

Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA)

Praktische Hinweise für den Alltag

Wirkmechanismus oraler Antikoagulanzen

Tabelle 1

Wirkstoffgruppe	Ansatzpunkte in Gerinnungskaskade	Wirkmechanismus
VKA	Faktoren II, VII, IX und X	Hemmung der Vitamin-K-Epoxidreduktase → Konzentration F. II, VII, IX, X ↓
DOAK*	Faktor Xa oder IIa	Direkte Hemmung des aktiven Zentrums der F. Xa oder IIa

* Direkte Orale Antikoagulanzen

Indikationen und Kontraindikationen

Zulassungsstatus von VKA und DOAK

Tabelle 2

ausgewählte Indikationen		VKA	DOAK
Vorhofflimmern	nicht-valvulär	ja	ja
	valvulär	ja	nein
Venenthrombose	tiefe Beinvenenthrombose	ja	ja
	oberflächliche Beinvenenthrombose (Thrombophlebitis)*	ja	nein
	Armvenenthrombose*	ja	nein
	Sinusvenenthrombose*	ja	nein
	viszerale Thrombose (z. B. Pfortader- oder Milzvenenthrombose)*	ja	nein
Lungenembolie	ja	ja	
mechanischer Herzklappenersatz	ja	nein	

* keine formale Zulassung, aber langjährige klinische Erfahrung in dieser Indikation

VKA	DOAK
<ul style="list-style-type: none"> – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff – manifeste Blutungsneigung – gesteigertes Blutungsrisiko* – Schwangerschaft – Stillzeit (nur für Phenprocoumon) – manifeste Niereninsuffizienz 	<ul style="list-style-type: none"> – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff – manifeste Blutungsneigung – gesteigertes Blutungsrisiko* – Schwangerschaft und Stillzeit – schwere Niereninsuffizienz (präparateabhängig, ggf. Dosisreduktion erforderlich)

* Die Antikoagulation erfordert stets eine Abwägung des Benefits durch Reduktion des thrombotischen bzw. thromboembolischen Risikos gegen das therapieinduzierte Blutungsrisiko.

Indikation	üblicher INR-Zielbereich*
Vorhofflimmern	2,0-3,0
tiefe Venenthrombose/Lungenembolie	2,0-3,0
mechanischer Herzklappenersatz	2,0-3,5**

* Die Einstellungsqualität wird durch ein INR-Selbstmanagement („patient-self management“) i.d.R. deutlich verbessert.

** abhängig vom Risikoprofil des Patienten und der Thrombogenität der eingesetzten Klappe

Die Messfrequenz liegt bei stabil eingestellten Patienten unter VKA bei ca. 1x/Monat und zusätzlich bei Bedarf, bei Patienten mit Selbstmanagement bei ca. 1x/Woche.

Einstellung auf eine orale Antikoagulation mit VKA

Vor Beginn der Einstellung sollten „Quickwert“/INR bestimmt werden, da ein/eine vor Einstellung verminderter Quickwert/erhöhte INR das Vorgehen bei der Einstellung modifizieren kann (dann ggf. langsamere Aufsättigung).

Empfohlenes Schema zur Aufsättigung der VKA Phenprocoumon und Warfarin
 (gilt für Neueinstellung und Wiedereinstellung nach längerer Pause)

Tabelle 5

Antikoagulans	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
Phenprocoumon (Marcumar [®] , Falithrom [®]) (HWZ: 160 h)	9 mg	6 mg	6 mg	3 mg	Messung INR und individuelle Dosis- anpassung
Warfarin (Coumadin [®]) (HWZ: 40 h)	9 mg	6 mg	3 mg	Messung INR und individuelle Dosis- anpassung	

CAVE: Bei Vorliegen eines sehr seltenen schweren Protein-C-Mangels muss aufgrund des Risikos einer Kuminnekrose eine langsamere Aufsättigung vorgenommen werden!

Interaktionen/Nebenwirkungen

Unmittelbare Einflüsse auf den antikoagulatorischen Effekt der VKA werden durch die Bestimmung des INR-Wertes detektiert. Bei Änderungen der Begleitmedikation sind ggf. vorübergehend häufigere INR-Kontrollen anzuraten.

Überblick über Interaktionen und Nebenwirkungen von VKA

Tabelle 6

Interaktion/Nebenwirkung	
pharmakokinetische Interaktion	<ul style="list-style-type: none"> – Komedikation mit Arzneimitteln mit Wirkungsabschwächung oder Wirkungsverstärkung, v. a. über Hemmung oder Induktion von Cytochrom P450 (CYP3A4 und CYP2C9) – Erhöhung der VKA-Spiegel durch Verdrängung von VKA aus der Plasmaeiweißbindung, z. B. nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) – stark schwankende Vitamin K-Zufuhr über die Nahrung
pharmakokinetische Interaktion	<ul style="list-style-type: none"> – Arzneimittel mit Verstärkung der Gerinnungshemmung, z. B. NSAR oder Thrombozytenfunktionshemmer (THF)

Interaktion/Nebenwirkung

Nebenwirkungen

- Blutungsereignisse, einschließlich lebensbedrohlicher Blutungen des Zentralnervensystems (ZNS) und des Gastrointestinaltrakts
- Hautnekrosen/Hautinfarkte in der initialen Einstellungsphase, insbesondere bei Patienten mit Protein-C-Mangel
- Cholesterin-Mikroembolien („Purple Toes Syndrome“)
- Anstieg der Leberwerte, in sehr seltenen Fällen relevante Leberschädigung durch arzneimittelinduzierte Hepatitis

Umstellung von DOAK auf VKA

Tabelle 7

Tag 1	Tag 2	ab Tag 3
DOAK + VKA*	DOAK + VKA*	VKA* + INR-Kontrolle**, wenn im therapeutischen Bereich (siehe Tab. 4) → Absetzen DOAK

* Die Dosierung des VKA bei Umstellung entspricht dem Schema bei Ersteinstellung (siehe Tab. 5).

** Der INR-Wert kann vom DOAK beeinflusst sein (falsch-hoch). Es ist daher auf einen ausreichend langen Abstand zwischen letzter DOAK-Einnahme und INR-Messung zu achten (ideal: direkt vor der geplanten nächsten DOAK-Einnahme).

Geplante Interventionen/ operative Eingriffe bei Antikoagulation mit VKA

Das Vorgehen bzgl. der Antikoagulation mit VKA bei Interventionen/operativen Eingriffen ist abhängig vom Thrombose- bzw. Thromboembolierisiko des Patienten einerseits und perioperativem Blutungsrisiko andererseits. Bei chirurgischen Eingriffen mit niedrigem Blutungsrisiko, wie vielen zahnärztlichen Eingriffen einschließlich unkomplizierter Extraktionen und bei Kataraktoperationen, ist eine Unterbrechung der Antikoagulation mit VKA nicht erforderlich. Ein „Bridging“ sollte insbesondere bei Patienten mit hohem Thrombose-/Thromboembolierisiko erwogen werden.

Thrombose- bzw. Thromboembolierisiko	periinterventionelles/perioperatives Blutungsrisiko		
	gering	intermediär	hoch
gering	Fortführung der Antikoagulation	Unterbrechung der Antikoagulation	
intermediär		Unterbrechung der Antikoagulation, Durchführung eines „Bridgings“ erwägen	Unterbrechung der Antikoagulation, Durchführung eines „Bridgings“ erwägen, ggf. reduzierte Dosierung des NMH.
hoch		Unterbrechung der Antikoagulation und Durchführung eines „Bridgings“	Unterbrechung der Antikoagulation und Durchführung eines „Bridgings“, ggf. reduzierte Dosierung des NMH.

„Bridging“ von VKA mit niedermolekularem Heparin (NMH)

Bei der Umstellung von VKA auf kürzer wirksame parenterale Antikoagulanzen, insbesondere (niedermolekulare) Heparine (NMH), sind interindividuell unterschiedliche Halbwertszeiten zu beachten. Deshalb sollte bei geplanter Umstellung, z. B. bei invasiven Maßnahmen, der VKA mindestens 10 Tage vor dem Eingriff bzw. der Intervention pausiert werden.

Medikament	d-10	d-9	d-8 bis d-2	d-1	d	d+1	d+2	d+3 ff.
Phenprocoumon	Pause VKA	Pause VKA	INR-Kontrolle; wenn individueller Zielbereich unterschritten* → Start NMH	NMH**	- - -	NMH, Aufsättigung VKA***	NMH, Aufsättigung VKA	INR-Kontrolle; bei INR > 2,0 Absetzen NMH
Warfarin	Pause VKA	INR-Kontrolle; wenn individueller Zielbereich unterschritten* → Start NMH	- - -					

* spätestens bei einem INR-Wert ≤ 1,8

** Je nach Präparat morgens oder abends vor Eingriff letzte Gabe. Unbedingt INR-Kontrolle vor Eingriff, um ggf. unzureichende Hämostase zu erkennen. Der Eingriff kann i.d.R. bei einem INR-Wert ≤ 1,4 durchgeführt werden.

*** Der Zeitpunkt der Wiederaufnahme von NMH und VKA ist abhängig von Art und Umfang des Eingriffs und muss im Einzelfall festgelegt werden. Sobald der therapeutische Bereich des VKA erreicht ist, kann Heparin gestoppt werden.

Ungeplante Interventionen und operative Eingriffe, Notfälle und Überdosierungen

Die antikoagulatorische Wirkung von VKA kann verzögert durch Vitamin K₁-Gabe (innerhalb Stunden) oder unverzüglich durch Prothrombinkomplexpräparate (PPSB) abgeschwächt bzw. aufgehoben werden.

INR-Wert	keine/leichte Blutung	schwere Blutung oder akut erforderlicher Eingriff
im Zielbereich (i.d.R. 2,0-3,0 oder 2,5-3,5)	keine Konsequenzen	Pausieren der Antikoagulation
leicht erhöht (< 5,0)	Auslassen einer Tagesdosis	Gabe von PPSB* in Kombination mit Vitamin K ₁ **
5-10	Pausieren der Antikoagulation, Gabe von Vitamin K ₁ ** zeitnahe INR-Kontrolle	zeitnahe INR-Kontrolle
> 10	Pausieren der Antikoagulation Gabe von PPSB* in Kombination mit Vitamin K ₁ ** engmaschige INR-Kontrollen, stationäre Überwachung erwägen ggf. erneute Applikation von PPSB* und Vitamin K ₁ **	ggf. erneute Applikation von PPSB* und Vitamin K ₁ ** auf Basis INR-Kontrolle

* 1IE/kg Körpergewicht = Anhebung Quickwert um 1-2 %-Punkte (bei unbekanntem Quickwert: 20-30 IE/kg Körpergewicht)

** Vitamin K₁: 1-2 mg (leichte Überdosierung) oder 5-10 mg (schwere Überdosierung, Blutung, erforderlicher Eingriff) per os oder i.v. (CAVE: ölige Lösung, Verabreichung als langsame Kurzinfusion).

Verfasser

Priv.-Doz. Dr. med. habil. Christoph Sucker
Gerinnungszentrum Berlin Dr. Sucker
Tauentzienstraße 7 b/c
10789 Berlin

Dr. med. Ute Scholz
Zentrum für Blutgerinnungsstörungen
MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann und Kollegen
Strümpellstraße 40
04289 Leipzig

Literatur bei den Autoren