

Basismassnahmen und spezifische Massnahmen

Management von Blutungen unter DOAC

Sabrina Jegerlehner, Jacques Donzé

Universitätsklinik für Allgemeine Innere Medizin, Inselspital, Bern

Blutungen unter DOAC sind im Allgemeinen zwar selten, gewinnen aber aufgrund des immer häufigeren Einsatzes dieser Medikamentenklasse zunehmend an Bedeutung. Dieser Artikel gibt einen Überblick über die vier zurzeit erhältlichen DOAC und das Management bei Blutungskomplikationen.

Einleitung

Die neuen, zwischenzeitlich als direkte orale Antikoagulantien (NOAC/DOAC) bezeichneten Wirkstoffe zur oralen Antikoagulation werden zunehmend verwendet [1–3]. Die Einteilung erfolgt in zwei Klassen: Die «-xabane» (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) hemmen den aktivierten Faktor X (Xa), Dabigatran ist ein Thrombin-Antagonist (Faktor IIa = Thrombin) (Tab. 1) [1–3]. Zugelassen sind die DOAC bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern (AF), zur Therapie und Sekundärprävention bei venösen Thromboembolien (VTE) sowie limitiert (Rivaroxaban, Apixaban) zur Thromboseprophylaxe in der Orthopädie [4]. Zu den Vorteilen der DOAC gegenüber Vitamin-K-Antagonisten (VKA) gehört eine rasch einsetzende gerinnungshemmende Wirkung, eine fixe Dosierung ohne routinemässige hämostaseologische Laborkontrollen und eine mindestens non-inferiore Wirkung bei insgesamt weniger Hämorrhagien [1–3]. Nachteile sind unter anderem der eingeschränkte Einsatz bei Kontraindikationen, das

heisst bei mechanischen Herzklappen, in der Schwangerschaft sowie bei schwerer Nieren- und Leberinsuffizienz. Limitierend, vor allem bei akuten Blutungen und vor Notfall-Operationen, ist das Fehlen eines spezifischen Antidots, wobei hier zwischenzeitlich bereits Änderungen erfolgt sind und noch erfolgen werden. Ziel dieses Artikels ist es daher, eine Übersicht über Blutungen generell und unter DOAC im Speziellen zu geben.

Blutungsrisiko unter DOAC

Die DOAC werden in unterschiedlichem Ausmass renal eliminiert, so dass eine Niereninsuffizienz zu Akkumulation und erhöhtem Blutungsrisiko führt. Dies ist für Dabigatran (ca. 80% renale Elimination) relevanter als für «-xabane» (ca. 50% renale Elimination). Ein weiterer Risikofaktor für Blutungen sind Interaktionen bei Komedikation mit Substraten, Induktoren und Hemmern von metabolisierenden Enzymen (p-Glykoprotein pGP, für «-xabane» zusätzlich Cytochrome

Tabelle 1: Übersicht der verschiedenen DOAC [1, 2, 4].

| | Xarelto® (Rivaroxaban) FXa | Eliquis® (Apixaban) FXa | Lixiana® (Edoxaban) FXa | Pradaxa® (Dabigatran) FIIa, Prodrug |
|----------------------------------|---|--|--|---|
| Dosierung Vorhofflimmern | 1x20 mg 1x15 mg, falls CCL 30–49 ml/min | 2x5 mg/d 2x2,5 mg, falls ≥2 Kriterien: Alter >80j, Gewicht ≤60 kg, Krea ≥133 µmol/l | 1x60 mg/d 1x30 mg/d bei – Gewicht <60 kg – CCL 15–50 ml/min | 2x150 mg/d 2x110 mg/d, falls – >80j – CCL 30–50 ml/min |
| Dosierung venöse Thromboembolien | 2x15 mg/d für 3 Wochen, dann 1x20 mg/d | 2x10 mg/d für 1 Woche, dann 2x5 mg/d für 6 Monate, dann 2x2,5 mg | | |
| Dosierung TVT-Prophylaxe | 1x10 mg/d solange CCL ≥30 ml/min | 2x2,5 mg solange CCL ≥30 ml/ min | keine Zulassung | |

Kontraindikationen: Mechanische Herzklappen, Schwangerschaft, Leber-/Niereninsuffizienz, Komedikation mit starken Hemmern/Induktoren von CYP, p-GP, Kombination mit dualer Thrombozytenantiaggregation etc.

Abkürzungen: Krea = Kreatinin; CCL = Kreatinin-Clearance; TVT = tiefe Venenthrombose.

Tabelle 2: Studienlage Blutungsrisiko [6–9, 12, 13].

| | Vorhofflimmern (AF) | | venöse Thromboembolie (VTE) |
|-------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|
| schwere Blutungen | 1,4–3,6% / Jahr | RR 0,72 (0,62–0,85) | 1% / Jahr RR 0,6 (0,41–0,88) |
| – intrakraniell | 0,1–0,5% / Jahr | RR 0,43 (0,37–0,50) | RR 0,36 (0,15–0,87) |
| – letal | | RR 0,53 (0,43–0,64) | |
| gastrointestinal | | RR 0,94 (0,75–1,9)* | |

* Ausnahme: Personen >65-jährig unter 2x150 mg Dabigatran, vermehrt gastrointestinale Blutungen.
Abkürzungen: RR = relative Risikoreduktion (95%-Vertrauensintervall CI, confidence interval)

CYP). Beispiele hierfür sind Clarithromycin, -azole, Verapamil, Diltiazem, Amiodaron, Johanniskraut, Carbamazepin, Phenytoin und Rifampicin. Ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Blutungen ergibt sich bei koexistenten Störungen der Hämostase, seien diese hereditär oder (häufiger) erworben, auch medikamentös durch Kombination mit Thrombozytenaggregationshemmern, nicht-steroidalen Entzündungshemmern (NSAID) oder Steroiden. Subgruppenanalysen der grossen Vorhofflimmern-Studien ergaben bei zusätzlicher *low dose* Aspirin®-Therapie ein ca. zweifaches Blutungsrisiko im Vergleich zu einer alleinigen DOAC-Therapie [6–8]. Bei einer Kombinationstherapie DOAC und Aspirin®/NSAID ist daher eine regelmässige Nutzen/Risiko-Abwägung zwingend. Für eine Triple-Therapie (duale Thrombozytenantiaggregation und Antikoagulation) sind die DOAC nicht zugelassen, diese erfolgt bei gegebener Indikation mit Aspirin®, Clopidogrel und VKA – und möglichst kurz [23].

Um das Blutungsrisiko unter DOAC genauer zu analysieren, muss einerseits die Indikation und andererseits die Situation unterschieden werden. Unter Studienbedingungen werden Hochrisikopatienten oft ausgeschlossen, so dass deren Resultate nicht 1:1 auf den klinischen Alltag übertragbar sind. Zusammengefasst haben die DOAC bezüglich Blutungsrisiko und Outcome bei Blutung ein äquivalentes bis besseres Sicherheitsprofil als VKA [5]. Relevant ist insbesondere die konsistent gezeigte Reduktion an intrakraniellen und letalen Blutungen, so dass das leicht erhöhte gastrointestinale und uterine Blutungsrisiko in Kauf genommen wird. Eine detailliertere Übersicht über die Studienlage gibt Tabelle 2.

Zur Minimierung von Blutungskomplikationen sollten Indikation, Dosierung und Dosismodifikation sowie Kontraindikationen regelmässig überprüft werden.

Blutungen unter DOAC

Beim Auftreten einer Blutung muss der Schweregrad abgeschätzt werden, zum Beispiel anhand der ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*)-Definition (Abb. 1).

Dies entscheidet auch über die Priorität der diagnostischen und therapeutischen Schritte. Gerinnungsparameter werden durch DOAC-Einnahme nicht proportional verändert (Tab. 3), eignen sich jedoch nicht zur Kontrolle der Antikoagulation [14]. Mittlerweile können im Labor speziell für die jeweilige Substanz kalibrierte anti-FXa- resp. IIa-Aktivitäten bestimmt werden, was eine bessere Einschätzung der Wirkung und daher auch des Blutungsrisikos ermöglicht.

Grundsätzlich haben die DOAC eine relativ kurze Halbwertszeit. Die Wirkung klingt ähnlich rasch ab wie unter niedermolekularem Heparin (LMWH), entspricht in etwa der Zeit bis zur INR-Normalisierung nach Gabe von Vitamin K (Konaktion®) [4] und nach fünf Halbwertszeiten ist die Antikoagulation aufgehoben. Eine (vorübergehende) Pause der Medikamenteneinnahme genügt daher bei leichten, nicht jedoch bei schweren Blutungen. Aufgrund potenzieller Lebensgefahr, Kom-

| | |
|---|--|
| <p>Leichte Blutung Definition: keine der Kriterien für moderate/schwere/lebensbedrohliche Blutung erfüllt Massnahmen: – Stopp Einnahme und Reevaluation der Medikamente</p> | <p>Moderat-schwere Blutung Definition: Hb-Abfall >20 g/l, Transfusion mind. 2 EC, Lokalisation: Auge, retroperitoneal, intraspinal Massnahmen: Basis – Mechanische Kompression, chirurgische/interventionelle Intervention – Hämodynamisches Monitoring/Unterstützung (Kristalloide, Vasoaktiva) – Körpertemperatur optimieren (>35 Grad Celsius) – Transfusionen (Ziel: Hb >80 g/l, Tc >75 G/l), FFP (nicht zur Revertierung!) – Calcium i.v. (Ziel: Ca²⁺ ≥1,1–1,3 mmol/l, Calciumchlorid oder Calcium-Gluconat 1–2 Ampullen [10%, à 10 ml]) Evaluation – Aktivkohle (<2–6 Stunden) – Bei Dabigatran: Idarucizumab 2x 2,5 g i.v., ggf. Dialyse</p> |
| <p>Lebensbedrohliche Blutung Definition: Hb-Abfall >50 g/l, Transfusion mind. 4 EC, Lokalisation: intrazerebral, Operation nötig Massnahmen: Prokoagulantien: – Tranexamsäure (Cyklokapron®) 1–1,5 g alle 8–12 Stunden p.o., 10–20 mg/kg i.v. Bolus, dann 10 mg/kg alle 6–8 Stunden i.v. – Desmopressin (Minirin®, Octostim®): 0,3 µg/kg i.v. oder s.c. (maximal 2 Gaben wegen Tachyphylaxie) – Bei DIC: Fibrinogen (Ziel: Spiegel >2 g/l) Faktorkonzentrate: Auswahl gemäss Hämatologie – Prothromplex® (PPSB = Fil, VII, IX, X): 50 IE/kg i.v. – Feiba® (aPCC = Fil, IX, X): 25 IE/kg i.v., bis 80 IE/kg i.v. – NovoSeven® (rFVIIa): 20–120 µg/kg Antidote: – Bei Dabigatran: Idarucizumab 2x 2,5 g i.v.</p> | |

Abbildung 1: Algorithmus Vorgehen bei Blutungen [1, 15, 16].

Tabelle 3: Veränderungen der Gerinnungsparameter unter DOAC und VKA [4, 14].

| Gerinnungstests | «-xabane» | Dabigatran | VKA |
|-------------------|-----------|------------|-----|
| PT, INR | + | (+) | + |
| aPTT | (+) | + | + |
| TZ | - | ++ | - |
| Fibrinogen | - | + | - |
| anti-Xa-Aktivität | ++ | - | - |

Abkürzungen: PT = prothrombin time, Thromboplastinzeit; INR = international normalized ratio; (a)PTT: = (activated) partial thromboplastin time, (aktivierte) partielle Thromboplastinzeit; TZ = Thrombinzeit

plexität vor allem beim Einsatz von Prokoagulantien und zunehmend neuen Erkenntnissen lohnt es sich, frühzeitig Kontakt mit einem Hämatologen aufzunehmen.

Blutungsmanagement

Beim Management von Blutungen unterscheidet man zwischen Basismassnahmen und spezifischen Massnahmen, die in Abhängigkeit von Lokalisation und Schweregrad der Blutung initiiert und kombiniert werden müssen (Abb. 1) [15, 16]. Die Basismassnahmen haben zum Ziel, die Blutung zu stoppen, den Blutverlust zu ersetzen [17] und die Hämodynamik aufrecht zu erhalten. Zu den spezifischen Massnahmen gehört die Gabe von Prokoagulantien wie Tranexamsäure (Cyklokapron®), Desmopressin (Minirin®, Octostim®) und Fibrinogen, letzteres insbesondere bei Hypofibrinogenämie im Rahmen einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC). Die Faktorkonzentrate wie Prothromplex® (PPSB = FII, VII, IX, X), Feiba® (aPCC = FII, IX, X) und NovoSeven® (rFVIIa) sollten je nach klinischer Situation und hämatologischer Indikation gewählt und verabreicht werden [4, 15–17]. Daten über die Wirksamkeit bei Blutungen unter DOAC sind für die erwähnten Substanzen bisher ungenügend [18, 19]. Spezifische An-

tidote sind teils bereits zugelassen und in Anwendung (Idarucizumab, neutralisierender Antikörper gegen Dabigatran) [20], in fortgeschrittener Entwicklung (Andexanet alfa, inaktives FX-Molekül, «-xaban»-Antagonist) [21] oder in Phase I-Studien (Ciraparantag, universelles Antidot) [22]. Die beschleunigten Zulassungsverfahren (FDA, EMA, Swissmedic) für Idarucizumab (Praxbind®) basieren auf Interimsergebnissen der RE-VERSE AD Studie [20]. In dieser Studie erhielten 90 Patienten unter Dabigatran, die innert acht Stunden eine Operation benötigten, im Abstand von 15 Minuten je 2,5 mg Idarucizumab intravenös. Die Gerinnungshemmung (Laborparameter) wurde innerhalb von Minuten vollständig und anhaltend während zwölf Stunden aufgehoben, und bei 92% (33/36 Patienten) wurde die Hämostase auch vom operierenden Chirurgen als «normal» eingestuft. Schwere Nebenwirkungen sind bisher nicht beschrieben, lokale Infusionsreaktionen sind häufig. Zudem ist bei Dabigatran auch eine Hämodialyse effektiv, dies im Gegensatz zu den «-xabanen» mit hoher Proteinbindung.

Die drei wichtigsten Punkte, die man sich merken sollte

- Blutungen unter DOAC sind im Vergleich zu VKA generell zwar seltener, gewinnen aber aufgrund des zunehmenden Einsatzes auch bei komorbiden Patienten an Relevanz.
- Das Management von akuten Blutungen umfasst sowohl Basismassnahmen wie auch spezifische Massnahmen (z.B. Prokoagulantien-Gabe) zur Optimierung der Hämostase.
- DOAC-Antidote sind in Entwicklung und für Dabigatran in Form von Idarucizumab (Praxbind®) bereits zugelassen und in Anwendung.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.primary-hospital-care.ch

Korrespondenz:
Dr. med. Sabrina Jegerlehner
Universitätsklinik für
Allgemeine Innere Medizin
Inselspital, Bern
CH-3010 Bern
[sabrina.jegerlehner\[at\]
insel.ch](mailto:sabrina.jegerlehner[at]insel.ch)