

NOAKs: die vier neuen Gerinnungshemmer

Prof. Dr. med. Harald Darius, Klinik für Innere Medizin – Kardiologie, Angiologie, Nephrologie und konservative Intensivmedizin, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin

Vitamin-K-Antagonisten: Marcumar/Falithrom

Vorhofflimmern ist durch einen völlig unregelmäßigen Herzrhythmus charakterisiert. Deshalb spricht man von *Herz außer Takt*.

Zusätzlich beschleunigt sich bei Vorhofflimmern oft die Herzfrequenz, manchmal bis zum Herzrasen mit 160 Schlägen/Min. Dadurch treten Atemnot, Druck auf der Brust, Unruhe, Angstgefühle, Abgeschlagenheit, eine Neigung zu schwitzen und eine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit auf. Wie die heutige Medizin Vorhofflimmern behandelt, wird ausführlich in dem Kapitel *Therapie des Vorhofflimmerns* ausgeführt.

Das größte Problem bei Vorhofflimmern ist die erhöhte Gefahr eines Schlaganfalls: Durch die unregelmäßige Herzschlagfolge bilden sich Gerinnsel in den Vorhöfen. Diese Gerinnsel können vom linken Vorhof durch die linke Herzkammer, in die Körperschlagader, und von dort in den meisten Fällen in das Gehirn verschleppt werden (etwa 90%). Daneben sind auch in etwa 10% der Fälle andere Organe wie die Arm- oder Beinarterien, die Nieren- oder Darmarterien betroffen.

Wenn das Gerinnsel ins Gehirn verschleppt wird, kommt es häufig zu kurzen neurologischen Störungen (*TIA – transitorische ischämische Attacken*) oder zu schweren Schlaganfällen mit bleibenden Behinderungen der Sprache und/oder dauerhaften Lähmungen.

Das Risiko, durch Vorhofflimmern einen Schlaganfall zu erleiden, lässt sich mit Hilfe eines Punktesystems (*Score*) abschätzen. Eindeutig ist das Risiko von Alter, Begleiterkrankungen und vorherigen Schlaganfällen abhängig (s. Tab. 1, S. 46). Daher kommt bei der Mehrzahl der Patienten einer konsequenten gerinnungshemmenden Therapie, die vor Schlaganfall schützt, eine elementare Bedeutung zu.

Seit über sechzig Jahren hat sich für die Gerinnungshemmung bei Vorhofflimmern der Wirkstoff *Phenprocoumon*, der in Deutschland als *Marcumar* oder *Falithrom* im Handel ist, bewährt. Phenprocoumon ist ein *Vitamin-K-Antagonist*, er hemmt die Produktion von Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren in der Leber.

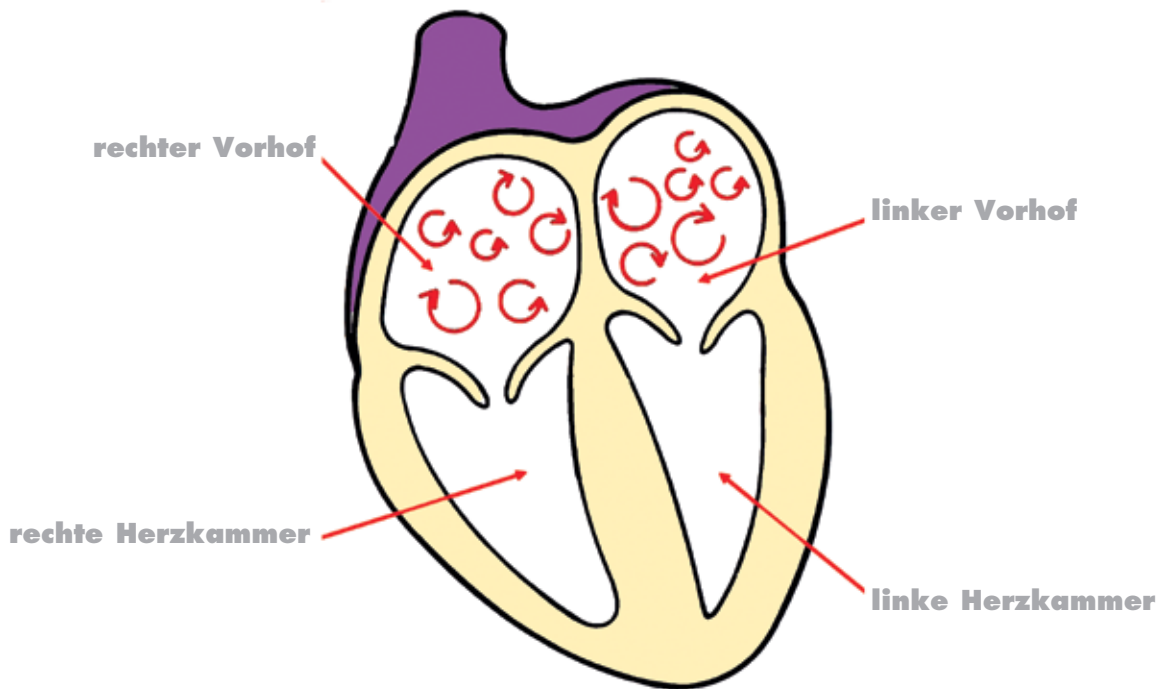
Nachteil dieser Medikamente sind: die unspezifische Wirkung, die vielen Wechselwirkungen mit Medikamenten und mit Nahrungsmitteln sowie die Notwendigkeit, die Gerinnungshemmung regelmäßig zu kontrollieren.

Daher wurden zur Verbesserung der gerinnungshemmenden Therapie neue Medikamente, die sogenannten NOAKs (*Nicht-Vitamin-K-orale-Antikoagulantien*), entwickelt.*

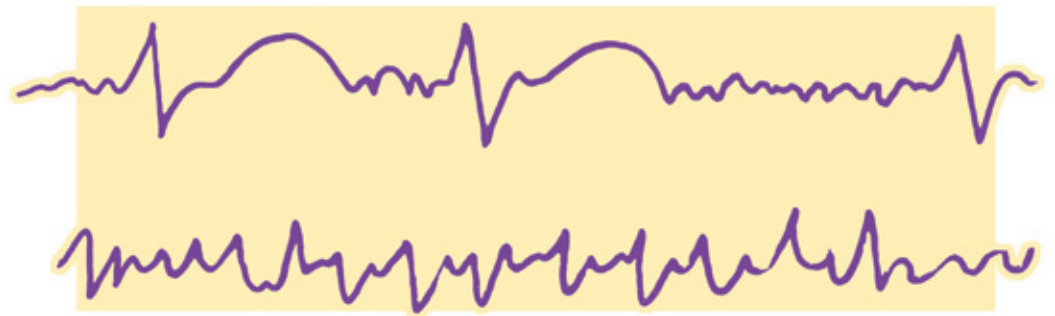
Welche Ziele verfolgte die Entwicklung der NOAKs?

Verschiedene Ziele wurden bei der Entwicklung der NOAKs während der vergangenen 25 Jahre verfolgt. Erstens sollten Wirkstoffe gefunden werden, die *nur einen einzigen* Gerinnungsfaktor hemmen, um die Blutungskomplikationen zu vermindern. Zweitens sollten sie eine kürzere Wirkdauer haben, damit Wirkungseintritt und Wirkungsende nach Absetzen rascher erfolgt (Halbwertszeit *Phenprocoumon* ca. 160 Stunden, NOAKs ca. 8-14 Stunden). Drittens galt es, Wirkstoffe zu finden, die weniger Wechselwirkungen mit Medikamenten und Nahrungsmitteln bewirken als Phenprocoumon und daher, viertens, keine regelmäßige Messung der Gerinnungshemmung erfordern.

* Diese Medikamente wurden auch als DOAKs (Direkte-orale-Antikoagulantien) bezeichnet.



Vorhofflimmern: kreisende Erregung in den Vorhöfen



Oberflächen-EKG (oben)
EKG aus dem rechten Vorhof (unten)

Was sollte erreicht werden?

- Dosis-Wirkungsbeziehung vorhersagbar
- Keine Gerinnungstests für die Dosisfestlegung erforderlich
- Einfaches Einnahmeschema für den Patienten
- Verringertes Blutungsrisiko (insbesondere weniger Gehirnblutungen)
- Weniger Wechselwirkungen mit Medikamenten, möglichst keine Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln
- Schneller Wirkungseintritt, schnelles Wirkungsende (bessere Steuerbarkeit)

Heute sind neben dem sogenannten *Thrombin-antagonisten* Dabigatran (Pradaxa) drei verschiedene *Faktor-Xa-Antagonisten*, Rivaroxaban (Xarelto), Apixaban (Eliquis) und Edoxaban (Lixiana) verfügbar. Allen ist gemeinsam, dass sie eine vergleichbare oder sogar bessere Wirksamkeit als Vitamin-K-Antagonisten bei der Verhinderung von Schlaganfällen haben und weniger Gehirnblutungen hervorrufen.

Der CHA₂DS₂-VASc Score

Risikofaktor	Punktzahl
Herzschwäche	1
Bluthochdruck	1
Diabetes	1
Schlaganfall/TIA/Embolien in der Vergangenheit	2
Gefäßkrankung	1
Alter über 75	2
Alter 65–74	1
Weibliches Geschlecht	1
Maximale Punktzahl	9

Tab. 1: Der CHA₂DS₂-VASc Score erfasst die Risikofaktoren für Schlaganfall bei Vorhofflimmern. Eine Gerinnungshemmung wird bei Männern empfohlen, wenn die Punktzahl 2 oder höher ist, bei Frauen, wenn die Punktzahl 3 oder höher ist.

Zunahme des natürlichen Blutungsrisikos und andere Nebenwirkungen

Verhinderung von Schlaganfällen und Embolien



Gleichgewicht bei der Abwägung einer Entscheidung zur dauerhaften Gerinnungshemmung: Die Erhöhung des normalen Blutungsrisikos muss mindestens aufgewogen werden durch die Zahl verhinderter Schlaganfälle oder Embolien in anderen Organen.

Blutungen als Komplikationen

Auch ohne Medikamenteneinwirkung können Blutungen auftreten, die häufig auf Gefäßanomalien oder – gerade im Bereich des Magen-Darm-Trakts – auf Schleimhautveränderungen, Entzündungen, Polypen oder Tumore zurückzuführen sind. Da durch gerinnungshemmende Medikamente die normale Blutgerinnung deutlich verzögert ist, kommt es bei Patienten, die Gerinnungshemmer einnehmen, zu vermehrten Blutungen z.B. bei Verletzungen. Auch dauert es länger, bis eine Blutstillung eintritt. Durch die Gerinnungshemmung kann die Bildung von Blutgerinnseln im Herzen, aber auch in den Beinvenen oder anderen Gefäßen, zwar nicht komplett verhindert, aber doch deutlich weniger wahrscheinlich gemacht werden. Daher ist das Ziel der Therapie, eine so starke Gerinnungshemmung zu bewirken, dass die Wahrscheinlichkeit für Gerinnselbildung stark vermindert ist (z. B. um 80%), gleichzeitig aber das Risiko für Blutungen nur gering erhöht wird.

Dabigatran als erstes NOAK

Die Untersuchungen zu Dabigatran (später im Handel als *Pradaxa*) als Medikament zur Verhinderung von Schlaganfällen wurden 2009 veröffentlicht. Da *Warfarin* (in Deutschland *Coumadin* genannt) der international am häufigsten verwendete Vitamin-K-Antagonist ist, sind alle internationalen wissenschaftlichen Untersuchungen mit Warfarin als Vergleichssubstanz durchgeführt worden.

Die RE-LY-Studie war die erste Untersuchung, die nachweisen konnte, dass eine effektivere und sicherere Vorbeugung des Schlaganfalls als mit Vitamin-K-Antagonisten möglich ist: In dieser Studie konnten insgesamt mehr als 18000 Patienten untersucht werden, die entweder mit Dabigatran 110 mg/2x täglich oder mit Dabigatran 150 mg/2x täglich oder mit dem Vitamin-K-Antagonisten Warfarin behandelt wurden. Dabei erlitten die Patienten mit der hohen Dabigatran-Dosis weniger Schlaganfälle und Embolien und nur halb so viele Gehirnblutungen. Die Zahl der Blutungskomplikationen war vergleichbar mit der der Warfarinpatienten. Zusätzlich war die Herz-Kreislauf-Sterblichkeit bedeutsam verringert.

Die niedrigere Dosis Dabigatran, 110 mg/2x täglich, konnte die Häufigkeit von Schlaganfällen und Embolien nicht reduzieren, senkte aber die Häufigkeit von Gehirnblutungen um etwa 70%, auch die Zahl der Blutungen insgesamt nahm deutlich ab.

Die höhere Dosis bietet also eine größere Wirksamkeit zur Verhinderung von Schlaganfällen, die niedrigere Dosis bietet eine deutlich höhere Sicherheit in Bezug auf Blutungen.

Die Faktor-Xa-Antagonisten

Nach der Veröffentlichung der Ergebnisse der RE-LY Studie im Jahr 2009 folgten die ROCKET-AF-Studie mit Rivaroxaban (2011), die ARISTOTLE-Studie mit Apixaban (2011) und die ENGAGE-AF-Studie mit Edoxaban (2013). Die Darstellung der einzelnen Studien würde den Rahmen dieses Artikels sprengen. Deswegen werden im Folgenden nur Informationen gegeben, die für die Auswahl eines Gerinnungshemmers bedeutsam sein könnten.

Gemeinsame Wirkungen der NOAKs

Viele Patienten wollen wissen, wie unterschiedlich die Wirkungen der vier NOAKs sind, um eine Entscheidung für eines dieser Medikamente besser treffen zu können.

Aber wenn man die Wirkungen der einzelnen NOAKs miteinander vergleichen will, tritt die Schwierigkeit auf, dass die in den Studien untersuchten Patientengruppen sehr unterschiedliche Risiken für Schlaganfälle hatten. So ist die Vergleichbarkeit der verschiedenen Medikamente durch die Ergebnisse der verschiedenen Studien nicht gewährleistet. Eine große wissenschaftliche Studie, in der verschiedene NOAKs miteinander verglichen werden, liegt leider nicht vor, sodass man nur indirekte Hinweise auf den idealen Gerinnungshemmer für den einzelnen Patienten mit seinen individuellen Begleiterkrankungen und zusätzlich eingenommenen Medikamenten hat.

Aber es liegt eine Übersicht über alle Studien (*Metaanalyse*) vor, die die vier NOAKs mit den Vitamin-K-Antagonisten vergleicht (CT Ruff et al., 2014). Ruff hat die Zulassungsstudien aller NOAKs mit insgesamt mehr als 71 000 Patienten analysiert. Er konnte eindrucksvoll nachweisen, dass das Risiko für Schlaganfälle und Embolien durch Einnahme von NOAKs im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten um 19% reduziert wurde, dass das Risiko für Gehirnblutungen um 51% verringert war und dass das Risiko schwerer Blutungen um 19% abnahm. Die Gesamtsterblichkeit der NOAK-behandelten Patienten war um 10% geringer als die der Patienten, die Vitamin-K-Antagonisten einnahmen.

Aufgrund der Ergebnisse der Zulassungsstudien und der statistischen Analyse durch Ruff empfehlen die *Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie* für die Vorbeugung von Schlaganfällen bei Vorhofflimmern als Therapie der ersten Wahl die NOAKs (Eliquis, Lixiana, Pradaxa, Xarelto).

Medikament	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Handelsname	Pradaxa	Xarelto	Eliquis	Lixiana
Wirkungsweise	Thrombin	Faktor Xa	Faktor Xa	Faktor Xa
Einnahmerhythmus	2 x/Tag	1 x/Tag	2 x/Tag	1 x/Tag
Dosis	2 x 150mg	1 x 20mg	2 x 5mg	1 x 60mg
Dosis bei Niereneinschränkung	2 x 110mg	1 x 15mg	2 x 2,5mg*	1 x 30mg
Nierenausscheidung	80%	30%	27%	50%
Halbwertszeit	12–14 Std.	5–9 Std.	8–15 Std.	9–11 Std.

*Wenn 2 der folgenden 3 Kriterien vorliegen: Alter höher als oder gleich 80 Jahre, Körpergewicht weniger als oder gleich 60kg, Serumkreatinin über oder gleich 1,5mg/dl

Tab. 2: Die NOAKs (Nicht Vitamin-K-ORale Antikoagulantien) im Einzelnen

NOAKs in der Praxis

Die Ergebnisse der Zulassungsstudien für die verschiedenen NOAKs wurden in großen Analysen von Versorgungs- und Versicherungsdaten bestätigt. Beim praktischen Einsatz zur Gerinnungshemmung in Deutschland ist derzeit Xarelto (Wirkstoff: Rivaroxaban) der Marktführer. Aber in letzter Zeit werden Eliquis (Wirkstoff: Apixaban) und Lixiana (Wirkstoff: Edoxaban) bei neuen Vorhofflimmerpatienten bevorzugt. Das erste zugelassene Medikament Pradaxa (Wirkstoff: Dabigatran) wird deutlich seltener eingesetzt. Von den Patienten in Deutschland, die aufgrund von neu festgestelltem Vorhofflimmern eine Gerinnungshemmung brauchen, erhalten mittlerweile über 80% einen der neuen Gerinnungshemmer (NOAK).

Welcher Gerinnungshemmer passt?

In den vergangenen Jahren haben Mediziner ausführlich über die NOAKs diskutiert. Im Wesentlichen bestand Einigkeit darüber, dass die Therapie mit NOAKs verglichen mit einer Therapie mit Marcumar/Falithrom vorteilhaft ist, weil sicherer, und in den meisten Fällen auch wirksamer. Ebenfalls geht man übereinstimmend davon aus, dass es unmöglich ist festzulegen, einer der neuen Gerinnungshemmer sei für alle Patienten das bessere oder einzig geeignete Medikament.

Daher gilt für die NOAKs wie für viele andere Medikamente auch, dass mehrere der neuen Gerinnungshemmer für den einzelnen Patienten geeignet sind. Es kommt vor allem auf die Erfahrungen des Arztes mit dem jeweiligen Medikament an. Da in der Zwischenzeit weit über 1000 Zeitschriftenartikel zu den NOAKs veröffentlicht wurden, kann kein Arzt alle Wirkungen und Studienergebnisse dieser Medikamente detailliert kennen. Daher sollte sich der Arzt auf vielleicht zwei NOAKs bei der Verschreibung konzentrieren, deren Wirkung, Nebenwirkungsprofil, Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten er gut kennt. Daneben ist auch wichtig, wie gut der einzelne Patient einen Gerinnungshemmer verträgt. Auch die Häufigkeit der Tabletteneinnahme (1x oder 2x täglich) und die Form des Medikaments als Kapsel (Pradaxa) oder kleine Tablette (Eliquis, Lixiana, Xarelto) ist für manche Patienten wichtig. Besonders über die Zahl der täglich einzunehmenden Tabletten wurde viel diskutiert. Zweimal tägliche Einnahme von Pradaxa oder Eliquis hat den Vorteil eines ausgeglicheneren Blutspiegels: Wenn eine Tablette vergessen wird, sinkt der Blutspiegel nicht so stark ab wie bei einmal täglicher Einnahme. Andererseits vermindert die einmal tägliche Einnahme von Xarelto oder Lixiana die Tablettenzahl. Das wird besonders bei Patienten, die viele Tabletten einnehmen müssen, positiv gesehen und verbessert vielleicht sogar ihre Treue zur Therapie.



VICHY

Das richtige Kinderhilfswort

WITTE MEER BOTANICALS
WITTE MEER BOTANICALS
WITTE MEER BOTANICALS
WITTE MEER BOTANICALS

WITTE MEER BOTANICALS
WITTE MEER BOTANICALS
WITTE MEER BOTANICALS
WITTE MEER BOTANICALS

WITTE MEER BOTANICALS
WITTE MEER BOTANICALS
WITTE MEER BOTANICALS
WITTE MEER BOTANICALS

ThermaCare

ThermaCare

ThermaCare

ThermaCare

ThermaCare

ThermaCare

ThermaCare

ThermaCare

ThermaCare

	Pradaxa (Dabigatran)	Eliquis (Apixaban)	Lixiana (Edoxaban)	Xarelto (Rivaroxaban)
Ausscheidung über die Niere	80 %	25 %	35 %	33 % (+ 33 % inaktiver Metabolit)
Dosierung bei Kreatinin- Clearance über 50 ml/Min.	2 x 150 mg	2 x 5 mg	1 x 60 mg	1 x 20 mg
Dosierung bei Kreatinin- Clearance 30–50 ml/Min.	2 x 110 mg	2 x 5 mg (2 x 2,5 mg)*	1 x 30 mg	1 x 15 mg
Dosierung bei Kreatinin- Clearance 15–29 ml/Min.	nicht erlaubt	2 x 2,5 mg	1 x 30 mg	1 x 15 mg
Dosierung bei Kreatinin- Clearance weniger als 15 ml/Min.	nicht erlaubt	nicht empfohlen	nicht empfohlen	nicht empfohlen

*Wenn 2 der folgenden 3 Kriterien vorliegen: Alter höher als oder gleich 80 Jahre, Körpergewicht weniger als oder gleich 60kg, Serumkreatinin über oder gleich 1,5 mg/dl

Tab. 3: Dosierung der NOAKs bei Vorhofflimmern und Niereninsuffizienz

Problematisch: zu niedrige Dosierung

Bei der Einnahme von NOAKs sollte auf die korrekte Dosierung geachtet werden, für die in den jeweiligen wissenschaftlichen Untersuchungen eine effektive Wirkung nachgewiesen wurde. Gerade in Deutschland scheint eine Tendenz zur absichtlichen *Unterdosierung* zu bestehen. Bei vielen Ärzten und Patienten steht der Wille, Blutungskomplikationen zu vermeiden, im Vordergrund. Eine bewusste Unterdosierung zur Vermeidung von Blutungsrisiken bringt die Gefahr von Schlaganfällen mit sich. Das eigentliche Therapieziel wird also aufgrund der Unterdosierung nicht erreicht. Dabei muss beachtet werden, dass Blutungen natürlich eine Komplikation der Therapie darstellen, diese Blutungen aber selten bleibende Schäden hinterlassen. Schlaganfälle hingegen gehen oftmals mit lebenslangen Behinderungen der Sprache oder Beweglichkeit einher.

Auf die Nierenfunktion achten

Als einziger der NOAKs wird Pradaxa *hauptsächlich*, zu etwa 80 %, über die Nieren ausgeschieden. Dadurch besteht bei eingeschränkter

Nierenfunktion die Gefahr, dass der Blutspiegel ansteigt und das Blutungsrisiko sich erhöht. Daher sollte bei Patienten über 80 Jahre, die aufgrund ihres Alters häufig eine eingeschränkte Nierenfunktion haben, und bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion *grundsätzlich* die niedrigere Dosis (110 mg/2x täglich) verschrieben werden. Bei Patienten mit stärker eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance gleich oder kleiner 30 ml/Min.) und bei Dialysepatienten sollte Pradaxa nicht eingesetzt werden.

Im Gegensatz dazu werden vor allem Eliquis und Xarelto nur zu einem wesentlich geringeren Anteil über die Nieren ausgeschieden, sodass diese bei alten Patienten und eingeschränkter Nierenfunktion zu bevorzugen sind. Für Dialysepatienten ist keiner der neuen Gerinnungshemmer offiziell zugelassen, aber es werden zurzeit wissenschaftliche Untersuchungen vor allem mit Eliquis durchgeführt. Das ist besonders wichtig, weil gerade Dialysepatienten sehr häufig Vorhofflimmern haben und dies mit einem stark erhöhten Schlaganfallrisiko einhergeht.

Wirkstoff	Standarddosis	Reduzierte Dosis	Kriterien für die Dosisreduktion (Auswahl)
Dabigatran (Pradaxa)	2 x 150 mg/dl oder 2 x 110 mg/dl	2 x 110 mg/dl	Bei gleichzeitiger Einnahme von Verapamil, Alter über 80 Jahre, Kreatinin-Clearance weniger als 50 ml/Min. Möglicherweise bei erhöhtem Blutungsrisiko, Alter über 75 Jahre, Magen-Darm-Erkrankungen.
Rivaroxaban (Xarelto)	1 x 20 mg/dl	1 x 15 mg/dl	Kreatinin-Clearance weniger als 50ml/Min.
Apixaban (Eliquis)	2 x 5 mg/dl	2 x 2,5 mg/dl	Kreatinin-Clearance weniger als 30 ml/Min. Alternativ wenn 2 von 3 erfüllt: Alter über oder gleich 80 Jahre, Körpergewicht weniger als oder gleich 60 kg oder Serumkreatinin mehr als oder gleich 1,5 mg/dl
Edoxaban (Lixiana)	1 x 60 mg/dl	1 x 30 mg/dl	Kreatinin-Clearance weniger als oder gleich 50 ml/Min. oder Körpergewicht weniger als oder gleich 60 kg oder Behandlung mit (P-gp)-Inhibitoren

Tab. 4: Kriterien für die Dosisreduktion der NOAKs (Auswahl)

Kontrollen

Da alle NOAKs zum Teil über die Nieren ausgeschieden werden, sollte die Nierenfunktion in regelmäßigen Abständen überprüft werden. Bei normaler Nierenfunktion genügt die jährliche Kontrolle. Bei verringerter Nierenfunktion sollte die Nierenfunktion alle 6 bzw. 3 Monate kontrolliert werden.

Bei Patienten, bei denen in der Vorgeschichte Blutungen in Folge von Magen-Darm-Erkrankungen (z.B. Magenschleimhautentzündungen, Magengeschwüre) aufgetreten sind, sollte Hämoglobin regelmäßig untersucht werden, um verdeckten Blutungen rechtzeitig auf die Spur zu kommen.

In der Zwischenzeit wurde auch wissenschaftlich untersucht, wie die NOAKs in besonderen Situationen eingesetzt werden sollen: z.B. nach einer Stentbehandlung (s. S. 126), in Zusammenhang mit einer Elektroschocktherapie des Vorhofflimmerns, *Kardioversion* (s.S. 78ff.), oder einer Therapieunterbrechung bei Eingriffen und Operationen, die möglicherweise zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen (s. S. 52ff.).

Zusammenfassung

Die NOAKs stellen einen echten Fortschritt dar. Deshalb werden sie bei Vorhofflimmern zur Vorbeugung von Schlaganfällen immer häufiger eingesetzt. Durch intensive Forschung konnten neben den Zulassungsstudien mit über 71 000 Patienten viele Detailfragen geklärt werden, sodass die NOAKs derzeit die am besten untersuchten Medikamente sind. Da die verschiedenen NOAKs in ihrem Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil geringfügig unterschiedlich sind, kann der Arzt ein Präparat auswählen, das auf seinen Patienten am besten zugeschnitten ist. Neben Alter und Nierenfunktion des Patienten müssen auch Begleiterkrankungen und zusätzlich eingenommene Medikamente berücksichtigt werden.

Wissenschaftliche Literatur hierzu kann bei der Herzstiftung angefordert werden.