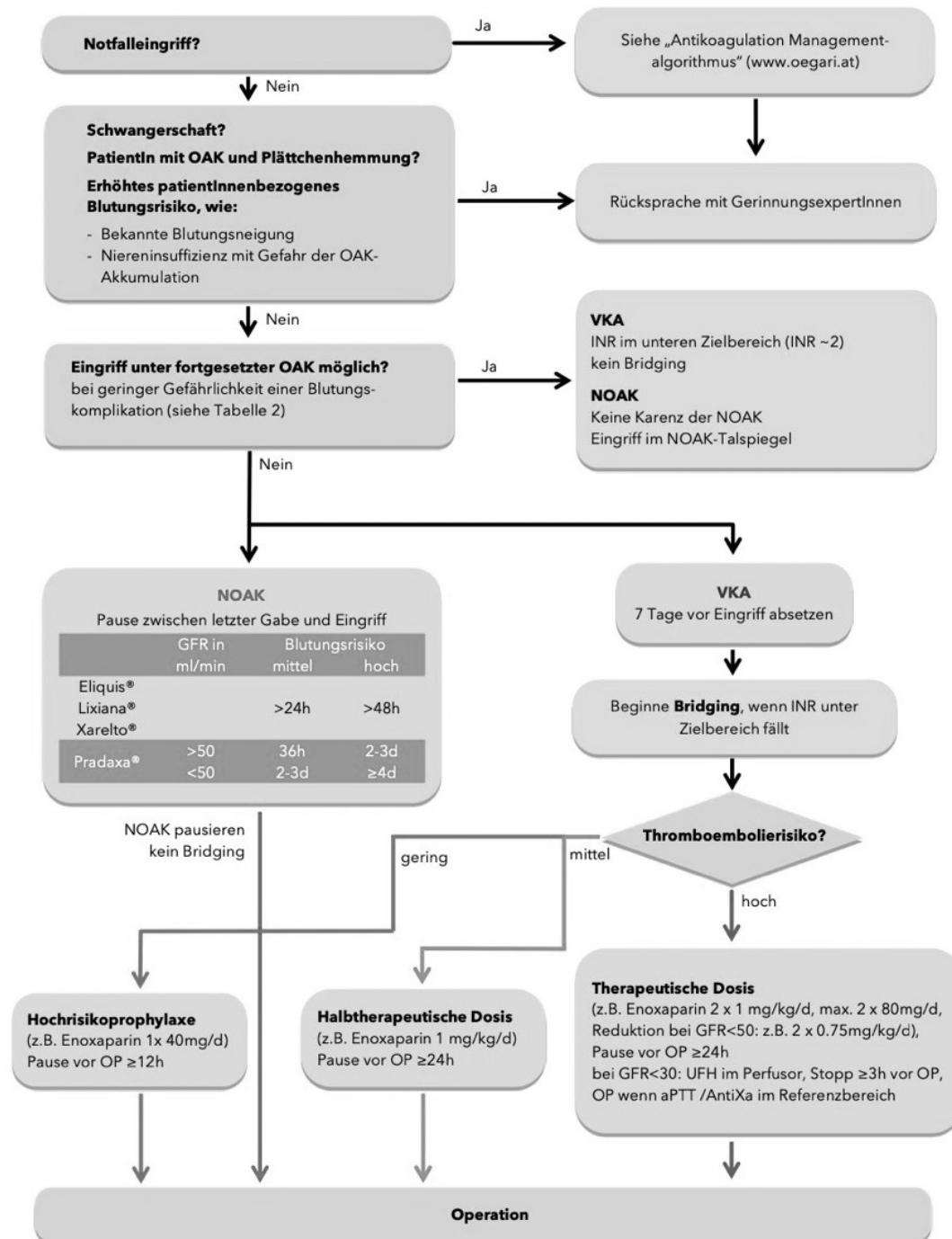
Bei einem Eingriff mit einem geringen Blutungsrisiko und unter DOAK-Therapie ist kein Bridging erforderlich, da in mehreren Studien gezeigt werden konnte, dass ein Bridging nur mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergeht, aber keine Vorteile bei der Thromboseprävention mit sich bringt. Hier ist es vollkommen ausreichend, den Wirkstoffspiegel des Medikaments zu bestimmen und abhängig davon dieses einige Tage zu sistieren. (34, 63)

Bei einem hohen Thromboserisiko und unter VKA-Therapie wird auch bei Eingriffen mit einem geringen Blutungsrisiko die überlappende Therapie mit einem NMH empfohlen. Niedermolekulares Heparin hat hier die Vorteile einer besseren Bioverfügbarkeit, einer längeren Halbwertszeit und geringeren Interaktionen als die VKA. Somit kann seine Wirkung besser abgeschätzt und eine sichere antithrombotische Abdeckung gewährleistet werden.

Unter DOAK-Therapie wird generell kein Bridging mit anderen Antikoagulantien empfohlen, sondern abhängig von der Halbwertszeit und der Nierenfunktion nur das Pausieren des Medikaments.

Wird postoperativ, aufgrund des hohen Thromboserisikos, eine sofortige Antikoagulation nötig, liegt der Unterschied zu den VKA darin, dass bei der DOAK-Therapie keine Überlappung mit den Heparinen erfolgt. Erst wenn die Heparintherapie beendet ist, wird mit der Wiedereinleitung der DOAKs begonnen.

(64) Im Flussdiagramm der Abbildung 7 wird der Unterschied zwischen der VKA- und DOAK- Therapie verdeutlicht.



**Abbildung 7: Vorgehen bei oraler Antikoagulation mit VKA oder NOAK**

Quelle: Empfehlung der Arbeitsgruppe Perioperative Gerinnung der ÖGARI zum Thema: „Bridging“ von VKA und NOAK, 2019, S.4

Die Zeitspanne, die ein DOAK pausiert werden sollte, ergibt sich aus der Halbwertszeit und der Nierenfunktion der Behandelten. (64)

Dabigatran hat bei Organgesunden eine HWZ von 14 - 17 Stunden. Die HWZ der Faktor-Xa-Inhibitoren ist etwas kürzer und beträgt zwischen 5 und maximal 14

Stunden. Aus diesem Grund wird bei Dabigatran eine Einnahmepause von ca. 34 Stunden (etwa zweifache HWZ) empfohlen, wenn eine uneingeschränkte Nierenfunktion vorliegt. Bei Erkrankten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion und einer  $\text{CrCl} < 50\text{ml/min}$  sollte dieses Zeitintervall auf vier bis fünf Halbwertszeiten verlängert werden. Auch bei einem erhöhten Blutungsrisiko oder einer höheren Dosierung, wie es bei der Sekundärprophylaxe von Thromboembolien der Fall ist, wird die Verlängerung auf die 4- bis 5-fache HWZ empfohlen. Diese Empfehlungen gelten auch für die Faktor-Xa- Inhibitoren und werden anhand der jeweiligen HWZ berechnet. Diese Berechnungen begründen sich aus der Restaktivität des Antikoagulans von noch ca. 25 % nach zweifacher HWZ. Diese Restaktivität bedeutet, dass bei einem reduziertem Blutungsrisiko weiterhin ein gewisser Thromboseschutz besteht. Die Restaktivität nach vier- bis fünffacher HWZ liegt bei nur mehr ca. 3 bis 6 %. (65)

### **3.3.6 Einsatz bei speziellen Risikogruppen**

Der sichere Einsatz von DOAKs bei Behandlungspflichtigen mit geringen Vorerkrankungen bzw. Risikofaktoren ist bereits bekannt. Aber wie steht es um die Forschungslage für spezielle Risikogruppen, die oft nicht in Studienpopulationen eingeschlossen werden?

#### **3.3.6.1 Einsatz in der Schwangerschaft und Stillzeit**

In der Schwangerschaft und auch noch während der Stillzeit sind Frauen einem erhöhten Risiko für eine Thrombose oder eine Pulmonalarterienembolie ausgesetzt. Deshalb ist es besonders für Frauen mit einem erhöhten Thromboserisiko bedeutsam, auch während der Schwangerschaft eine optimale Antikoagulation zu gewährleisten. Aus geburtshilflichen Studien geht hervor, dass VKA die Plazentaschranke passieren und vor allem nach der achten Schwangerschaftswoche und in höheren Dosierungen zu fetalen Missbildungen führen können. (66) Als Mittel der Wahl werden deshalb derzeit niedermolekulare Heparine eingesetzt. Diese können die Plazentaschranke nicht passieren und sind somit für das ungeborene Kind ungefährlich. Aufgrund der subkutanen Applikation und den daraus resultierenden Nebenwirkungen (z.B. Hämatome oder Infektionen

an der Einstichstelle) weist aber auch dieses Medikament einige Nachteile auf. (67-69)

Aktuell scheint das Risiko für schwerwiegende fetale Missbildungen bei einer DOAK-Exposition in den ersten fünf Schwangerschaftswochen bei ca. 4 % zu liegen. Bei den VKA liegt dasselbe Risiko bei rund 7 %. Eine Medikamenteninduzierte Embryopathie (z.B. Warfarin-Syndrom) konnte unter DOAK-Therapie noch nicht beobachtet werden. Die aktuell vorhandenen Daten zeigen, dass die Missbildungen unter DOAK-Therapie variieren und die Rate an Fehlgeburten jener von mit Antikoagulanzen unbehandelten Frauen gleicht. Beide Tatsachen sprechen gegen die Entstehung einer möglichen medikamenteninduzierten Embryopathie. (70)

Da aber in Tierversuchen die Plazentagängigkeit der DOAKs eindeutig nachgewiesen wurde, gilt weiterhin die Empfehlung, sofort nach Erkennen der Schwangerschaft eine/n Mediziner/in zu konsultieren, damit die aktuelle DOAK-Therapie auf ein NMH umgestellt werden kann. (31) Eine DOAK-Exposition zu Beginn der Schwangerschaft stellt jedoch keinen Grund für einen medizinischen Abbruch der Schwangerschaft dar. (70) Tritt während der Schwangerschaft eine Thrombose auf, wird eine entsprechende Antikoagulation für mindestens sechs Wochen postpartal fortgeführt. Dafür wird ebenfalls NMH empfohlen; bei bestehenden Kontraindikationen können auch Fondaparinux oder Danaparoid verordnet werden. NMH wird dabei für mindestens drei Monate in therapeutischer Dosis und danach abhängig vom Verlauf in intermediärer oder prophylaktischer Dosierung verabreicht. (31)

### **3.3.6.2 Einsatz in der Pädiatrie**

Thrombosen sind bei Neugeborenen und im Kindesalter verglichen mit der Häufigkeit im Erwachsenenalter sehr selten. Demnach (und noch zu erörternden weiteren Gründen) bringt deren Behandlung einige Schwierigkeiten mit sich.

Zum einen treten Thrombosen bei Kindern meist bei sehr seltenen Krankheiten auf und zum anderen entspricht die Physiologie und Pathophysiologie der Blutgerinnung eines Kindes nicht der eines Erwachsenen. So sind venöse Thrombosen im Kindesalter mit einer sehr hohen Mortalitäts- und Komplikationsrate (z.B. Pulmonalarterienembolien, cerebrovaskuläre Komplikationen, postthrombotischen Syndrom) assoziiert. Die verschiedenen

Lokalisationsmöglichkeiten einer Thrombose mit ihren unterschiedlichen Pathophysiologien erfordern besonders im Kindesalter eine Vielzahl an diagnostischen Methoden. (71, 72)

Derzeit werden in der Pädiatrie hauptsächlich UFH, NMH und VKA eingesetzt. Heparine haben den Nachteil, dass sie über das endogene Antithrombin wirken, welches bei Neugeborenen oder kranken Kindern oft einen zu niedrigen Plasmaspiegel hat, sodass diese Pharmaka ihre volle Wirkung kaum entfalten können. Aus diesem Grund haben Heparine in der Pädiatrie eine unberechenbare Pharmakokinetik und Pharmakodynamik. (73)

VKA haben den Nachteil, dass sie stark mit anderen Medikamenten und auch mit Inhaltsstoffen von Lebensmitteln interferieren und die Vitamin-K-Aufnahme über die Muttermilch oder Babynahrung nur sehr schwer überwacht werden kann. Der langsame Wirkeintritt und die regelmäßigen Kontrollen sind für den Einsatz bei Kindern ebenfalls ein Problem. Altersentsprechende Applikationsmöglichkeiten und Dosierungen sind ebenfalls nicht gegeben. Vorteile, die DOAKs beim Einsatz in der Pädiatrie haben könnten, sind die Möglichkeit der oralen Verabreichung, eine vorhersehbare Pharmakokinetik, ein weites therapeutisches Fenster und kein regelmäßig erforderliches Monitoring. (73, 74)

Dabigatran zeigt beim Einsatz in der Pädiatrie eine ähnliche Pharmakodynamik und -kinetik wie bei älteren Erkrankten. Es sind sowohl die dTT als auch die ECT mit denen von Erwachsenen vergleichbar. Einzig die aPTT zeigt nicht dieselbe Reaktion wie im Erwachsenenalter. Derzeit sind aber noch keine altersentsprechenden Formulierungen dieses Medikaments verfügbar. (75)

Auch Rivaroxaban zeigt keine wesentlichen Veränderungen im Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil. Dabei kommt Rivaroxaban in einer an das Körpergewicht des Kindes angepassten Dosierung und in zwei verschiedenen Applikationsformen zum Einsatz; vor allem die Suspension mit Fruchtgeschmack erweist sich bei Anwendung in der Pädiatrie als vorteilhaft. (76)

Zum Faktor-Xa-Inhibitor Apixaban sind derzeit noch keine Daten zur Wirksamkeit bei Kindern vorhanden. Es laufen jedoch bereits einige Studienprojekte und in Fallberichten wurde gezeigt, dass eine versehentliche Verabreichung von Apixaban in großer Menge zu keinen Komplikationen oder Nebenwirkungen im Kindesalter geführt hat. (77)

Für Edoxaban sind derzeit ebenfalls noch keine Daten vorhanden. In diesem Kontext ist derzeit eine Phase-III-Studie im Gange, in der die Anwendungssicherheit von Edoxaban in der Pädiatrie evaluiert wird und demnächst aussagekräftige Daten liefern soll. (78)

Aufgrund der noch fehlenden Leitlinien in diesem Bereich muss in der Pädiatrie die Therapie noch aus den Empfehlungen für Erwachsene abgeleitet werden. Sobald angepasste pädiatrische Formulierungen sowie gewichts- und altersentsprechende Dosierungen vorhanden sind, werden DOAKs auch bei der Behandlung von Kindern ihren Einzug finden. (79)

### **3.3.6.3 Einsatz in der Geriatrie**

Der Einsatz von Antikoagulantien bei geriatrischen Personen ist vor allem aufgrund der meist vorhandenen Komorbiditäten herausfordernd. Häufige Begleiterkrankungen sind eine verminderte Nierenfunktion, beeinträchtigte Funktion der Leber, kognitive Defizite; zudem besteht eine erhöhte Sturzgefahr. Hinzu kommen eine Polypharmazie mit unkalkulierbaren Medikamenten-interaktionen und mit fortgeschrittenem Alter auch eine allgemeine Gebrechlichkeit („Frailty“). All diese Faktoren sind bei der Behandlung von geriatrischen Personen zu beachten und machen diese zu einer besonderen Risikogruppe. Unter all diesen genannten Vorbedingungen steigt das Risiko für eine Thrombose, aber auch die Gefahr für eine schwerwiegende Blutung. (80)

Von medizinischer Seite aus darf es hier also weder eine ungewollte Über- noch eine Unterdosierung der antithrombotischen Medikation geben. Dabei konnte in der AVOPA-Studie gezeigt werden, dass eine Unterdosierung bei rund 26 % der medizinisch Betreuten der Fall war, obwohl keine Kriterien für eine Dosisreduktion gegeben waren. Eine Überdosierung wurde in ca. 20 % der unter Apixaban-Therapie festgestellt. In dieser Untersuchung wurde eine Studienpopulation (> 85 Jahre) mit einer nicht valvulären Vorhofflimmerarrhythmie auf ihre derzeitige antithrombotische Abschirmung evaluiert. DOAKs wurden dabei am häufigsten verordnet, gefolgt von VKA und Heparinen. In diesem Studienkollektiv erhielten 0,8 % eine Antikoagulation trotz gegebener Kontraindikationen. Keine Antikoagulation erhielten 13,8 % der Studienpopulation, obwohl diese indiziert gewesen wäre. Bei Personen, die laut Barthel-Index weniger Hilfe in ihrem Alltag benötigten, war die Wahrscheinlichkeit, dass keine Antikoagulation vorlag, obwohl diese indiziert

gewesen wäre, wesentlich höher als bei medizinisch Betreuten, die in ihrem Alltag bereits auf mehr Hilfe angewiesen waren. Aus diesem Grund sollte vor allem in dieser Altersgruppe eine häufige Reevaluation der Medikation erfolgen. (81)

Für Dabigatran gilt ab einem Alter von über 80 Jahren die Empfehlung einer Dosisreduktion auf 110 mg zweimal täglich, da in dieser Altersgruppe die Inzidenz extrakranieller Blutungskomplikationen ansteigt. (82, 83)

Die Effektivität und Sicherheit von Rivaroxaban ändert sich im Vergleich zu Warfarin mit steigendem Alter nicht. Dies konnte bereits 2014 in der ROCKET AF- Studie mit einer Studienpopulation von über 6000 Personen älter als 75 Jahre gezeigt werden. (84)

Beim Einsatz von Apixaban konnte unabhängig vom Alter in derselben Versuchsanordnung sogar eine verminderte Rate von schwerwiegenden Blutungskomplikationen und intrakraniellen Blutungen festgestellt werden. (85)

Allen DOAKs ist gemein, dass mit einer verminderten glomerulären Filtrationsrate, egal in welcher Altersgruppe, ein erhöhtes Blutungsrisiko einhergeht. Aus diesem Grund werden regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion empfohlen. (82)

Weitere Faktoren, welche die Rate an Blutungskomplikationen erhöhen können, sind Medikamenteninteraktionen, die vor allem bei älteren Personen mit einer Polypharmazie assoziiert sind. Das Blutungsrisiko wird entweder durch einen verstärkenden Effekt anderer Pharmaka oder durch eine verminderte Ausscheidung der DOAKs verursacht. Eine veränderte Plasmakonzentration konnte dabei vor allem in der Kombination von DOAKs mit Antidepressiva, NSAR und Thrombozytenaggregationshemmern festgestellt werden. Um diese möglichst frühzeitig zu erkennen und zu behandeln, sollte anamnestisch gezielt danach gefragt werden. (86)

#### **3.3.6.4 Einsatz in der Onkologie**

Thrombosen sind die zweithäufigste Todesursache bei Krebserkrankten. Dabei unterscheidet sich die Pathophysiologie der Thrombenbildung im Vergleich zu anderen Grunderkrankungen. Es kommt auf Grund von direkten und indirekten Mechanismen der maligne entarteten Zellen zu einer Hyperkoagulabilität des Blutes. Krebszellen interagieren auf verschiedenen Wegen mit der Gerinnungskaskade. Dabei können unter anderem Thrombozyten sowie der Faktor-III aktiviert und freigesetzt werden.

Zusätzliche Risikofaktoren für Thrombosen bei Krebserkrankungen können in folgende Kategorien eingeteilt werden:

- Patientencharakteristika: hohes Alter, weibliches Geschlecht, Komorbiditäten.
- Tumorcharakteristika: Staging und Größe des Tumors, Histologie.
- Behandlungsoptionen: Operation, Chemotherapie, Strahlentherapie.
- Hormone und Biomarker: Östrogen, Schilddrüsenhormone, Onkogene, Leukozyten, Thrombozyten, CPR (87, 88)

Zu den therapieassoziierten Hauptrisikofaktoren zählt der zentrale Venenkatheter (ZVK). Nahezu jede/r onkologisch Erkrankte benötigt im Laufe der Therapie einen zentralvenösen Zugang, entweder um die peripheren Venen zu schonen oder weil diese durch die Therapie bereits in einem Ausmaß geschädigt wurden, dass eine sichere Medikamentenapplikation nicht mehr gewährleistet werden kann. ZVKs sind also in diesem Kontext ein unentbehrliches Adjuvans für die Therapie von onkologisch Kranken. Andererseits sind sie aber auch ein prädisponierender Faktor für die Entwicklung von Thrombosen der oberen Extremität. Trotz der unterschiedlichen Beschaffenheit (Länge, Lumen, Beschichtung etc.) verschiedener Kathetertypen diverser Hersteller kann durch sie das Risiko für eine Thrombose um das Achtfache erhöht sein; vor allem in den ersten Wochen nach Katheteranlage scheint das Risiko am höchsten zu sein. Aufgrund von fehlenden Studiendaten kann derzeit noch keine allgemein gültige Empfehlung für eine generelle Thromboseprophylaxe für ZVK-Träger\*innen gegeben werden. Im Zusammenhang mit der Therapie einer katheter-assoziierten Thrombose hat sich die Antikoagulation ohne Entfernung des ZVK bewährt, solange dieser funktioniert und frei von Infektionen ist. In der Praxis wird für die Prophylaxe am häufigsten NMH verwendet. Der Einsatz von DOAKs ist derzeit noch nicht ausreichend erforscht, einzelne Studien lassen jedoch vermuten, dass sie den NMH in der Therapie zumindest nicht unterlegen sind. (89, 90)

Welche Antikoagulation sich unter Berücksichtigung aller Risikofaktoren für die jeweilige Patientengruppe eignet, wird immer individuell entschieden. Bei Vorliegen von Tumoren des Gastrointestinal- und Urogenitaltrakts wird weiterhin die

Anwendung von NMH empfohlen, da unter DOAK-Therapie das Blutungsrisiko zu hoch wäre. Es kann auch das Krankheitsstadium für die jeweilige antithrombotische Medikation ausschlaggebend sein. So kann in der Akutphase primär mit NMH behandelt und in der Remissionsphase auf DOAKs umgestellt werden. VKA zeigen bei Krebserkrankungen hingegen eine geringere Effektivität. DOAKs spielen demnach bei der Behandlung und Therapie von Krebserkrankten durchaus eine Rolle, auch wenn hier alle Vor- und Nachteile genauestens abgewogen werden müssen. (91) (92)

### **3.3.6.5 Einsatz bei über- oder untergewichtigen Personen**

Patientenkollektive mit einem BMI außerhalb der Norm sind in den Studien meist unterrepräsentiert. Aus diesem Grund kann es oft sehr lange dauern, bis auch für diese Risikogruppe eine fundierte Aussage zur Sicherheit und Effektivität der Medikamente getroffen werden kann.

In frühen Studien (z.B. RE-MEDY- oder RE-SONATE-Studie von 2010) war genau dies der Fall. Es konnten zwar neue Erkenntnisse in der DOAK-Therapie gewonnen werden, aber ob diese auch auf über- oder untergewichtige Personen zutrafen, blieb ungeklärt. (93)

Mittlerweile ist die Datenlage wesentlich besser und es konnte bereits in einigen klinischen Untersuchungen gezeigt werden, dass das Gewicht keinen Einfluss auf die maximale Konzentration oder die Bioverfügbarkeit von Dabigatran hat. (58) Auch bei der Anwendung von Rivaroxaban zeigte das Körpergewicht keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik des Wirkstoffes. Weder ein starkes Über- oder Untergewicht konnten die Wirkung des Faktor-Xa-Inhibitors beeinflussen. (94)

Auch bei Apixaban führte ein über- oder unterdurchschnittlich hoher BMI zu keinen klinisch relevanten Veränderungen der Effektivität oder Sicherheit.

Daraus lässt sich schließen, dass ein Über- oder Untergewicht bei diesen Medikamenten keine Dosisanpassung erforderlich machen, außer es liegen begleitende Faktoren (z.B. Einschränkung der Nierenfunktion) vor. (50)

Edoxaban weist ebenfalls unabhängig vom Körpergewichteine konstante Plasmakonzentrationen auf. Die Effektivität dieses Medikaments nimmt jedoch ab einer CrCl > 95ml/min stark ab und sollte deshalb bei stark Übergewichtigen vermieden werden. (95)

In einer aktuellen Studie von Navarro-Almenzar et al. (2021) wurde die sichere Anwendung aller DOAKs, bis auf Edoxaban, bei morbidem Adipositas (d.h. BMI > 40 kg/m<sup>2</sup> oder > 120 kg/KG) überprüft. In dieser Gruppe konnte kein Unterschied in Bezug auf die Häufigkeit von schwerwiegenden Blutungen, Schlaganfällen oder der allgemeinen Mortalität im Vergleich mit einer nicht-adipösen Studienpopulation beobachtet werden. Zu beachten ist, dass diese Gruppe aber im Durchschnitt jünger war und bessere Nierenfunktionswerte hatte. Eine Standarddosierung der DOAKs scheint zudem einen positiven Effekt auf die Mortalität zu haben und sollte deshalb auch so verordnet werden. (96)

Zusammenfassend ist der Einsatz von DOAKs auch bei Vorliegen eines Über- oder Untergewichts sicher, wenn alle Faktoren, die damit einhergehen könnten, bedacht werden. Eine Bestimmung des Plasmaspiegels der Medikamente kann hier zusätzlich hilfreich sein, um eine Über- oder Unter-dosierung zu vermeiden. (95, 96)

### **3.3.7 DOAKs im direkten Vergleich mit VKA**

Obwohl die direkten oralen Antikoagulantien schon vor über 10 Jahren zugelassen wurden, fällt die Umstellung immer noch vielen Medizinerinnen und Medizinern schwer. VKA werden scheinbar aus gewohnten Erfahrungen immer noch sehr häufig verschrieben, ohne die genauen Vor- und Nachteile der neuen Arzneimittel ausreichend zu kennen. Aus diesem Grund werden in den folgenden Unterkapiteln wichtige Aspekte der Therapie mit Antikoagulantien und vor allem die Unterschiede zwischen diesen beiden Wirkstoffgruppen näher beleuchtet. (20)

#### **3.3.7.1 Eingeschränkte Nierenfunktion**

Ein Vorteil der DOAKs ist, dass sie kein regelmäßiges klinisches Monitoring benötigen. Sie werden jedoch alle, zumindest zu einem kleinen Teil, über die Nieren ausgeschieden. Dies ist bei der Verschreibung für die Patientengruppe mit einer eingeschränkten Nierenfunktion unbedingt zu bedenken. Die Ausscheidung über die Nieren liegt für Dabigatran bei 80 %, für Edoxaban bei 50 %, für Rivaroxaban bei 35 % und für Apixaban bei 27 %. (97)

Obwohl Warfarin hepatisch metabolisiert wird, ist wie bei den DOAKs eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion vorzusehen. Zudem besteht bei diesem Patientenkollektiv die Gefahr, dass es vor allem während der

Einleitungsphase des Medikaments zu verfälschten INR-Messungen kommt. (97, 98) Erkrankte mit einer Nierenfunktionseinschränkung weisen zudem häufig auch kardiale Defizite auf und der Gebrauch von VKA wird bei Vorliegen einer bestehenden Arteriosklerose mit einer höheren linksventrikulären Vorlast und mit einer verminderten systolischen Auswurfleistung assoziiert. (99)

Bei einer milden bis moderat eingeschränkten Nierenfunktion (eGFR 59 – 30 ml/min) werden sowohl von amerikanischen als auch von europäischen Leitlinien beide Wirkstoffgruppen empfohlen. (100)

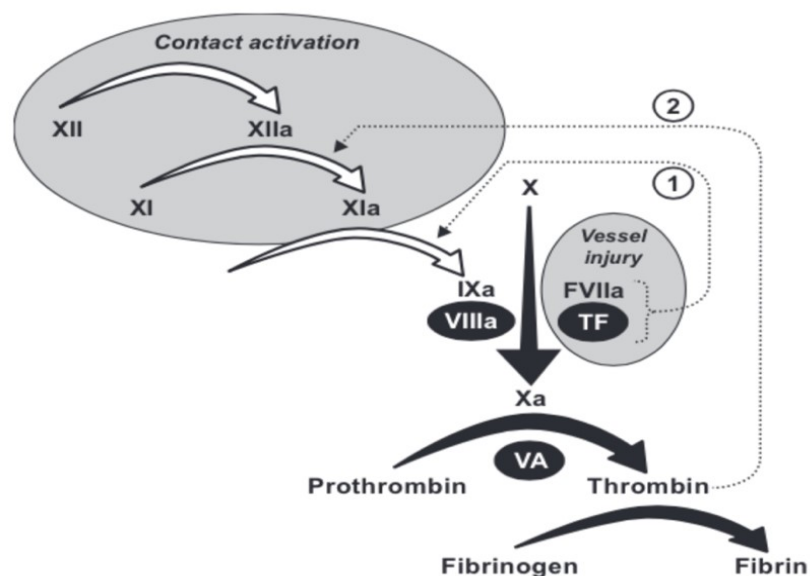
Hervorzuheben ist aber, dass DOAKs mit einem geringerem Schlaganfallrisiko und einem geringeren Blutungsrisiko einhergehen. (97, 101) Bei einer GFR < 30 ml/min ist der Einsatz von VKAs vorzuziehen. Bestehen gleichzeitig eine nicht-valvuläre Vorhofflimmerarrhythmie und ein CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score  $\geq 2$  können auch reduzierte Dosen von Dabigatran, Apixaban und Rivaroxaban eingesetzt werden, um so das hohe Blutungsrisiko auszugleichen. (100)

Ab einer GFR < 15ml/min oder bei dialysepflichtigen Personen sind keine aussagekräftigen Studiendaten vorhanden, da diese Patientengruppe nicht oder zu selten in Studienpopulationen aufgenommen wird. Obwohl diese Patientengruppe ein signifikant höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Venenthrombose) aufweist und die Pathophysiologie mit dem Auftreten von einer systemischen Atherosklerose assoziiert wird, gibt es keine evidenzbasierten Empfehlungen für die antithrombotische Behandlung dieser Patientengruppe. (97, 100)

Zum Einsatz von VKA und DOAKs existieren widersprüchliche Studien. Auf der einen Seite gibt es derzeit noch Empfehlungen für den primären Einsatz von VKAs mit einem Ziel-INR-Wert zwischen 2 und 3, auf der anderen Seite liegen aber auch Studien vor, die das Nutzen-Risiko-Profil der DOAKs gegenüber den VKA als überlegen bewerten. (97)

Derzeit laufende Phase-III- und Phase-IV-Studien, wie AXADIA und AVKDIAL, sollen in den nächsten zwei Jahren neue Erkenntnisse für die Behandlung dieser Risikopopulation liefern. In beiden Studien wird der sichere Einsatz von Antikoagulantien bei dialysepflichtigen Personen untersucht, wobei die Effekte von DOAKs mit VKA, von nur VKA und einer nicht durchgeführten Antikoagulation miteinander verglichen werden. (102, 103)

Ein neuer Ansatz im Kontext mit einer Dialysebehandlung und anderen Krankheitsbildern mit einem sehr hohen Blutungsrisiko könnte die Inhibierung des Faktor-XI sein. Auch dieser Faktor ist Teil der intrinsischen Blutgerinnung und wird durch den Faktor-XIIa oder Thrombin über einen positiven Feedbackmechanismus aktiviert (siehe auch Abbildung 8). Der Faktor-XI scheint eine entscheidende Rolle bei der Entstehung und Stabilisierung von Thromben zu spielen, ohne dabei einen zu starken Einfluss auf den gesamten Gerinnungsprozess zu haben. Dieses Phänomen wurde bereits in Tierversuchen und bei Personen mit einem nachgewiesenen Faktor-XI-Mangel beobachtet. Ein Faktor-XI-Mangel führte dabei in den seltensten Fällen zu spontanen Blutungen, sehr wohl aber bluten diese Personen vermehrt nach einem Unfall oder einer Operation. Zu Blutungen kommt es dabei vor allem in Geweben mit einer hohen fibrinolytischen Aktivität wie es im Nasopharyngeal-, Gastrointestinal-, oder Urogenitaltrakt der Fall ist. In Tierversuchen führt die Inhibierung von Faktor-XI und Faktor-XII mit Hilfe von spezifischen Antisense-Oligonukleotiden (ASO) bereits zu einer Reduktion von katheter-assoziierten Thrombosen. Dieser Effekt tritt konzentrationsabhängig (ab einer Reduktion < 50 % des normalen Plasmaspiegels) auf. (104)



**Abbildung 8: Faktor-XI in der Gerinnungskaskade**

Quelle: Eikelboom J, Floege J, Thadhani R, Weitz JI, Winkelmayr WC. Anticoagulation in patients with kidney failure on dialysis: factor XI as a therapeutic target. *Kidney International*. 2021, S. 5

Es werden bereits verschieden Strategien zur Inhibierung des Faktor-XI untersucht. Die ASOs führen zu einer verminderten hepatischen Faktor-XI-Synthese. Monoklonale Antikörper könnten die Faktor-XI-Aktivierung oder die Faktor-XIa-

Aktivität blockieren. Aptamere (kurze einzelsträngige DNA- oder RNA-Oligonukleotide) binden reversibel an die katalytische Faktor-XIa-Domäne und niedermolekulare Peptidmimetika binden ebenfalls an den Faktor-XI und -XIa. ASO, monoklonale Antikörper und Aptamere müssen parenteral appliziert werden, während die niedermolekularen Peptidmimetika auch oral verabreicht werden können. Bei der Anwendung von ASO dauert es ca. drei bis vier Wochen, bis eine ausreichende Reduktion des Faktor-XI erreicht wird. Diese Antikoagulationsgruppe ist, im Gegensatz zu den anderen drei, die einen sehr schnellen Wirkeintritt haben, für die Akuttherapie nicht geeignet. Die monoklonalen Antikörper haben wiederum eine längere HWZ, die bei akuten Blutungen oder Notoperationen ein Nachteil sein könnte. Alle Wirkstoffe haben Vor- und Nachteile, die in weiteren klinischen Studien exploriert werden müssen. Randomisiert-kontrollierte Studien, in denen diese neue Wirkstoffgruppe bereits untersucht werden, sind unter anderem EMERALD, RE-THINC und CONVERT. In allen drei Studien wird der Effekt von Faktor-XI-Inhibitoren bei Dialysen und Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht.

Faktor-XI-Inhibitoren könnten eine neue Ära der direkten oralen Antikoagulation einleiten, die vor allem für Erkrankte mit hohem Blutungsrisiko geeignet wäre. (104, 105)

### **3.3.7.2 Patientenzufriedenheit**

Weltweit benötigt eine sehr große Anzahl an Menschen eine Antikoagulation. Einer der wichtigsten Aspekte dieser Therapie ist die Patientenzufriedenheit, damit eine regelmäßige und konsequente Einnahme der Medikamente gewährleistet werden kann. Diese Zufriedenheit setzt sich aus verschiedenen Faktoren zusammen: Gefühl von Sicherheit, keine oder nur sehr geringe Nebenwirkungen, einfachen Handhabung und Einnahme, geringer prozeduraler Aufwand etc.

Vergleicht man DOAKs mit VKAs, haben Erstere den Vorteil, dass sie kein regelmäßiges Monitoring benötigen, weniger Medikamenteninteraktionen aufweisen und auch keine Ernährungseinschränkungen erfordern.

Dem ist entgegenzustellen, dass sich die Behandelten bei der Einnahme von DOAKs oft schlechter überwacht fühlen und dadurch eine gewisse Unsicherheit gegenüber der Therapie entsteht. (106, 107)

Um die Patientenbewertung besser beurteilen zu können, wurden die Zufriedenheit und Bequemlichkeit evaluiert und in einer Studie von ‚echten‘ Patientinnen und Patienten bewertet. Dabei wurde der Gebrauch von DOAKs als deutlich bequemer eingestuft als der von VKAs. Bei beiden Gruppen konnte eine durchaus ausreichende Patientenzufriedenheit festgestellt werden. (106)

Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich in der Patientengruppe mit einer psychischen Erkrankung oder bestehender Demenz, obwohl es Vertretern dieser Patientenpopulation oftmals besonders schwer fällt, ihre verordnete Medikation einzunehmen. (106)

Generell ist allen Patientengruppen gemein, dass sie ihr bereits verordnetes Medikament einer Umstellung vorziehen, auch wenn sie über die möglichen Nachteile dieser Entscheidung aufgeklärt werden. (108)

Eine allgemeingültige Aussage zur patientenseitigen Präferenz von Antikoagulantien liegt nicht vor. Es handelt sich immer um Einzelentscheidungen, die im besten Falle nicht von der Ärztin oder dem Arzt alleine, sondern immer gemeinsam mit der zu behandelnden Person gefällt werden. (106)

### **3.3.7.3 Osteoporose und Frakturrisiko**

Frakturen aufgrund von Osteoporose werden bei Frauen ab einem Alter von 55 Jahren und bei Männern ab 65 Jahren zu einem sehr weitverbreiteten Gesundheitsproblem (assoziiert mit hoher Mortalitätsrate). Durch das Ungleichgewicht zwischen Osteogenese und Osteolyse zu Gunsten der Osteolyse, kommt es zu einer verminderten Knochendichte und einem damit einhergehenden erhöhten Frakturrisiko. (109)

Es wird angenommen, dass beim Einsatz von VKAs dieses Risiko durch die Inhibierung von Vitamin-K-abhängigen Co-Faktoren der Osteogenese zusätzlich begünstigt werden könnte. Dabei wird vor allem die verminderte Aufnahme von Osteocalcin in den Knochen (durch Vitamin-K-abhängige Carboxylierung) für diesen Effekt verantwortlich gemacht. Erhöhte Plasmaspiegel an uncarboxyliertem Osteocalcin werden mit einer verminderten Knochenmineraldichte assoziiert. Studien, in denen dieser Zusammenhang untersucht wurde, weisen jedoch widersprüchliche Ergebnisse auf. Ein direkter Zusammenhang konnte bislang noch nicht eindeutig belegt werden. (110)

Der Vergleich von Dabigatran mit VKA in Tiermodellen zeigte bereits, dass unter VKA-Therapie ein geringeres Knochenvolumen, ein größerer Trabekelabstand und

ein vermehrter Knochenumsatz stattfand als in der unbehandelten Vergleichsgruppe. Werden diese Ergebnisse auf den Menschen übertragen, kann gefolgert werden, dass sich der Einsatz von Dabigatran bei Behandelten mit einem erhöhten Frakturrisiko positiv auswirkt. (111)

Bei einer Langzeitbeobachtung unter VKA-Therapie konnte kein erhöhtes Frakturrisiko festgestellt werden. Es wurde jedoch postuliert, dass besonders in der Phase der Therapieeinleitung häufiger Synkopen auftraten, die zu Stürzen führten und derart ein vermehrtes Aufkommen an Frakturen erklärt werden könne. Eine biologische und pathophysiologische Plausibilität für diese Medikamentennebenwirkung scheint jedenfalls gegeben. (112)

Werden DOAKs mit VKAs in Studien verglichen, sind klinisch relevante Frakturen unter DOAK-Therapie deutlich seltener. Dies trifft vor allem auf jene Behandelten zu, die schon vor dem Beginn der Antikoagulation an einer manifesten Osteoporose litten. Die Umstellung von einem VKA auf Apixaban oder Rivaroxaban geht in diesen Untersuchungen mit einer deutlichen Erhöhung an Knochenformationsmarkern und einer Verminderung der Knochen-resorptionsmarker einher. Da dennoch keine eindeutigen Empfehlungen zu diesem kontroversen Thema vorliegen, bleibt es dem/der jeweiligen Behandelnden überlassen, wie die Patientenaufklärung zu diesem Thema erfolgt und entsprechende Empfehlungen ausgesprochen werden. (113)

#### **3.3.7.4 Akutes Koronarsyndrom und Vorhofflimmerarrhythmie**

Bei ca. einem Drittel von Erkrankten mit einer Vorhofflimmerarrhythmie tritt im Laufe des Lebens zusätzlich ein akutes Koronarsyndrom auf. Das alleinige Bestehen der Arrhythmie erhöht das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis bereits um das Fünffache. Aus diesem Grund wird in diesem Fall die therapeutische Kombination von einem Thrombozytenaggregationshemmer mit einem Antikoagulans empfohlen. Diese Therapie wiederum geht mit einem zwei- bis dreifach erhöhtem Blutungsrisiko einher. In klinischen Untersuchungen (z.B. AUGUSTUS-Studie) konnte bereits gezeigt werden, dass der Einsatz von DOAKs das Blutungsrisiko, verglichen mit den VKA, reduzieren kann. (114) Aber auch die Ergebnisse von Beobachtungsstudien, in denen klinische Daten über mehrere Jahre analysiert wurden, führten zum Schluss, dass die Kombination mit einem DOAK sowohl die Effektivität als auch die Sicherheit der Therapie verbessert. Eine duale Plättchenhemmung (DAPT), also die Kombination von zwei

Thrombozytenaggregationshemmern, zeigte bei einer VHFA keinen ausreichenden Schutz vor einem kardiovaskulären Ereignis und die zusätzliche Einnahme eines VKA geht zudem mit einem signifikant erhöhtem Blutungsrisiko einher.(115) In der PIONEER AF-PCI- und RE-DUAL-PCI-Studie, wurde aus diesem Grund die Kombination eines DOAK mit einem ADP-Rezeptor-Antagonisten evaluiert. Auch hier traten deutlich weniger Blutungskomplikationen auf, ohne dass das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis erhöht war. Limitationen beider Studien bleiben jedoch, dass eine reduzierte Dosis von DOAK verwendet wurde und ein Vergleich einer Dual- mit einer Tripeltherapie (DAPT plus VKA) erfolgte. (115, 116)

### **3.3.7.5 Kosteneffizienz**

Ein wichtiger Aspekt bei der Einführung eines neuen Medikaments für das Gesundheitssystem oder Pharmaunternehmen ist die Rentabilität des Arzneimittels. In unterschiedlichen randomisiert- kontrollierten Studien wurde schon vor der Zulassung der DOAKs postuliert, dass diese auf lange Sicht auch für das Gesundheitssystem kosteneffizienter sein werden als die bisher verwendeten VKAs. (117)

Dabigatran scheint die geringsten Gesamtkosten für das Gesundheitssystem zu verursachen; Apixaban und Edoxaban folgen in knappem Abstand dahinter, während Rivaroxaban die höchsten Gesamtkosten unter den DOAKs zugeschrieben werden. Diese Berechnungen lassen darauf schließen, dass DOAKs verglichen mit den VKAs einen höheren Nettogewinn für das Gesundheitssystem bewirken könnten, da sie insgesamt die Kosten senken und die Anzahl von gesunden Lebensjahren erhöhen. (118)

Im direkten Vergleich von Warfarin mit Rivaroxaban wurden bei einem sehr ähnlichen Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil unter der Rivaroxaban-Therapie wesentlich geringere Ressourcen seitens des Gesundheitssystems gefordert, wodurch insgesamt weniger Kosten verursacht werden. Gründe dafür sind unter anderem die nicht-benötigten regelmäßigen Kontrollen des DOAKs, eine geringere Anzahl an Hospitalisierungen und die nur sehr selten durchgeführten teuren Anti-Faktor-Xa-Bestimmungen. Es entstehen unter der Rivaroxaban-Therapie weniger stationäre und weniger ambulante Kosten. (119)

Derartige Berechnungen ergaben für Personen im Alter von > 75 Jahren ein deutlich erhöhtes Hospitalisierungsrisiko; obwohl die Herstellungskosten für DOAKs deutlich

höher ausfallen als die für VKAs, konnte auch hier gezeigt werden, dass die Verwendung von DOAKs generell eine Kostenreduktion für das Gesundheitssystem mit sich bringt. Vergleicht man die direkten oralen Antikoagulantien untereinander, ist Edoxaban der kosteneffektivste Wirkstoff. Er bringt im Vergleich mit den anderen DOAKs einen deutlicheren Gesundheitsbenefit bei einem gleichzeitig geringeren Kostenaufwand für das medizinische Versorgungssystem mit sich. (120)

### **3.4 Antagonisierung**

Blutungen sind das größte Risiko bei der Behandlung mit Antikoagulantien. Sie haben oft fatale Folgen für die Behandelten und sind der größte limitierende Faktor beim Einsatz dieser Medikamente.

Die 90-Tages-Mortalität von antikoagulationsassoziierten intrakraniellen Blutungen beträgt über 30 %. Gastrointestinale Blutungen (häufigste fatale Blutungen unter Gerinnungshemmer-Therapie) führen in der Einleitungsphase der Therapie zu einer Hospitalisierungsrate von 2,3 % pro Patientenjahr und 0,9 % im weiteren Verlauf der Therapie; rund 6 % dieser Blutungen enden tödlich. Dabei wird nicht zwischen DOAKs oder VKAs unterschieden. (121) Eine Antagonisierungsmöglichkeit dieser Medikamente ist daher für eine sichere Anwendung essenziell. Um schon vor Therapieeinleitung das Blutungsrisiko abschätzen zu können, kommen verschiedene Scores zum Einsatz. In Europa wird der HAS-BLED-Score am häufigsten verwendet (siehe dazu auch die strukturierte Darstellung in Abbildung 9). Eine Punkteanzahl zwischen null und zwei repräsentiert ein geringes Blutungsrisiko, eine Score-Bewertung ab drei weist eine hohe Blutungsgefahr auf. (33)

Risikofaktoren und Definitionen		Punkte
<b>H</b>	<b>Unkontrollierter Bluthochdruck</b> Systolischer Blutdruck >160 mmHg	1
<b>A</b>	<b>Abnorme Nieren- und/oder Leberfunktion</b> Dialyse, Transplantation, Serumkreatinin >200 µmol/l, Leberzirrhose, Bilirubin > x2 ULN, AST/ALT/ALP > x3 ULN	1 Punkt für jede
<b>S</b>	<b>Schlaganfall</b> Frühere ischämische oder hämorrhagische <sup>a</sup> Schlaganfälle	1
<b>B</b>	<b>Blutungsgeschichte oder -veranlagung</b> Frühere schwere Blutung oder Anämie oder schwere Thrombozytopenie	1
<b>L</b>	<b>Labile INR<sup>b</sup></b> TTR <60% bei Patienten unter VKA	1
<b>E</b>	<b>Ältere Menschen</b> Alter >65 Jahre oder extreme Gebrechlichkeit	1
<b>D</b>	<b>Medikamente oder übermäßiger Alkoholkonsum</b> Begleitende Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern oder nicht-steroidalen Entzündungshemmern und/oder exzessiver Alkoholkonsum <sup>c</sup>	1 Punkt für jede
<b>Maximale Punktzahl</b>		9

Abbildung 9: HAS-BLED-Score

Quelle: ESC Pocket Guidelines: Diagnose und Behandlung von Vorhofflimmern, 2020, S. 24

### 3.4.1 Antagonisierung von Heparin und Fondaparinux

UFH wirkt über die Komplexbildung mit Antithrombin und inhibiert unterschiedliche Gerinnungsfaktoren. NMH inhibiert nur den Faktor-Xa der Gerinnungskaskade. Das Antidot beider Wirkstoffe ist Protaminsulfat. Es handelt sich dabei um ein positiv geladenes Protein, das sich an das negativ geladene Heparin anlagert und somit dessen Wirkung behindert. Protaminsulfat hat eine kurze Halbwertszeit von nur sieben Minuten und sollte daher nach Erfordernis immer wieder nachdosiert werden. UFH kann durch dieses Antidot vollständig antagonisiert werden. Die Anti-Faktor-Xa-Aktivität von NMH kann nur zu 60 – 80 % umgekehrt werden. Daher wird hier zur Überwachung der Antagonisierung nicht nur die Bestimmung der aPTT, sondern auch die Überprüfung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität empfohlen. Eine Hypersensitivitätsreaktion auf Protaminsulfat bis hin zum anaphylaktischen Schock sind möglich. Dieses Risiko besteht vor allem bei Vorliegen einer Fischunverträglichkeit oder wenn kurz zuvor ein anderes protaminhaltiges Medikament (z.B. Langzeitinsulin) verabfolgt wurde. (19, 121, 122)

Für Fondaparinux existiert kein spezifisches Antidot. Protaminsulfat hat auf dieses Pentasaccharid keine ausreichende Wirkung. Die Substitution von aktivierten

Prothrombinkomplex-Präparaten (aPCC) konnte im Rahmen von gezielten klinischen Studien die Blutungszeit unter Fondaparinux-Therapie deutlich reduzieren. Die Gabe von aktiviertem rekombinantem Faktor-VII führte ebenfalls zu einer beschleunigten Thrombinbildung, partiellen Reduktion der Fibrinolyse und verkürzten Bildungszeit der Blutgerinnsel. (121, 123)

### **3.4.2 Antagonisierung von Vitamin- K- Antagonisten**

Das Risiko für eine Blutungskomplikation unter VKA-Therapie beträgt selbst nach Beendigung der Therapie noch etwa 3 % und bei Vorliegen entsprechender Risikofaktoren (z.B. Lebensalter > 65 Jahre, eingeschränkte Nierenfunktion) kann dieses Risiko auf bis zu 12 % ansteigen. (123)

Derzeit zugelassene Antidote für diese Medikamente sind Vitamin-K und 4-Faktor-Prothrombinkomplex-Präparate (4F- PCC). Vitamin-K braucht bei einer intravenösen Gabe, um den Prozess der Antikoagulation umzukehren bis zu 24 Stunden und ist daher für den Einsatz bei akuten schwerwiegenden Blutungen nicht geeignet. 4F- PCC zeigt bei der gemeinsamen Verabreichung mit Vitamin-K einen schnelleren Abfall des INR-Wertes und hat die gleiche hämostatische Wirksamkeit wie gefrorenes Frischplasma („Fresh Frozen Plasma“ oder FFP). (124) Die Verabfolgung von FFP bedeutet aber auch eine große Volumenbelastung von ca. zwei Litern und ist bei Vorliegen einer eingeschränkten Herz- oder Nierenfunktion wenig bis nicht geeignet. Weitere Nachteile sind, dass die Blutgruppe dieser Präparate mit jener der Empfänger\*innen übereinstimmen muss. Darüber hinaus muss FFP vor seinem Einsatz aufgetaut werden. Transfusionskomplikationen wie eine akute Lungenschädigung oder eine allergische Reaktion können auftreten und es besteht zudem ein (sehr geringes) Risiko der Übertragung einer Infektionskrankheit. Im Vergleich dazu muss 4F-PCC weder aufgetaut werden, noch müssen die Blutgruppen aufeinander abgestimmt werden. Bei einer kardialen Vorbelastung haben 4F-PCC-Präparate ebenfalls den Vorteil, dass mit viel geringeren Volumina (ca. 1/25 von FFP) das gleiche Ergebnis erzielbar ist. (121). Bei der Antagonisierung von VKAs spielt daher FFP nur mehr eine untergeordnete Rolle. Demzufolge werden im Falle einer Notfalloperation oder bei Vorliegen einer akuten Blutung hauptsächlich 4F- PCC und Vitamin-K zum Einsatz gebracht. (124)

### **3.4.3 Antagonisierung der direkten oralen Antikoagulantien**

Auch wenn es unter DOAK- Therapie zu einer geringeren Inzidenz an schwerwiegenden Blutungen kommt und sich das perioperative Management einfacher gestaltet, kann eine Antagonisierung im Notfall dennoch unerlässlich sein. Die Verabreichung eines Antidots wird nach aktuellen Leitlinien derzeit nur in lebensbedrohlichen Situationen, wenn andere Maßnahmen vollständig ausgeschöpft wurden und es den Nachweis oder einen hinreichenden Verdacht auf klinisch relevante Plasma-Spiegel eines DOAKs gibt, empfohlen.

Vor einer Notoperation ist die Gabe eines Antidots nur dann vorzusehen, wenn der Eingriff ohne Antidot nicht sicher durchgeführt werden kann. Liegt eine Überdosierung eines DOAKs ohne eine nachweisbare Blutung vor, wird die Gabe eines Antidots nicht befürwortet. (125)

#### **3.4.3.1 Direkte Thrombinhemmer**

2015 wurde in Europa das erste spezifische Antidot für ein DOAK zugelassen. Idarucizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der den antikoagulatorischen Effekt von Dabigatran umkehrt. Die sichere Anwendung des Wirkstoffes hat sich sowohl bei unkontrollierbaren Blutungen unter dem Einfluss von direkten Thrombinhemmern als auch vor Notfalleingriffen bewährt. (126)

Die Indikation hat dabei keinen Einfluss auf die Wirksamkeit des Antidots

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Idarucizumab wurden weder durch unterschiedliche ethnische Zugehörigkeiten noch durch eine bestehende Leberinsuffizienz beeinflusst. Monoklonale Antikörper kommen hauptsächlich proteolytisch in den Nieren zum Abbau. Aus diesem Grund sind bei eingeschränkter Nierenfunktion auch erhöhte Idarucizumab Spiegel messbar. Dies hat jedoch keinen negativen Einfluss auf das Patienten-Outcome und scheint nur den bei diesen Erkrankungen ebenfalls erhöhten Dabigatran-Spiegel auszugleichen. Die Verabreichung von Idarucizumab senkt den Anteil des ungebundenen Dabigatrans sofort auf < 20 ng/mL. Dieser Effekt steht in einem linearen Zusammenhang mit der ECT und der dTT und wird somit messbar. (127)

Obwohl eine Messung des Dabigatranspiegels vor der Verabreichung von Idarucizumab laut den aktuellen Leitlinien nicht nötig wäre, kann dieser Wert eine Prognose bezüglich der hämostatischen Wirksamkeit und des Plasmarebounds von

Dabigatran nach der i.v. Verabreichung von Idarucizumab liefern. Ein solcher Plasmarebound entsteht aufgrund einer Umverteilung von Dabigatran im Blut nach einer Antidot Gabe. Dieser Mechanismus impliziert, dass Blutungen auch nach der Verabreichung des Antidots auftreten können. (128) Im Rahmen einer wissenschaftlichen Analyse von realen Daten wurden in den ersten 30 Tagen nach der Verabreichung des Antidots bei 13 % der Behandelten erneut Blutungen beobachtet. In keinem Fall kam es innerhalb von 30 Tagen zu einer thromboembolischen Komplikation. Bei Vorliegen eines hohen Thromboserisikos wurde vor der Wiedereinleitung der DOAK-Therapie ein Bridging mit NMH vorgesehen. (126)

Die aktuelle Forschungslage spricht dafür, dass Idarucizumab ein sicheres und wirksames Antidot sowohl in Akutsituationen als auch vor Notfalleingriffen ist und sich auch bei eingeschränkter Nierenfunktion eignet. Eine der Gerinnungsparameter und des klinischen Bildes sollte aufgrund des Rebound-Phänomens vor allem in den ersten 30 Tagen nach der Erstverabreichung von Idarucizumab gewährleistet sein. (126, 129)

### **3.4.3.2 Faktor Xa- Inhibitoren**

Seit April 2019 ist auch das Antidot ‚Andexanet alfa‘ für die Faktor-Xa-Inhibitoren in Europa zugelassen. Die Zulassung erfolgte für die Behandlung von lebensbedrohlichen oder nicht- kontrollierbaren Blutungen; dies gilt nicht nur für die Vorbehandlung vor Operationen. Andexanet alfa ist ein mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestelltes Faktor-Xa-Protein, dem die katalytische Aktivität des humanen Faktor-Xa-Proteins fehlt. Es weist aber dennoch eine hohe Affinität zur Bindung an die Faktor-Xa-Inhibitoren auf. Die Wirkung ist dabei dosisabhängig. Gleichzeitig wurde auch beobachtet, dass ein Anstieg der Faktor-Xa-Inhibitoren im Plasma mit einer Verminderung der nicht-gebundenen Faktor-Xa-Inhibitoren einhergeht. Diese Umverteilung kommt durch einen Wechsel aus dem extravaskulären Raum zurück in das Plasma zustande und spiegelt die Wirkung des Antidots wider. (130, 131)

Aufgrund der kurzen Halbwertszeit der Faktor-Xa-Inhibitoren sollte die Verabreichung des Antidots ehestmöglich erfolgen, da es ansonsten zu einer verminderten Wirksamkeit kommen kann. Andexanet alfa wirkt nicht prokoagulatorisch, aber es beeinträchtigt die Anti-Faktor-Xa-Aktivität. Bei Vorliegen

eines hohen Thromboserisikos sollte dieser Umstand unbedingt bedacht werden, um mögliche thromboembolische Ereignisse verhindern zu können. Andere Nebenwirkungen wie eine Urtikaria oder ein Hitzegefühl wurden bei 4 - 5 % der Studienteilnehmer beobachtet. (132)

Um insbesondere gefährliche Nebenwirkungen oder etwaige Infusionsreaktionen zu verhindern bzw. möglichst früh zu erkennen, sollten Erkrankte, die eine Infusion mit Andexanet alfa erhalten haben, überwacht werden und eine Wiedereinleitung der Antikoagulation hat ehestmöglich zu erfolgen. (133) Eine Dosisanpassung aufgrund von Nieren- oder Leberfunktionseinschränkungen wird derzeit nicht empfohlen. (130)

Die Wirksamkeit von Andexanet alfa konnte bereits in einigen experimentellen Studien bestätigt und in klinischen Fällen nachgewiesen werden. Dennoch fehlen bislang valide Daten für den Einsatz bei Risikogruppen und zur präoperativen Verabreichung dieses Pharmakons. (130)

#### **3.4.3.3 Vorgehen bei akuten Blutungen und perioperatives Notfallmanagement unter DOAK-Therapie**

Damit die Antidote effektiv eingesetzt werden können, sollte in jeder Notaufnahme für die Notfallversorgung eine einheitliche Vorgehensweise verfolgt werden. Im vorliegenden Abschnitt werden einige Grundzüge zu diesem Vorgehen erörtert.

Wird eine Blutung vermutet, sollte im ersten Schritt eine genaue Anamnese (Fremd- oder Eigenanamnese) durchgeführt werden. Dabei ist zu erheben, welches Antikoagulans eingenommen wird, wann die letzte Einnahme erfolgt ist und welche zusätzlichen Medikamente ingestiert werden. Wenn möglich sollte im nächsten Schritt der Gerinnungsstatus mittels aPTT, dTT und Anti-Faktor-Xa-Aktivität überprüft werden. Wird eine Blutung diagnostiziert, muss diese dem zutreffendem Schweregrad zugeordnet werden, um die nächsten Schritte planen zu können. Dafür kann die Einteilung aus Tabelle 4 zur Anwendung kommen. (134)

<b>Schweregrad</b>	<b>Kriterien</b>
Schwere Blutung bei chirurgischen Patienten*innen	<p>&gt;1 Kriterium ist zutreffend, vom Start der Operation bis 5 Halbwertszeiten nach der letzten verabreichten Dosis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i. tödliche Blutung</li> <li>ii. symptomatische Blutung eines kritischen Organs, eines nicht zu operierenden Gelenks oder intramuskulär mit Kompartmentsyndrom</li> <li>iii. nicht-chirurgisch verursachte Blutung mit Verminderung des Hämoglobins um &gt; 20g/L oder der erforderlicher Einsatz von mehr als 2 Bluttransfusionen in einem zeitlichen Zusammenhang von nicht mehr als 48 Stunden zur Blutung</li> <li>iv. chirurgisch bedingte Blutung, die eine zweite Intervention erforderlich macht oder eine schwere Hämarthrose, die eine Verzögerung in der Mobilisation, der Wundheilung oder einen verlängerten Krankenhausaufenthalt bedingt</li> <li>v. chirurgisch-bedingte Blutung, die nicht zu erwarten war oder Ist. Chirurgisch bedingte hämodynamische Instabilität mit einer Verminderung des Hämoglobins &gt; 20g/L oder der benötigte Einsatz von mehr als 2 Bluttransfusionen in einem zeitlichen Zusammenhang von nicht mehr als 48 Stunden zum Blutungsereignis</li> </ul>
Schwere Blutung bei nicht-chirurgischen Patienten*innen	<p>&gt;1 Kriterium ist zutreffend</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i. tödliche Blutung</li> <li>ii. symptomatische Blutung in einem kritischen Organ oder intramuskulär mit Kompartmentsyndrom</li> <li>iii. Blutung mit einer Verminderung des Hämoglobins um &gt; 20g/L oder der benötigte Einsatz von mehr als 2 Bluttransfusionen</li> </ul>
Klinisch-relevante, nicht-schwerwiegende Blutung	<p>Jedes Zeichen oder Symptom einer Blutung, das nicht den oben erwähnten Kriterien entspricht, aber eines der folgenden Kriterien aufweist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i. medizinische Intervention erforderlich</li> <li>ii. stationäre Aufnahme oder ein erhöhtes Level der Betreuung notwendig</li> <li>iii. persönliche Beurteilung durch medizinisches Fachpersonal geboten</li> </ul>

**Tabelle 4: Einteilung Schweregrad einer Blutung**

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Reversal agents for direct oral anticoagulants: considerations for hospital physicians and intensivists, 2019

Je nach Zuteilung wird das weitere Vorgehen bestimmt.

Liegt eine klinisch relevante, aber nicht schwerwiegende Blutung vor, sollte der Gerinnungsstatus sowie der Volumenverlust durch die Blutung überwacht werden. Eine hämodynamische Unterstützung insbesondere durch intravenöse Volumengabe oder durch Vasopressoren wird im Bedarfsfall, um den Blutdruck und die renale Perfusion aufrechtzuerhalten, empfohlen. Das Absetzen von DOAKs kann in Betracht gezogen werden, ist aber nicht obligat. (134, 135)

Bei schweren Blutungen ist das Aussetzen der DOAK-Medikation essenziell, um die Gerinnungsfunktion wieder herstellen zu können. Zusätzlich kann die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten oder FFP sowie die Verabreichung eines spezifischen Antidots in Betracht gezogen werden. Bei lebensbedrohlichen Blutungen ist die Antagonisierung dieses Pharmakons unerlässlich und wird auch in den Leitlinien empfohlen; dies kann in lebensbedrohlichen Situationen auch ohne die vorhergehende Bestimmung des Gerinnungsstatus erfolgen. (134, 136)

Die Antagonisierung der DOAKs kann im Rahmen einer Trauma-Versorgung, vor einer Notoperation bzw. invasiven Maßnahmen oder auch in anderen Notfallsituationen, wie bei Vorliegen eines cerebralen Insults, dessen Verlauf ggf. von einer Thrombolyse günstig beeinflusst würde, gerechtfertigt sein. Der Einsatz von Prothrombinkomplex-Konzentrat wäre Off-Label, kann aber durchaus in Betracht gezogen werden. (124)

Die Tabelle 5 zeigt eine Checkliste, die in Akutsituationen bei schweren Blutungen unter DOAK-Therapie eine hilfreiche Stütze sein kann:

---

#### CHECKLISTE

1. Absetzen der Antikoagulation.
2. Intravenöse Volumensubstitution zur Unterstützung des kardiovaskulären Systems und der Nierenfunktion.
3. Blutabnahme mit Überprüfung von Gerinnungsstatus, Hämoglobin, Leberfunktion, Nierenfunktion, und DOAK-Spiegel-Bestimmung.
4. Gabe von Erythrozytenkonzentraten, Thrombozytenkonzentraten oder FFP, Tranexamsäure in Betracht ziehen.
5. Lokale Blutstillung mittels Endoskopie, interventioneller Radiologie oder chirurgisch in Betracht ziehen.

- 
6. Überprüfen von allen weiteren Risikofaktoren für eine Blutung: Bluthochdruck, Alkoholmissbrauch, Nierenfunktionseinschränkungen, verminderte Thrombozytenzahl, Medikamenteneinnahmen (NSAR, Glukokortikoide).
  7. Bei ausreichend hohem DOAK- Spiegel: Verabreichung des Antidots.  
Bei der Einnahme von VKA: INR- Messung; Applikation von Vitamin-K und Prothrombinkomplex-Konzentrat.

**Tabelle 5: Checkliste bei akuten Blutungen**

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Reversal agents for oral anticoagulant-associated major or life-threatening bleeding, 2019

## 4 Diskussion

Die Blutgerinnung und ihre Pathologien sind ein Teilgebiet der Medizin, das in fast allen medizinischen Fachbereichen Einzug hält. Es ist ein Thema mit dem sich jede Medizinerin und jeder Mediziner irgendwann in seiner/ihrer beruflichen Karriere auseinandersetzt, sei es die Innere Medizin, Neurologie, Anästhesie, Chirurgie oder die interventionelle Radiologie aber auch die Dermatologie oder die Zahnmedizin. Auch von der Patientenseite betrachtet, ist es durchaus wahrscheinlich, dass zu irgendeinem Zeitpunkt eine Auseinandersetzung mit gerinnungshemmenden Medikamente erforderlich wird. Es ist besonders vorteilhaft, dass der Einsatz von Antikoagulantien mittlerweile nicht mehr nur auf die Therapie von bereits bestehenden Krankheiten beschränkt ist, sondern diese Substanzgruppe häufig auch der Prävention von Krankheiten oder Krankheitskomplikationen dient.

In Zahlen ausgedrückt bedeutet das beispielhaft, dass weltweit mehr als 33 Millionen Menschen an einer Vorhofflimmerarrhythmie leiden. Das entspricht in Europa ca. einer Inzidenz von jedem vierten Erwachsenen im mittleren Alter, der von einem präventiven Einsatz einer Antikoagulation profitieren könnte. (137)

Auch die Behandlung und Prävention von tiefen Venenthrombosen und Pulmonalarterienembolien sowie der Off-Label Einsatz bei Kindern fallen in den Einsatzbereich von Gerinnungshemmern. (51, 137) All diese Indikationen wurden bis vor 10 Jahren hauptsächlich von den Vitamin-K- Antagonisten abgedeckt und um Komplikationen zu vermeiden, wurden Nebenwirkungen, Interaktionen, ein schmales therapeutisches Fenster und ein großer prozeduraler Aufwand in Kauf genommen. (138)

Als vor ca. 10 Jahren das erste DOAK in Form von Dabigatran zugelassen wurde, galt es, die Effektivität und Sicherheit der Vitamin- K Antagonisten zu übertreffen. In umfangreichen Studienprojekten konnte nachgewiesen werden, dass DOAKs, inklusive den Faktor Xa-Inhibitoren, die gleiche oder sogar eine bessere Effektivität aufweisen als ihre Vorreiter und dies mit einer geringeren Anteiligkeit an Nebenwirkungen und Interaktionen. (28, 138)

Dieser Umstand sorgte dafür, dass DOAKs in den letzten Jahren immer mehr Einzug in den klinischen Gebrauch gefunden haben. Dies warf wiederum neue Fragen auf: Ist die Anwendung in der Pädiatrie sicher? Können die Medikamente auch schwangeren Patientinnen verschrieben werden? Ist der Einsatz bei älteren, komorbiden Patientinnen und Patienten sicher? Ein Teil dieser Fragen konnte bereits durch einige große Studien beantwortet werden. Demnach sind viele Risikofaktoren kein Ausschlussgrund mehr für die Verschreibung von DOAKs, bei anderen Problemkonstellationen wird hingegen derzeit noch von einer Verordnung abgeraten. (70)

Da bislang etliche Fragestellungen noch nicht eindeutig geklärt werden konnten, ist es bedeutsam, dass auch in Zukunft weiter an den direkten oralen Antikoagulantien geforscht wird. Auch Untersuchungen zu neuen Ansatzpunkten der Gerinnungshemmung, wie etwa dem Faktor-XI und die Evaluierung des Stellenwertes, welche diese neuen Pharmaka bei Vorliegen eines hohen Blutungsrisikos haben können, sind weiterhin von hoher Priorität. (104)

Ein weiteres ungeklärtes Problemfeld war bis vor Kurzem die Möglichkeit der Antagonisierung der direkten oralen Antikoagulantien. Blutungen waren und sind ein großes Risiko, das mit der Einnahme von Gerinnungshemmern einhergeht. Seit ca. zwei Jahren sind spezifische Antidote sowohl für Dabigatran als auch für die Faktor-Xa-Inhibitoren zugelassen. Für Idarucizumab, einen monoklonalen Antikörper, besteht bereits die Zulassung für den Einsatz bei akuten Blutungen sowie vor Notoperationen. (126) In Bezug auf Andexanet alfa, ein rekombinantes Protein zur Antagonisierung der Faktor-Xa- Inhibitoren, ist derzeit die Zulassung für den Einsatz vor Notoperationen noch ausständig. Dennoch lassen beide Antidote einen enormen Gewinn in der sicheren Anwendung der DOAKs erwarten. (125)

Abschließend kann festgehalten werden, dass im Kontext mit der Pharmakologie der Hämostase mit Sicherheit auch in den kommenden Jahren noch große Fortschritte gemacht und zahlreiche neue Erkenntnisse gewonnen werden.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Barthels M. Das Gerinnungskompendium. 2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2012.
2. Spannagl M, Harenberg J. Hämostaseologie. In: Duale Reihe, editor. Innere Medizin. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2018. p. 1291-322.
3. Silbernagl S. Blut: Ein flüssiges Organsystem. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, editors. Physiologie. 9., vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2019.
4. Reininger AJ, Schramm W. Grundlagen der Hämostaseologie. In: Bruhn HD, editor. Hämostaseologie für die Praxis. 2., vollst. überarb. und erw. Aufl. ed. Stuttgart: Schattauer; 2010.
5. Graefe KH. Klinische Pharmakologie einzelner Organsysteme und wichtiger Indikationsgebiete. In: Graefe KH, Lutz WK, Bönisch H, editors. Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. 2., vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2016.
6. Hein L, Fischer JW. Antithrombotika. In: Hein L, Fischer JW, editors. Taschenatlas Pharmakologie. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2019.
7. Weber A-A. Pharmakologie der Hämostase. In: Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke, editors. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 11., überarbeitete Auflage. München: Elsevier GmbH; 2013.
8. Höllt V, Allgaier C. Analgetika. In: Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke, editors. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 11., überarbeitete Auflage. München: Elsevier GmbH; 2013.
9. Nagelschmitz J, Blunck M, Kraetzschmar J, Ludwig M, Wensing G, Hohlfeld T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of acetylsalicylic acid after intravenous and oral administration to healthy volunteers. Clin Pharmacol. 2014;6:51-9.
10. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V., Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG). Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie 2018; 1.1. Available from: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-018l\\_S2k\\_Diagnostik\\_Therapie\\_hypertensiver\\_Schwangerschaftserkrankungen\\_2019-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-018l_S2k_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2019-07.pdf).
11. m.b.H GPG. ASS Genericon 500mg Tabletten. In: Hersteller PUu, editor. 2020.
12. Dangas G, Baber U, Sharma S, Giustino G, Mehta S, Cohen DJ, et al. Ticagrelor With or Without Aspirin After Complex PCI. J Am Coll Cardiol. 2020;75(19):2414-24.
13. (EMA) EiA-A. Brilique: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. AstraZeneca AB; 2010.
14. Stoffer K, Bistas KG, Reddy V, Shah S. Abciximab. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
15. Onishi A, St Ange K, Dordick JS, Linhardt RJ. Heparin and anticoagulation. Front Biosci (Landmark Ed). 2016;21:1372-92.
16. Redaktion P. Heparin: Pschyrembel online; 2018 [updated 03.2018. Available from: <https://www-1pschyrembel-1de-10013b47003a1.han.medunigraz.at/heparin/K09MM/doc/>.
17. Panday K, Gona A, Humphrey MB. Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2014;6(5):185-202.
18. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. Blood. 2005;106(8):2710-5.
19. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e24S-e43S.

20. Zirlik A, Bode C. Vitamin K antagonists: relative strengths and weaknesses vs. direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43(3):365-79.
21. Kasperkiewicz K, Ponczek MB, Owczarek J, Guga P, Budzisz E. Antagonists of Vitamin K-Popular Coumarin Drugs and New Synthetic and Natural Coumarin Derivatives. *Molecules*. 2020;25(6).
22. Jain N, Reilly RF. Clinical Pharmacology of Oral Anticoagulants in Patients with Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(2):278-87.
23. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Hein L. *Pharmakologie und Toxikologie*. Stuttgart: Thieme; 2016.
24. Brandjes DPM, Heijboer H, Büller HR, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Acenocoumarol and Heparin Compared with Acenocoumarol Alone in the Initial Treatment of Proximal-Vein Thrombosis. *New England Journal of Medicine*. 1992;327(21):1485-9.
25. Mearns ES, White CM, Kohn CG, Hawthorne J, Song JS, Meng J, et al. Quality of vitamin K antagonist control and outcomes in atrial fibrillation patients: a meta-analysis and meta-regression. *Thromb J*. 2014;12:14.
26. Co.KG MPG. Fachinformation: Marcumar. Rote Liste Service GmbH; 2012.
27. Abo-Salem E, Becker R. Transitioning to and from the novel oral anticoagulants: a management strategy for clinicians. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2014;37(3):372-9.
28. Lee CJ, Ansell JE. Direct thrombin inhibitors. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(4):581-92.
29. Stangier J. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Oral Direct Thrombin Inhibitor Dabigatran Etexilate. *Clinical Pharmacokinetics*. 2008;47(5):285-95.
30. Arzneimittel-Agentur Ei. Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittels: Pradaxa. Boehringer Ingelheim International GmbH; 2018.
31. V. Hach-Wunderle, S. Konstantinides, H. Riess, J.E. Wildberger, H. Gerlach, Th. Noppeney, et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. Available from: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/065-002k\\_S2k\\_VTE\\_Venenthrombose-Lungenembolie\\_2017-04.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002k_S2k_VTE_Venenthrombose-Lungenembolie_2017-04.pdf).
32. Prof. Dr. A. Encke, Prof. Dr. S. Haas, Prof. Dr. I. Kopp, Prof. Dr. H.-H. Abholz, Prof. Dr. C. Bode, Prof. Dr. F. Bootz, et al. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE)2015. Available from: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/003-001l\\_S3\\_VTE-Prophylaxe\\_2015-10-abgelaufen\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-001l_S3_VTE-Prophylaxe_2015-10-abgelaufen_01.pdf).
33. G. Hindricks, T. Potpara. ESC Pocket Guidelines: Diagnose und Behandlung von Vorhofflimmern2020. Available from: [https://leitlinien.dgk.org/files/21\\_2021\\_pocket\\_leitlinie\\_vorhofflimmern\\_komprimiert.pdf](https://leitlinien.dgk.org/files/21_2021_pocket_leitlinie_vorhofflimmern_komprimiert.pdf).
34. Peer W. Kämmerer, Bilal Al-Nawas. S3-Leitlinie: Zahnärztliche Chirurgie unter oraler Antikoagulation/ Thrombozytenaggregationshemmung2017. Available from: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/083-018l\\_S3\\_Zahnärztliche-Chirurgie-Antikoagulation-Thrombozytenaggregationshemmung\\_2018-05-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/083-018l_S3_Zahnärztliche-Chirurgie-Antikoagulation-Thrombozytenaggregationshemmung_2018-05-abgelaufen.pdf).
35. Zhou Y, Yao Z, Zhu L, Tang Y, Chen J, Wu J. Safety of Dabigatran as an Anticoagulant: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:626063.
36. Lin S, Wang Y, Zhang L, Guan W. Dabigatran must be used carefully: literature review and recommendations for management of adverse events. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:1527-33.
37. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139-51.
38. Ganetsky M, Babu KM, Salhanick SD, Brown RS, Boyer EW. Dabigatran: review of pharmacology and management of bleeding complications of this novel oral anticoagulant. *J Med Toxicol*. 2011;7(4):281-7.

39. McCarty D, Robinson A. Factor Xa inhibitors: a novel therapeutic class for the treatment of nonvalvular atrial fibrillation. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2016;10(1):37-49.
40. Bounameaux H, Camm AJ. Edoxaban: an update on the new oral direct factor Xa inhibitor. *Drugs.* 2014;74(11):1209-31.
41. Cada DJ, Baker DE, Ingram K. Edoxaban. *Hosp Pharm.* 2015;50(7):619-34.
42. Eisen A, Ruff CT. Edoxaban in patients with atrial fibrillation. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017;11(3):81-90.
43. Mueck W, Kubitza D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(3):455-66.
44. Frost CE, Ly V, Garonzik SM. Apixaban Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Subjects with Mild or Moderate Hepatic Impairment. *Drugs R D.* 2021;21(4):375-84.
45. Frost C, Nepal S, Wang J, Schuster A, Byon W, Boyd RA, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(5):776-86.
46. Frost C, Shenker A, Gandhi MD, Pursley J, Barrett YC, Wang J, et al. Evaluation of the effect of naproxen on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(4):877-85.
47. Byon W, Garonzik S, Boyd RA, Frost CE. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clinical pharmacokinetics.* 2019;58(10):1265-79.
48. Christopoulou EC, Filippatos TD, Elisaf MS. Non-hemorrhage-related adverse effects of rivaroxaban. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2017;2:e108-e12.
49. Camm AJ, Bounameaux H. Edoxaban: a new oral direct factor xa inhibitor. *Drugs.* 2011;71(12):1503-26.
50. Upreti VV, Wang J, Barrett YC, Byon W, Boyd RA, Pursley J, et al. Effect of extremes of body weight on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of apixaban in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(6):908-16.
51. Chen A, Stecker E, A Warden B. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(13):e017559-e.
52. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, 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. *Europace.* 2015;17(10):1467-507.
53. Huisman MV, Lip GY, Diener HC, Brueckmann M, van Ryn J, Clemens A. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost.* 2012;107(5):838-47.
54. Frost C, Wang J, Nepal S, Schuster A, Barrett YC, Mosqueda-Garcia R, et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(2):476-87.
55. Barrett YC, Wang Z, Knabb RM. A Novel Prothrombin Time Assay for Assessing the Anticoagulant Activity of Oral Factor Xa Inhibitors. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2012;19(5):522-8.
56. Parasrampur DA, Truitt KE. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Edoxaban, a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant that Inhibits Clotting Factor Xa. *Clinical pharmacokinetics.* 2016;55(6):641-55.
57. Mueck W, Stampfuss J, Kubitza D, Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clinical pharmacokinetics.* 2014;53(1):1-16.
58. Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, Oertel LB, Garcia DA, Ansell J. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *Journal of thrombosis and thrombolysis.* 2016;41(1):206-32.
59. van Uden RCAE, van den Broek MPH, Houtenbos I, Jaspers TCC, Harmsze AM, Kingma HJ, et al. Unintentional guideline deviations in hospitalized patients with two or more antithrombotic agents: an intervention study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;77(12):1919-26.

60. Minary A, Michel B, Gourieux B, Vogel T. Anticoagulant and antiplatelet combined therapy in patients 75 years and over with atrial fibrillation: a prospective observational study assessing adherence to clinical guidelines. *Eur J Hosp Pharm.* 2020;27(2):84-9.
61. H.M. Hoffmeister, C. Bode, H. Darius, K. Huber, K. Rybak, S. Silber. Unterbrechung antithrombotischer Behandlung (Bridging) bei kardialen Erkrankungen 2010. Available from: [https://leitlinien.dgk.org/files/2010\\_Positionspapier\\_Bridging.pdf](https://leitlinien.dgk.org/files/2010_Positionspapier_Bridging.pdf).
62. Mainz A. Bridging 2013. Available from: [https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S1-Handlungsempfehlung/053-027%20Bridging/S1-HE\\_Bridging\\_Langfassung\\_2.pdf](https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S1-Handlungsempfehlung/053-027%20Bridging/S1-HE_Bridging_Langfassung_2.pdf).
63. Feuerstein T. Empfehlung der Arbeitsgruppe Perioperative Gerinnung der ÖGARI zum Thema: „Bridging“ von VKA und NOAK 2019; 1.0. Available from: [https://www.oegari.at/web\\_files/dateiarchiv/editor/oegari\\_-\\_bridging\\_vka\\_u\\_noak\\_v6\\_13.3.19.pdf](https://www.oegari.at/web_files/dateiarchiv/editor/oegari_-_bridging_vka_u_noak_v6_13.3.19.pdf).
64. C. von Heymann, J. Koscielny. Update: Patienten unter oraler Antikoagulation mit VKA oder NOAK Perioperatives „Bridging“ oder „Switching?“ 2016. Available from: [https://www.ai-online.info/images/ai-ausgabe/2016/06-2016/2016\\_6\\_316-331\\_Update%20%20Patienten%20unter%20oralen%20Antikoagulation%20mit%20VKA%20oder%20NOAK%20%20Perioperatives%20Brid.pdf](https://www.ai-online.info/images/ai-ausgabe/2016/06-2016/2016_6_316-331_Update%20%20Patienten%20unter%20oralen%20Antikoagulation%20mit%20VKA%20oder%20NOAK%20%20Perioperatives%20Brid.pdf).
65. K. Waurick, H. Riess, H. Van Aken, P. Kessler, W. Gogarten, T. Volk. S1-Leitlinie 001/005 Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation 2014; 3. überarbeitete Empfehlung. Available from: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/001-005l\\_S1\\_Rückenmarksnahe\\_Regionalanästhesie\\_Thromboembolieprophylaxe\\_2015-01-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-005l_S1_Rückenmarksnahe_Regionalanästhesie_Thromboembolieprophylaxe_2015-01-abgelaufen.pdf).
66. Regitz-Zagrosek V, Gohlke-Bärwolf C, Jung B, Pieper PG. Management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Curr Probl Cardiol.* 2014;39(4-5):85-151.
67. Lameijer H, Aalberts JJJ, van Veldhuisen DJ, Meijer K, Pieper PG. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants during pregnancy; a systematic literature review. *Thromb Res.* 2018;169:123-7.
68. D'Souza R, Ostro J, Shah PS, Silversides CK, Malinowski A, Murphy KE, et al. Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal.* 2017;38(19):1509-16.
69. Beyer-Westendorf J, Michalski F, Tittl L, Middeldorp S, Cohen H, Abdul Kadir R, et al. Pregnancy outcome in patients exposed to direct oral anticoagulants - and the challenge of event reporting. *Thromb Haemost.* 2016;116(4):651-8.
70. Beyer-Westendorf J, Tittl L, Bistervels I, Middeldorp S, Schaefer C, Paulus W, et al. Safety of direct oral anticoagulant exposure during pregnancy: a retrospective cohort study. *The Lancet Haematology.* 2020;7(12):e884-e91.
71. Monagle P, Newall F. Management of thrombosis in children and neonates: practical use of anticoagulants in children. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018;2018(1):399-404.
72. Polikoff LA, Faustino EVS. Venous thromboembolism in critically ill children. *Curr Opin Pediatr.* 2014;26(3):286-91.
73. Streif W, Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, Chan AKC, Julian JA, et al. Analysis of Warfarin Therapy in Pediatric Patients: A Prospective Cohort Study of 319 Patients. *Blood.* 1999;94(9):3007-14.
74. Male C, Thom K, O'Brien SH. Direct oral anticoagulants: What will be their role in children? *Thrombosis Research.* 2019;173:178-85.
75. Halton J, Brandão LR, Luciani M, Bomgaars L, Chalmers E, Mitchell LG, et al. Dabigatran etexilate for the treatment of acute venous thromboembolism in children (DIVERSITY): a randomised, controlled, open-label, phase 2b/3, non-inferiority trial. *The Lancet Haematology.* 2021;8(1):e22-e33.
76. Young G, Lensing AWA, Monagle P, Male C, Thelen K, Willmann S, et al. Rivaroxaban for treatment of pediatric venous thromboembolism. An Einstein-Jr phase 3

- dose-exposure-response evaluation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(7):1672-85.
77. Launay M, Nasser Y, Maubert I, Chaux A-C, Delavenne X. Accidental apixaban intoxication in a 23-month-old child: a case report. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):546-.
78. van Ommen CH, Albisetti M, Chan AK, Estep J, Jaffray J, Kenet G, et al. The Edoxaban Hokusai VTE PEDIATRICS Study: An open-label, multicenter, randomized study of edoxaban for pediatric venous thromboembolic disease. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(5):886-92.
79. M. Albisetti. Use of Direct Oral Anticoagulants in Children and Adolescents. *Hämostaseologie*. 2020;40(01): 064-73.
80. Brenner B, Arya R, Beyer-Westendorf J, Douketis J, Hull R, Elalamy I, et al. Evaluation of unmet clinical needs in prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in at-risk patient groups: pregnancy, elderly and obese patients. *Thromb J*. 2019;17:24.
81. Hupfer M, Gosch M. Anticoagulation in Very Old Patients with Atrial Fibrillation (AVOPA): A Descriptive Observational Study. *Drugs Real World Outcomes*. 2021;8(4):603-14.
82. Cavallari I, Patti G. Efficacy and safety of oral anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation. *Anatol J Cardiol*. 2018;19(1):67-71.
83. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123(21):2363-72.
84. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;130(2):138-46.
85. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *European heart journal*. 2014;35(28):1864-72.
86. Forbes HL, Polasek TM. Potential drug-drug interactions with direct oral anticoagulants in elderly hospitalized patients. *Ther Adv Drug Saf*. 2017;8(10):319-28.
87. Abdol Razak NB, Jones G, Bhandari M, Berndt MC, Metharom P. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment. *Cancers (Basel)*. 2018;10(10).
88. Shah S, Karathanasi A, Revythis A, Ioannidou E, Boussios S. Cancer-Associated Thrombosis: A New Light on an Old Story. *Diseases*. 2021;9(2).
89. Haggstrom L, Parmar G, Brungs D. Central Venous Catheter Thrombosis in Cancer: A Multi-Centre Retrospective Study Investigating Risk Factors and Contemporary Trends in Management. *Clin Med Insights Oncol*. 2020;14:1179554920953097.
90. Marin A, Bull L, Kinzie M, Andresen M. Central catheter-associated deep vein thrombosis in cancer: clinical course, prophylaxis, treatment. *BMJ Supportive & Palliative Care*. 2021;11(4):371-80.
91. Nana P, Dakis K, Peroulis M, Rousas N, Spanos K, Kouvelos G, et al. The Role of Direct Oral Anticoagulants in Cancer-Associated Thrombosis According to the Current Literature. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(9).
92. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021;61(1):9-82.
93. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(8):709-18.

94. Kubitzka D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2007;47(2):218-26.
95. Mocini D, Di Fusco SA, Mocini E, Donini LM, Lavallo C, Di Lenarda A, et al. Direct Oral Anticoagulants in Patients with Obesity and Atrial Fibrillation: Position Paper of Italian National Association of Hospital Cardiologists (ANMCO). *J Clin Med.* 2021;10(18):4185.
96. Navarro-Almenzar B, Cerezo-Manchado JJ, García-Candel F. Real life behaviour of direct oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation and morbid obesity. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021;37:100913-.
97. Kumar S, Lim E, Covic A, Verhamme P, Gale CP, Camm AJ, et al. Anticoagulation in Concomitant Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology.* 2019;74(17):2204-15.
98. Mavrakanas TA, Charytan DM, Winkelmayer WC. Direct oral anticoagulants in chronic kidney disease: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2020;29(5):489-96.
99. Eggebrecht L, Prochaska JH, Schulz A, Arnold N, Jünger C, Göbel S, et al. Intake of Vitamin K Antagonists and Worsening of Cardiac and Vascular Disease: Results From the Population-Based Gutenberg Health Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(17):e008650-e.
100. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(1):104-32.
101. Andò G, Capranzano P. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017;231:162-9.
102. Network AF. A Safety Study Assessing Oral Anticoagulation With Apixaban Versus Vitamin-K Antagonists in Patients With Atrial Fibrillation (AF) and End-Stage Kidney Disease (ESKD) on Chronic Hemodialysis Treatment. In: Squibb B-M, Pfizer, editors. AXADIA2017.
103. University Hospital S, France. Study of the Benefit / Risk Ratio of Oral Anticoagulation in Hemodialysis Patients With Atrial Fibrillation. AVKDIAL2016.
104. Eikelboom J, Floege J, Thadhani R, Weitz JI, Winkelmayer WC. Anticoagulation in patients with kidney failure on dialysis: factor XI as a therapeutic target. *Kidney International.* 2021;100(6):1199-207.
105. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhave N, Schaubel DE, He K, et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation.* 2018;138(15):1519-29.
106. Mull HJ, Shin MH, Engle RL, Linsky AM, Kalver E, Lamkin R, et al. Veterans Perceptions of Satisfaction and Convenience with Anticoagulants for Atrial Fibrillation: Warfarin versus Direct Oral Anticoagulants. *Patient Prefer Adherence.* 2020;14:1911-22.
107. 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(9921):955-62.
108. Wright JN, Vazquez SR, Kim K, Jones AE, Witt DM. Assessing patient preferences for switching from warfarin to direct oral anticoagulants. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.* 2019;48(4):596-602.
109. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet.* 2019;393(10169):364-76.
110. Fiordellisi W, White K, Schweizer M. A Systematic Review and Meta-analysis of the Association Between Vitamin K Antagonist Use and Fracture. *J Gen Intern Med.* 2019;34(2):304-11.
111. Fusaro M, Dalle Carbonare L, Dusso A, Arcidiacono MV, Valenti MT, Aghi A, et al. Differential Effects of Dabigatran and Warfarin on Bone Volume and Structure in Rats with Normal Renal Function. *PLoS One.* 2015;10(8):e0133847-e.

112. Misra D, Zhang Y, Peloquin C, Choi HK, Kiel DP, Neogi T. Incident long-term warfarin use and risk of osteoporotic fractures: propensity-score matched cohort of elders with new onset atrial fibrillation. *Osteoporos Int*. 2014;25(6):1677-84.
113. Lutsey PL, Norby FL, Ensrud KE, MacLehose RF, Diem SJ, Chen LY, et al. Association of Anticoagulant Therapy With Risk of Fracture Among Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2020;180(2):245-53.
114. Lopes RD, Vora AN, Liaw D, Granger CB, Darius H, Goodman SG, et al. An open-Label, 2 × 2 factorial, randomized controlled trial to evaluate the safety of apixaban vs. vitamin K antagonist and aspirin vs. placebo in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention: Rationale and design of the AUGUSTUS trial. *Am Heart J*. 2018;200:17-23.
115. Dawwas GK, Barnes GD, Dietrich E, Cuker A, Leonard CE, Genuardi MV, et al. Cardiovascular and major bleeding outcomes with antiplatelet and direct oral anticoagulants in patients with acute coronary syndrome and atrial fibrillation: A population-based analysis. *Am Heart J*. 2021;242:71-81.
116. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380(16):1509-24.
117. Denholm R, Thom H, Hollingworth W, Payne R. Uptake of direct oral anticoagulants in primary care: an ecological and economic study. *BJGP Open*. 2020;4(2):bjgpopen20X101033.
118. López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, Higgins JPT, Hingorani AD, Okoli GN, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ*. 2017;359:j5058-j.
119. Peterson ED, Ashton V, Chen YW, Wu B, Spyropoulos AC. Comparative effectiveness, safety, and costs of rivaroxaban and warfarin among morbidly obese patients with atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2019;212:113-9.
120. Wu Y, Zhang C, Gu Z-C. Cost-Effectiveness Analysis of Direct Oral Anticoagulants Vs. Vitamin K Antagonists in the Elderly With Atrial Fibrillation: Insights From the Evidence in a Real-World Setting. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:675200-.
121. Piran S, Schulman S. Treatment of bleeding complications in patients on anticoagulant therapy. *Blood*. 2019;133(5):425-35.
122. van Veen JJ, Maclean RM, Hampton KK, Laidlaw S, Kitchen S, Toth P, et al. Protamine reversal of low molecular weight heparin: clinically effective? *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22(7):565-70.
123. Koscielny J, KIESEWETTER H, LATZA R, HARENBERG J. Akut bedrohliche Blutungen unter neuen Antikoagulanzen (Melagatran, Fondaparinux): diagnostisches und therapeutisches Management. *Vascular Care*. 2006;10:28-39.
124. Milling TJ, Jr., Ziebell CM. A review of oral anticoagulants, old and new, in major bleeding and the need for urgent surgery. *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30(2):86-90.
125. Cuker A, Burnett A, Triller D, Crowther M, Ansell J, Van Cott EM, et al. Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the Anticoagulation Forum. *Am J Hematol*. 2019;94(6):697-709.
126. Haastrup SB, Hellfritsch M, Nybo M, Hvas AM, Grove EL. Real-world experience with reversal of dabigatran by idarucizumab. *Thromb Res*. 2021;197:179-84.
127. Glund S, Coble K, Gansser D, Stangier J, Hoermann K, Pollack CV, et al. Pharmacokinetics of idarucizumab and its target dabigatran in patients requiring urgent reversal of the anticoagulant effect of dabigatran. *J Thromb Haemost*. 2019;17(8):1319-28.
128. Gendron N, Chocron R, Billoir P, Brunier J, Camoin-Jau L, Tuffigo M, et al. Dabigatran Level Before Reversal Can Predict Hemostatic Effectiveness of Idarucizumab in a Real-World Setting. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:599626.
129. Fanikos J, Murwin D, Gruenenfelder F, Tartakovsky I, França LR, Reilly PA, et al. Global Use of Idarucizumab in Clinical Practice: Outcomes of the RE-VECTO Surveillance Program. *Thromb Haemost*. 2020;120(1):27-35.

130. Agency EM. Ondexxya: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. In: SAS AE, editor. Arzneimittelzulassung. Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. April 2021 ed. Frankreich: EMA; 2019.
131. Lu G, Conley PB, Leeds JM, Karbarz MJ, Levy GG, Mathur VS, et al. A phase 2 PK/PD study of andexanet alfa for reversal of rivaroxaban and edoxaban anticoagulation in healthy volunteers. *Blood Adv.* 2020;4(4):728-39.
132. Nederpelt CJ, Naar L, Sylvester KW, Barra ME, Roberts RJ, Velmahos GC, et al. Evaluation of oral factor Xa inhibitor-associated extracranial bleeding reversal with andexanet alfa. *J Thromb Haemost.* 2020;18(10):2532-41.
133. Carpenter E, Singh D, Dietrich E, Gums J. Andexanet alfa for reversal of factor Xa inhibitor-associated anticoagulation. *Therapeutic advances in drug safety.* 2019;10:2042098619888133-.
134. Desai NR, Cornutt D. Reversal agents for direct oral anticoagulants: considerations for hospital physicians and intensivists. *Hospital Practice.* 2019;47(3):113-22.
135. Brown KS, Zahir H, Grosso MA, Lanz HJ, Mercuri MF, Levy JH. Nonvitamin K antagonist oral anticoagulant activity: challenges in measurement and reversal. *Crit Care.* 2016;20(1):273-.
136. Moia M, Squizzato A. Reversal agents for oral anticoagulant-associated major or life-threatening bleeding. *Intern Emerg Med.* 2019;14(8):1233-9.
137. Jame S, Barnes G. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. *Heart (British Cardiac Society).* 2020;106(1):10-7.
138. van Gorp RH, Schurgers LJ. New Insights into the Pros and Cons of the Clinical Use of Vitamin K Antagonists (VKAs) Versus Direct Oral Anticoagulants (DOACs). *Nutrients.* 2015;7(11):9538-57.