

Direkte orale Antikoagulantien (DOAK)

# Prophylaxe und Therapie der tiefen Venen-Thrombose

Die venöse Thromboembolie (VTE) bleibt weltweit eine der häufigsten Todesursachen mit geschätzten 3 Millionen Todesfällen/Jahr. Eine evidenzbasierte Prophylaxe kann die Inzidenz der Krankheit vermindern und die korrekte Therapie kann idealerweise die potenziell tödlichen Folgen der venösen Thrombose vermeiden, ohne dass es zu Blutungskomplikationen kommt.

**La thromboembolie veineuse (TEV) reste l'une des principales causes de décès dans le monde avec 3 millions de décès/année estimés. Une prévention fondée sur des preuves peut réduire l'incidence de la maladie et le traitement correct peut idéalement éviter les conséquences potentiellement mortelles de la thrombose veineuse sans causer de complications hémorragiques.**

Die bisherige Prophylaxe der VTE basierte auf Heparin (in der unfraktionierten Form [UFH] oder als niedermolekulares Heparin [LMWH]), die Therapie auf der dualen Antikoagulation zunächst mit UHF oder LMWH, gefolgt von Antagonisten des Vitamin K. Diese bekannten Medikamente können heute in den meisten Fällen durch direkte orale Antikoagulantien (DOAK) ersetzt werden. In der Folge soll die aktuelle Datensituation für die zurzeit in der Schweiz erhältlichen oder bald kassenpflichtigen Medikamente zusammengefasst werden (Tab. 1).

## Thromboseprophylaxe

Das Ziel der Thromboembolieprophylaxe ist es, kurzfristig eine VTE und mittel- bis langfristig ein postthrombotisches Syndrom sowie eine chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (Abb. 1) zu vermeiden. Die Indikation zu einer medikamentösen Prophylaxe sollte auf einer Risikoanalyse basieren, die patientenspezifische und situationsbedingte Parameter umfasst. Grössere orthopädische Eingriffe wie das Einsetzen von totalen Hüft- und Knieprothesen sind Situationen mit einem speziell hohen Risiko für eine VTE. Aus diesem Grund wurden die entsprechenden Studien mit den DOAK in diesem Setting durchgeführt, und die Medikamente sind nur für diese Indikationen zugelassen.

In den Phase-3 Studien (RE-MODEL, RE-NOVATE, RE-MOBILIZE für Dabigatran, RECORD 1-4 für Rivaroxaban, ADVANCE 1-3 für Apixaban, und STARS E3 und J5 für Edoxaban) resultierte ein günstiges Effizienz-Risiko-Profil für die DOAK im Vergleich zu Enoxaparin (1), was zu einer I-B Empfehlung der ACCP für die erwähnten orthopädischen Eingriffe in ihren letzten Richtlinien (zusammen mit LMWH, Fondaparinux, niedrig dosiertes UFH und INR-kontrolliertes Warfarin) geführt hat (2).



PD Dr. med. Hans Stricker  
Locarno

Aktuell sind in der Schweiz Apixaban und Rivaroxaban für die Prophylaxe der VTE bei orthopädischen Eingriffen zugelassen.

Zur Situation der VTE-Prophylaxe bei internistischen Patienten gibt es ebenfalls Studien. Im MAGELLAN-Trial reduzierte Rivaroxaban im Vergleich zu Enoxaparin das Risiko einer VTE, führte jedoch zu mehr Blutungen, und im ADOPT-Trial war das Apixaban bzgl. VTE-Risiko dem Enoxaparin ebenbürtig, führte jedoch ebenfalls zu mehr Blutungen. Somit kann der Einsatz von DOAK in dieser Situation sowie bei den nicht geprüften übrigen chirurgischen Eingriffen nicht empfohlen werden. Der Stellenwert von DOAK zur Prophylaxe der Reisetrombose wurde in keiner Studie geprüft; die Verwendung dieser Medikamente stellt einen off-label use dar und muss entsprechend kommuniziert werden.

## Therapie der VTE

Beim Management der VTE muss zwischen initialer Therapie, sekundärer Prophylaxe (mindestens drei Monate) und Langzeitprophylaxe unterschieden werden. Verschiedene grosse Studien haben die vier bereits oder bald in der Schweiz erhältlichen DOAK in den

TAB. 1 Derzeitige Indikationen für DOAKs in der Schweiz				
Situation	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Prophylaxe Orthopädie	-	+	+	-
Therapie TVT	+	+	+	-
Therapie LE	+	+	+	-
Langzeitprophylaxe post-VTE	+	+	+	-
Nicht valvuläres Vorhofflimmern	+	+	+	-

TVT= tiefe Venenthrombose; LE= Lungenembolie; VTE= venöse Thromboembolie

Stand: April 2015

ABB. 1

**Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie**



Angio-CT einer Patientin mit zentralen chronischen thromboembolischen Verschlüssen der Pulmonalarterien im Rahmen einer chronisch-thromboembolischen pulmonalen Hypertonie. Sechs Jahre zuvor erlitt sie eine akute Lungenembolie mit gleichzeitiger paradoxer Embolie in den linken Arm durch ein offenes Foramen ovale

diversen Situationen untersucht (Tab. 2). Die Ergebnisse wurden in einer kürzlich erschienenen Metaanalyse zusammengefasst (3). Dabei resultierte, dass bei Patienten mit VTE die DOAK bezüglich Wirksamkeit (d.h. Vermeiden von Rezidivthromboembolien oder Tod) nicht schlechter abschnitten als die Standardtherapie (Enoxaparin/Warfarin). Dieser Effekt wurde unabhängig davon beobachtet, ob die Patienten an einer Lungenembolie oder tiefen Venenthrombose litten, ein Körpergewicht  $\geq 100$  kg oder eine mittelschwer eingeschränkte Nierenfunktion aufwiesen. Zudem gab es Hinweise dafür, dass die älteren Patienten und die Patienten mit Tumoren (allerdings bei kleiner Fallzahl) speziell von den DOAK profitierten.

Was die Sicherheit betrifft, war die Behandlung mit DOAK der Standardtherapie überlegen mit einer relativen Risikoreduktion von

knapp 40% für schwere, 64% für tödliche Blutungen, 63% für intrakranielle Blutungen und 27% für klinisch relevante, nicht-schwere Blutungen ( $p < 0.05$ ). Absolut ergab sich für die schweren Blutungen eine Reduktion von 0.7% (entsprechend einer number needed to treat [NNT] von 143), für die intrakraniellen Blutungen eine solche von 0.2% (NNT = 500). Der net-clinical benefit (1-Summe von Rezidivthromboembolien und Blutungen) verbesserte sich mit den DOAK um 21% (absolut um 0.8%, NNT = 125). Dabei schnitten die älteren Patienten und solche mit einer mittelschwer eingeschränkten Nierenfunktion nicht schlechter ab.

**Gibt es Unterschiede zwischen den einzelnen DOAK?**

Obwohl alle Studien qualitativ hochstehend und vergleichbar sind, gibt es Unterschiede im Studiendesign, die beim Gebrauch der einzelnen DOAK beachtet werden müssen. So benötigen Dabigatran und Edoxaban in der akuten Phase eine mindestens 5 Tage dauernde Heparintherapie, während Rivaroxaban und Apixaban direkt gegeben werden können, allerdings in einer erhöhten Dosierung (Rivaroxaban 2x15 mg für 3 Wochen, Apixaban 2x10 mg für 1 Woche). Da die einzelnen Präparate nicht direkt verglichen wurden, kann über Unterschiede bei den Outcomes in Untergruppen oder bei aufgeschlüsselten Parametern kein definitiver Schluss gezogen werden.

Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban wurden in Langzeitstudien zur VTE-Prophylaxe nach einem VTE-Ereignis untersucht. Dabei reduzierten alle drei Substanzen das VTE-Risiko gegenüber Placebo, auf Kosten von mehr schweren und klinisch relevanten Blutungen ausser Apixaban, das in einer niedrigeren Dosierung von 2.5 mg/Tag gleich effizient war wie die Normaldosis, aber nicht zu mehr Blutungen führte (zusammengefasst in (4)).

**Wichtig zu wissen**

Das Fehlen von neutralisierenden Substanzen kann bei Blutungen unter den DOAK zu Problemen führen. Dabei ist zu beachten, dass alle Substanzen relativ kurze Halbwertszeiten von ein paar Stunden haben, so dass bei klinisch nicht-relevanten Blutungen auf das Sinken des Plasmaspiegels gewartet werden kann. Die Halbwertszeit nimmt allerdings bei eingeschränkter Nierenfunktion (v.a. bei Dabigatran, das dialysierbar ist) zu. Bei schweren Blutungen wird empfohlen, neben kreislaufstützenden Massnahmen konzentrierte Gerinnungsfaktoren (z.B. Beriplex), FEIBA oder rekombinierten Faktor VII (Novoseven) zu verabreichen. In naher Zukunft werden Antidots zur Verfügung stehen, die v.a. bei dringenden chirurgischen Eingriffen bei antikoagulierten Patienten zum Einsatz kommen dürften (Andexanet alpha und Perosphere (PER977) bei Faktor-Xa-Hemmern, Idarucizumab bei Dabigatran).

Da bei den DOAK keine Laborkontrollen zur Dosierungseinstellung nötig sind, kommt es zu keinen „automatischen“ Visiten des Patienten beim Hausarzt. Es ist deshalb wichtig, dass 3- bis 6-monatliche Kontrollen geplant werden, um die Nierenfunktion zu überprüfen (anhand der errechneten Creatininclearance) und die Compliance des Patienten zu verifizieren.

Bis grössere Erfahrungen vorliegen, sollten die DOAK mit Vorsicht in Untergruppen von Patienten verwendet werden, die in den grossen Studien nicht oder nur in relativ kleiner Anzahl geprüft wurden. Dazu gehören tiefe Venenthrombosen der oberen Extremitäten, der zentralen Sinusvenen, der viszerale Venen und bei Patienten mit malignen Tumoren. Erst die Resultate, die nach der Einführung der DOAK im „realen Leben“ aus Registern erzielt wer-

**TAB. 2 Phase-3 Studien von 4 DOAKs in der Therapie der venösen Thromboembolie**

Dabigatran	• RE-COVER <sup>1</sup> und RE-COVER II <sup>2</sup> LMWH oder UFH/Dabigatran 150 mg BID
Rivaroxaban	• EINSTEIN-DVT <sup>3</sup> und EINSTEIN-PE <sup>4</sup> Rivaroxaban 15 mg BID (3 Wochen), danach 20 mg QD
Apixaban	• AMPLIFY <sup>5</sup> Apixaban 10 mg BID (7 Tage), danach 5 mg BID
Edoxaban	• Hokusai-VTE <sup>6</sup> Enoxaparin oder UFH/Edoxaban 60 mg QD (oder Anpassung auf 30 mg QD)

1. Schulman et al. N Engl J Med 2009;361:2342-2352; 2. Schulman et al. Circulation 2014;129:764-772; 3. EINSTEIN Investigators. N Engl J Med 2010;363:2499-2510; 4. EINSTEIN-PE Investigators. N Engl J Med 2012;366:1287-1297; 5. Agnelli et al. N Engl J Med 2013;369:799-808; 6. Hokusai-VTE Investigators. N Engl J Med 2013;369:1406-1415. BID= 2xtäglich; QD= 1xtäglich.

den, können abschliessend den Stellenwert der neuen Substanzen beurteilen (5).

Auch in Zukunft sind Heparine und/oder Vitamin-K-Antagonisten weiterhin unersetzlich bei mechanischen Herzklappen, bei VTE in der Schwangerschaft, bei schwerer Niereninsuffizienz und bei kreislaufgefährdenden Lungenembolien.

#### Message à retenir

- ◆ L'introduction d'anticoagulants oraux directs a fondamentalement changé la prévention et le traitement de la TEV
- ◆ Plusieurs grandes études ont démontré l'égalité des DOACs vis-à-vis du traitement traditionnel avec de l'héparine et les antagonistes de la vitamine K dans ce contexte, ceci avec une disposition de saignement réduite
- ◆ En raison de la modalité différente de l'application des différents DOACs les instructions de dosage doivent être suivies soigneusement
- ◆ Parce que avec les DOACs les contrôles de laboratoire ne sont pas nécessaires, les patients devraient être surveillés régulièrement pour la fonction rénale et pour la compliance par le médecin de premier recours

#### Take-Home Message

- ◆ Durch die Einführung der direkten oralen Antikoagulantien hat sich die Prophylaxe und Therapie der VTE grundlegend verändert
- ◆ Mehrere grosse Studien haben die Ebenbürtigkeit der DOAK gegenüber der traditionellen Behandlung mit Heparinen und Vitamin-K-Antagonisten in diesem Kontext gezeigt, dies bei verminderter Blutungsneigung
- ◆ Wegen der unterschiedlichen Modalität bei der Verabreichung der einzelnen DOAK sind die Dosierungsvorschriften genau zu beachten
- ◆ Da bei den DOAK keine labormässigen Kontrollen nötig sind, sollten Patienten regelmässig zur Überwachung der Nierenfunktion und der Compliance vom Hausarzt angeboten werden

#### PD Dr. med. Hans Stricker

Angiologie und Chirurgie, Ospedale Regionale di Locarno  
6600 Locarno  
Hans.Stricker@eoc.ch

#### Literatur:

1. Prandoni P et al. Direct Oral Anticoagulants in the Prevention of Venous Thromboembolism: Evidence From Major Clinical Trials *Semin Hematol* 2014;51:121–30
2. Falck-Ytter Y et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e278S–e232S
3. van Es et al. *Blood* 2014; 124: 1968-75
4. Shulman S. New oral anticoagulant agents – general features and outcomes in subsets of patients. *Thromb Haemost* 2014; 111: 575–82
5. Graham DJ et al. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Patients Treated with Dabigatran or Warfarin for Non-Valvular Atrial Fibrillation. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061