

## Die Bedeutung neuer (oralen) Antikoagulantien für die Reisemedizin

Drei Patientengruppen sind primär zu unterscheiden: 1) Patienten unter permanenter Antikoagulation, z.B. Träger mechanischer Herzklappen, Pat. mit Vorhofflimmern oder hochgradiger Thrombophilie und Z.n. venösen Thromboembolien (VTE). 2) Patienten, die befristet mit Gerinnungshemmern behandelt werden, z.B. bei Z .n. erster VTE oder Träger biologischer Herzklappen. 3) Patienten, für die die Umstände der Reise eine derartige Erhöhung des VTE-Risikos bedeuten, dass eine prophylaktische Antikoagulation für die Dauer der reiseassoziierten Risikoerhöhung erwogen werden kann. Für die beiden erstgenannten Gruppen werden meist noch langwirksame Vitamin K-Antagonisten (VKA) eingesetzt. Für bestimmte Indikationen nimmt der Einsatz der neuen oder direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) in den letzten Jahren zu (cave: DOAK nicht bei Herzklappen!). Zur Prophylaxe der Reisetromboembolie (RTE) werden primär niedermolekulare Heparine (NMH) oder Fondaparinux empfohlen, jedoch zeichnet sich der zunehmende Einsatz der DOAK ab. Aufgrund der demographischen Entwicklung dürfte die Zahl antikoagulierter (reisender) Patienten zukünftig steigen. Neben der Beurteilung der Reisefähigkeit sollte im Rahmen der reisemedizinischen Beratung auf besondere reisebedingte Risiken antikoagulierter Patienten hingewiesen werden (Kasten 1). Aufgrund reiseassoziiertes Einflüsse auf die orale Antikoagulation (OAK) mit VKA sind vermehrte INR-Kontrollen sinnvoll. Patienten, die ein Gerinnungsselbstmanagement (GSM) durchführen, sind hierbei im Vorteil. Diesen Patienten steht prinzipiell die Welt offen. Patienten ohne GSM, aber mit stabiler Einstellung gelten zwar als flugreisetauglich, sollten aber primär Regionen mit guter medizinischer Versorgung bereisen. Bei instabiler Einstellung besteht keine Flugreisetauglichkeit; Reisen in ferne Regionen sollten nicht unternommen werden. Bei unvermeidlichen Reisen in kritische Regionen kann ggf. eine Umstellung auf NMH, Fondaparinux oder DOAK diskutiert werden.

### **Kasten 1**

#### **Generell:**

Potentiell erhöhtes Risiko der Übertragung HIV/HBV/HCV durch Bluttransfusionen/med. Kontakte  
Einfluss von Infektions-/Tropenkrankheiten auf Blutgerinnung (z.B. Thrombozytopenie bei Denguefieber bzw. Malaria oder Erhöhung von Gerinnungsfaktorenaktivitäten in Akute-Phase-Reaktion)  
Hormonelle Einflüsse  
Klimatische/Höhenbedingte Einflüsse (z.T. widersprüchlich)  
Erhöhte Blutungsgefahr bei Verletzungen  
Stärkere Blutungsneigung in warmen Regionen (Vasodilatation)  
Vorsicht mit „fremden/unbekannten Medikamenten (z.B. Thrombozytenfunktionshemmung)  
Einfluss Zeitverschiebung (bes. DOAK oder VKA mit kürzerer Halbwertszeit)

#### **Spezifisch VKA:**

Andere Ernährung (unbekannter Vitamin K-Gehalt) bzw. vermehrter Alkoholgenuß  
GI-Infekte mit Durchfall/Erbrechen (Aufnahme VKA bzw. Vitamin K)  
Medikamenteninteraktionen (z.B. Antibiotika, Antimalariamittel, Melatonin)

Wichtige pharmakologische Eigenschaften der DOAK und reisemedizinische relevante Unterschiede zu VKA sind in den Tabellen 1 und 2 aufgeführt. Insgesamt erscheint Reisen unter DOAK gegenüber Reisen unter VKA einfacher. **Eine reiseassoziierte Umstellung von VKA auf DOAK muss jedoch wohl überlegt sein und ist eine individuelle Entscheidung.** Die Indikationen und entsprechende Dosierung sind ggf. unbedingt zu beachten.

**Tabelle 1:**

| Eigenschaften/<br>Kontraindikation | Apixaban/<br>Eliquis®                                       | Rivaroxaban/<br>Xarelto®                                  | Dabigatran etexilat/<br>Pradaxa®                                   |
|------------------------------------|---|---|--|
| <b>Wirkmechanismus</b>             | Direkte Xa-Hemmung  | Direkte Xa-Hemmung  | Direkte IIa-Hemmung  |
| <b>Mittlere HWZ</b>                | ~12 h (8-15)  | 7–11 h (5-9)  | 12–14 (17) h   |
| <b>Wirkmaximum</b>                 | 3-4 h   | 2–4 h   | 0,5–2 h  |
| <b>Renale Elimination*</b>         | ~27%  | ~33 %   | 85%  |
| <b>Kontraindikation KC</b>         | KC < 15 ml/min<br>(15-29 ml/min DR<br>30-50 ml/min ggf. DR) | KC < 15 ml/min<br>(15-29 ml/min DR/MV<br>30-50 ml/min DR) | KC < 30 ml/min<br>(30-50 ml/min DR bei<br>erhöhtem Blutungsrisiko) |

DR = Dosisreduktion; MV = mit Vorsicht; KC = Kreatininclearance; \* in aktiver Form

**Tabelle 2:**

| Eigenschaften   | VKA               | DOAK                  | Reise-bedingte Aspekte  | VKA                           | DOAK                               |
|---|-------------------|-----------------------|---|-------------------------------|------------------------------------|
| <b>HWZ</b>  | Lang<br>(4-7 T.)* | Kurz<br>(5-17 h)      | <b>Zeitverschiebung</b>   | Kaum Einfluss                 | Berücksichtigen                    |
|   |                   |                       | <b>Impfungen vor Reisen</b>   | i.m.-Impfstoffe<br>“nur“ s.c. | i.m.-Impfungen<br>nach Pause       |
| <b>Einfluss Ernährung</b>                             | Sehr stark        | Gar<br>nicht/weniger  | <b>Ernährungsumstellung<br/>Durchfall/Erbrechen</b>                   | INR-<br>Veränderungen         | Keine/Geringe<br>Auswirkungen      |
| <b>Arzneimittel-<br/>interaktionen</b>                | Stark             | Niedrig<br>bis mittel | <b>Antibiotika,<br/>Malariamittel</b>                                 | INR-Kontrolle                 | Klin. Relevanz<br>niedrig!         |
| <b>Regelmäßige<br/>Laborkontrollen</b>                | Notwendig         | Nicht<br>Notwendig    | <b>Laborkontrolle<br/>während Reise</b>                               | Zu planen                     | Nicht<br>notwendig                 |
| <b>Wirkungsverstärkung<br/>bei Niereninsuffizienz</b> | Niedrig           | Mittel<br>bis hoch    | <b>Verschlechterung<br/>Nierenfunktion<br/>(Exsikkose, Infektion)</b> | Wenig<br>Einfluss             | Mittlerer –<br>starker<br>Einfluss |
| <b>„Spezifisches“<br/>Antidot</b>                     | Verfügbar         | Nicht<br>verfügbar!   | <b>Erfahrung mit Anidots<br/>in Reiseländern</b>                      | Langjährig                    | Gering                             |

\*Ausnahme Acencoumarol mit HWZ von ca. 9 h

Weiterhin fehlen evidenzbasierte Leitlinien zur Prophylaxe der RTE, einer besonderen Form der Sitzthrombose. Insgesamt besteht ein schwacher Zusammenhang zwischen langen (Flug-)Reisen und dem Auftreten einer VTE. In erster Linie sind Patienten mit zusätzlichen thrombophilen Risiken betroffen. Zudem steigt das RTE-Risiko mit zunehmender Reisedauer an, wogegen Reisen in sitzender Position < 6 h als unproblematisch gilt. Generell ist sowohl auf ärztliche Empfehlung als auch auf Eigeninitiative der Patienten eher ein Trend zur „Überprophylaxe“ zu erkennen. Hierbei wird oft ASS eingenommen, das aber keinen ausreichenden Schutz vor einer RTE bietet. Nach internat. Konsensusempfehlungen sind für Menschen mit niedrigem Thromboserisiko Allgemeinmaßnahmen ausreichend (z.B. Fußwippen, bequeme Kleidung, ausreichende Flüssigkeitszufuhr). Patienten mit mittelgradigem Risiko mit mindestens zwei thrombophilen Risiken (z.B. Schwangerschaft, Alter > 60 J., bekannte Thrombophilie, ausgeprägte Varizen/chronische venöse Insuffizienz, Pille/Hormonersatztherapie, Adipositas, Körpergröße > 190 cm bzw. < 160 cm oder positive Familienanamnese für VTE) sollten knielange Kompressionsstrümpfe tragen. Im Einzelfall (z.B. Kombination vieler Risiken und/oder Reise > 12 h) kann zusätzlich NMH oder Fondaparinux in hoher prophylaktischer Dosierung verabreicht werden. Letzteres sollte aber primär Patienten mit hohem Thromboserisiko (z.B. mit Z.n. VTE, manifester maligner oder sonstiger schwerer Erkrankung, Immobilisation einer Extremität im Gipsverband vorbehalten oder bei kürzlich zurückliegender großer Operation) vorbehalten bleiben. In Deutschen, US-amerikanischen oder Britischen Leitlinien wird der Einsatz von Antikoagulantien gar nicht oder sehr zurückhaltend empfohlen. Mit der Verfügbarkeit der im Gegensatz zu NMH/Fondaparinux „einfach zu applizierenden“ DOAK (zudem keine Mitnahme von Spritzen/Kanülen) scheint sich in der Praxis eine Tendenz zu einer verstärkten und recht „unkritischen“ medikamentösen RTE-Prophylaxe abzuzeichnen. Zu beachten ist, dass die Anwendung der DOAK zur RTE-Prophylaxe ein „off-label-use“ darstellt. Dies gilt zwar auch für NMH/Fondaparinux, jedoch haben diese im Vergleich zu DOAK gegenwärtig ein breiteres Indikationsfeld, insbesondere auch zur Thromboseprophylaxe bei internistischen Patienten. Zudem ist die Erfahrung im Einsatz mit diesen Antikoagulantien deutlich größer. Letztendlich bleibt es dem verordnenden Arzt im überlassen (cave: Konsens/Aufklärung Patient), welches Antikoagulans zur RTE-Prophylaxe gewählt wird. In o.g. Leitlinien wird nur von „Antikoagulation“ allgemein gesprochen. In den Konsensusempfehlungen von 2008 werden zwar konkret NMH/Fondaparinux genannt, jedoch angeführt, dass DOAK zukünftig in Betracht gezogen werden könnten. Sollten DOAK zur RTE-Prophylaxe eingesetzt werden, ist die Einnahme ca. 1-2 h vor Abreise bzw. Beginn der langen Sitzperiode zu empfehlen; die Dosierung sollte sich **maximal** an den Vorgaben zur Thromboseprophylaxe bei elektivem Hüft- oder Kniegelenkersatz orientieren (z.B. pro 24 h Xarelto 1x10 mg, Pradaxa 1x220 mg oder Eliquis 2x2,5 mg).

#### Literaturempfehlungen zur Vertiefung:

Ringwald et al. Bay. Internist 2008;28:90-5 und 140-6; J Travel Med 2009;16:276-83; Med. Welt 2012;63:125-30; Travel Med Infect Dis 2014;12:7-19; Travel Med Infect Dis 2014 online; Kursbuch Reisemedizin, Thieme, Hrsg. T. Jelinek, 1. Auflage, Kapitel 9 und 43