

FORTBILDUNG

Überzeugende Studienlage, einfache Handhabung

Vor- und Nachteile der neuen Antikoagulantien

Mit Einführung der neuen Antikoagulantien findet in der Thromboembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern und bei der Behandlung venöser Thromboembolien ein Paradigmawechsel statt. In Europa und in der Schweiz sind der direkte Thrombinhemmer Dabigatran (Pradaxa®) und der Faktor Xa Inhibitor Rivaroxaban (Xarelto®) bereits zugelassen, innerhalb des nächsten Jahrs ist darüber hinaus mit der Zulassung von Apixaban (Eliquis®) zu rechnen. Gegenüber den Vitamin K Antagonisten (VKA) unterscheiden sich diese neuen oralen Antikoagulantien (NOACs) in ihrem Wirkmechanismus fundamental.

Par l'introduction des nouveaux anticoagulants dans la prophylaxie de la thrombose dans la fibrillation auriculaire et dans le traitement de la thrombose veineuse, un changement de paradigme a lieu. En Europe et en Suisse, l'inhibiteur directe de la thrombine dabigatran (Pradaxa®), et l'inhibiteur du facteur Xa rivaroxaban (Xarelto®) ont déjà été approuvés. Dans la prochaine année l'approbation de l'apixaban (Eliquis®) est également à attendre. En comparaison avec les antagonistes de la vitamine K (AVK), ces nouveaux anticoagulants oraux (NOACs) diffèrent fondamentalement dans leur mécanisme d'action.

Während die VKA die de novo Synthese der inaktiven Gerinnungsfaktoren II (Thrombin), VII, IX und X hemmen, greifen die NOACs über die selektiv Blockade eines aktivierten Gerinnungsfaktors an (Abb. 1). Darüber hinaus besitzen letztere Substanzen gegenüber den VKA zahlreiche Vorteile in der täglichen Anwendung, insbesondere die fehlende Notwendigkeit eines



PD Dr. med. Jan Steffel
Zürich

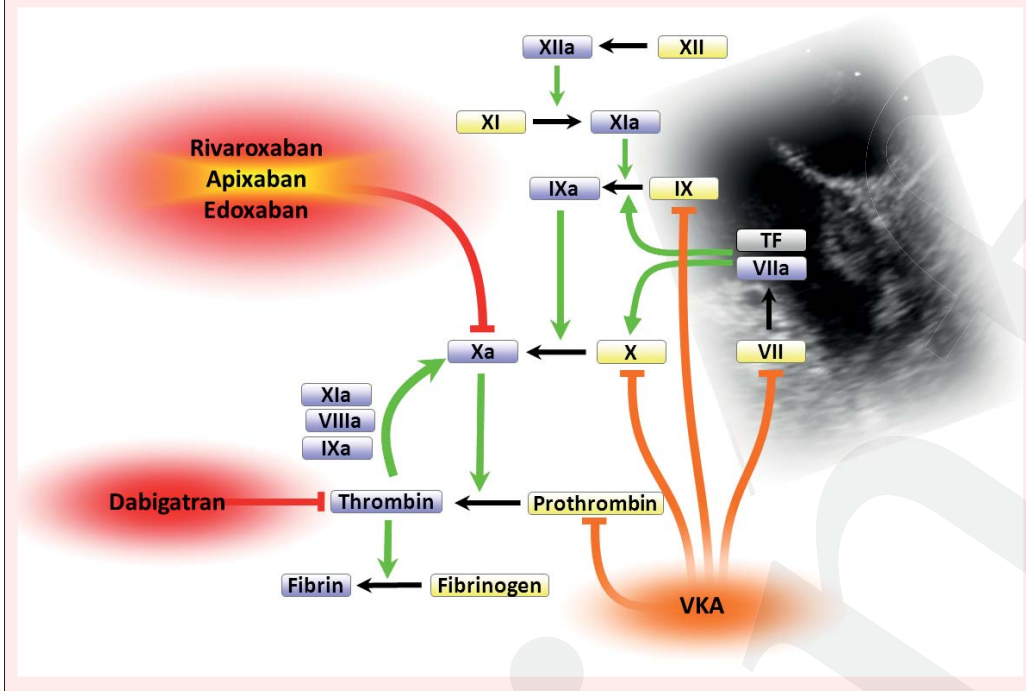
regelmässigen Monitorings, ein deutlich geringeres Potential für Nahrungsmittel- und Medikamenteninteraktionen, sowie die fixe Dosierung ohne Dosisanpassungen. Die grossen Zulassungsstudien beim Vorhofflimmern (Re-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, AVERROES) haben gezeigt, dass die NOACs (de facto) den VKA bzgl. Thromboembolieprophylaxe überlegen sind; darüber hinaus waren schwere und/oder intrakranielle Blutungen unter dieser neuen Form der Gerinnungshemmung deutlich seltener, als unter VKA [1–6]. Entsprechend stellen die neuen Antikoagulantien nach den neuen europäischen Guidelines die bevorzugte Form der Blutverdünnung beim Vorhofflimmern dar [7].

Für einen korrekten und sicheren Einsatz sind jedoch einige wichtige Aspekte zu beachten, welche in der vorliegenden kurzen Übersichtsarbeit zusammengefasst werden (aufbauend auf und ergänzend zu früheren Arbeiten [1–3]. Für eine umfassende Abhandlung zum Thema siehe [3].

Wegfall der Quick/INR Kontrollen

Vom praktischen Standpunkt her stellt der Wegfall der Quick/INR Kontrollen einen der Hauptvorteile der NOACs dar, welche jedoch vor allem von Seiten der behandelnden Ärzte eine gewisse Gewöhnung erfordern wird. Die Ungewissheit einer „adäquaten“ Antikoagulation ohne Möglichkeit eines regelmässigen Monitorings ist ein

ABB. 1 Gerinnungskaskade und Ansatzpunkte der neuen Antikoagulantien



Modifiziert nach Steffel und Braunwald, Eur Heart J. 2011

hibitor Assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, Frankreich) [8]. Für die direkten Faktor Xa Hemmer kann die Quantifizierung der antikoagulatorischen Wirkung mittels chromogener anti-Faktor Xa Assays durchgeführt werden [9–11], wofür prinzipiell mehrere solcher Assays kommerziell verfügbar sind. Obgleich diese Assays zweifelsohne eine grosse Hilfe in den beschriebenen Notfallsituationen darstellen, wird es noch einige Zeit dauern, bis die selbe Erfahrung wie mit den seit Jahrzehnten verwendeten Quick/INR Werten bei Patienten unter Vitamin K Antagonisten besteht.

Blutung unter den neuen Antikoagulantien

Im Fall einer Blutung werden die NOACs aufgrund der relativ kurzen Halbwertszeit rasch aus

Therapieprinzip, das es bisher bei der oralen Antikoagulation nicht gab – jedoch im Rahmen der Blutverdünnung bei der KHK, nach akutem Myokardinfarkt oder Stentimplantation bereits seit Jahrzehnten praktiziert wird. Thrombozytenaggregationshemmer (Aspirin, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor u.a.) welche insbesondere in Kombination (duale Plättchenhemmung) ebenfalls hochpotente Gerinnungshemmer darstellen, werden ebenfalls – basierend auf grossen Outcome Studien – ohne „Monitoring“ und in fixer Dosierung eingesetzt. Entsprechend wurde die Effektivität und Sicherheit eben dieses Therapieprinzips für die NOACs beim Vorhofflimmern an mehreren 10 000 Patienten in den genannten Zulassungsstudien demonstriert.

Der Compliance kommt hierbei, ähnlich wie bei den Thrombozytenaggregationshemmern, eine entscheidende Bedeutung zu; im Unterschied zur OAK mit Vitamin K Antagonisten kann eine mangelnde Compliance mit den neuen Substanzen nicht mehr mittels INR Messungen nachgewiesen werden. Andererseits ist eine schlechte Medikamentencompliance auch unter VKA (mit „Nachweis“ eines schwankenden INRs) mit einem deutlich schlechteren Outcome verbunden, so dass die Wichtigkeit einer regelmässigen Medikamenteneinnahme unabhängig von der Behandlungsform einen entscheidenden Aspekt darstellt.

Eine Quantifizierung des Antikoagulationseffektes beispielsweise in Notfallsituationen oder vor Operationen, ist auch mit den neuen Antikoagulantien möglich, allerdings nicht mittels Quick/INR. Im Gegenteil kann letzterer in diesen Situationen sogar kontraproduktiv sein, da er den Status der Blutgerinnung des Patienten nicht korrekt abbildet und somit zu Fehlinterpretationen führt. Für Dabigatran kann mittels der aPTT eine qualitative Analyse („Besteht ein antikoagulatorischer Effekt?“) durchgeführt werden. Für eine quantitative Bestimmung ist die Thrombinzeit geeignet, bzw. der seit kurzem verfügbare spezifische Haemoclot® Thrombin In-

dem System eliminiert, und so die Blutgerinnung deutlich schneller wieder normalisiert, als unter VKA (insbesondere vgl. mit Phenprocoumon (Marcoumar®) mit seiner langem Halbwertszeit). Zum momentanen Zeitpunkt ist für keines der NOACs ein spezifisches Antidot verfügbar, diese werden jedoch gegenwärtig entwickelt (van Ryn et al., American College of Cardiology Meeting 2011; Lu et al., European Society of Cardiology Meeting 2011).

Auf der anderen Seite stellt die Gabe von Vitamin K bei Blutung unter VKA in Notfallsituationen auch allerhöchstens eine begleitende Therapie dar, da die Zeit bis zum Wirkeintritt deutlich zu lang ist, um eine rasche Hämostase herzustellen. Bei schwerer oder lebensbedrohlicher Blutung muss somit bis zur Verfügbarkeit spezifischer Antidote für die NOACs ähnlich wie für VKA auf „unspezifische“ und allgemeine Massnahmen zurückgegriffen werden. Hierbei kann mittels Gabe von Aktivkohle die Resorption weiterer Mengen des Präparats innerhalb von <2 Stunden nach Einnahme potentiell verlangsamt oder verhindert werden. Im Fall von Dabigatran kann aufgrund der vorwiegend renalen Elimination darüber eine Hämodialyse zur raschen Ausscheidung beitragen. Als ultima ratio steht die Gabe von Prokoagulantien (Gerinnungsfaktoren, ggf. Gefrierplasma (FFP) und rekombinanter Faktor VIIa) zur Verfügung, was jedoch bisher nicht in kontrollierten Studien untersucht worden ist. Letztere sollten dabei effektiv nur im Fall von schweren Blutungen eingesetzt werden (sowohl bei VKA, als auch bei NOACs), da neben den Risiken der Transfusion ein prokoagulatorischer Zustand mit entsprechend erhöhtem Risiko für thromboembolische Ereignisse induziert wird.

Spezielle Patientenpopulationen

Aus praktischer Sicht stellt sich zwangsläufig die Frage, welches Präparat für welchen Patienten am besten geeignet ist. Grundsätzlich geben die neuen europäischen Guidelines aufgrund der über-

zeugenden Datenlage den NOACs gegenüber VKA den Vorzug, wann immer dies möglich ist (Grade IIa/Level of Evidence A) [7]. Die Unterscheidung innerhalb der NOACs ist hingegen deutlich schwerer, nicht zuletzt, da keine Studien mit direktem Vergleich der Substanzen vorliegen (und in absehbarer Zeit wohl auch kaum durchgeführt werden). Entsprechende Empfehlungen haben daher letztlich immer einen gewissen extrapolativen Charakter. Darüber hinaus wird es weiterhin Patienten geben, die unter VKA bleiben bzw. therapiert werden sollten und für keines der NOACs in Frage kommen.

Patienten mit Niereninsuffizienz stellen eine Hochrisikopopulation mit einem erhöhten Risiko sowohl für thromboembolische Ereignisse als auch für Blutungen dar, unabhängig von ihrer Behandlung [12]. Alle NOACs werden ab einer Clearance von 30 ml/Min nicht mehr empfohlen. Allerdings ist auch die Behandlung von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz mit VKA nicht unproblematisch, da der Nettobenefit bei zunehmendem Grad der Niereninsuffizienz ebenfalls abnimmt. Bei Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz (30–50 ml/min) ist sowohl Rivaroxaban (1x 15 mg/d), als auch Dabigatran (2x 11 mg/d) in reduzierter Dosis untersucht und zugelassen. Letzteres allerdings, welches zu 80% renal eliminiert wird, kann bei diesen Patienten speziell im Fall einer unvorhergesehenen Verschlechterung der Nierenfunktion leicht akkumulieren und sollte hier nur mit grosser Vorsicht eingesetzt werden. Bei Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz traten unter der Behandlung mit Apixaban schwere Blutungen sogar seltener auf, als unter VKA, so dass diese Substanz nach ihrer Zulassung (whs. Mitte / Ende 2013) eine besonders gute Alternative darstellen dürfte [13, 14].

Für Patienten mit hohem Schlaganfallsrisiko (hoher CHA2DS2-VASc Score) liegen die besten Daten für Rivaroxaban vor, da in der ROCKET-AF der grösste Anteil dieser Patienten eingeschlossen wurde. Andererseits waren auch mit Dabigatran 150 mg und Apixaban die Hauptresultate konsistent über alle CHADS2 Strata. Speziell Dabigatran 150 mg (2x/d) erscheint grundsätzlich besonders effizient in der Schlaganfallsprophylaxe, so dass dies besonders für Patienten ohne erhöhtes Blutungsrisiko eine gute Wahl darstellt. Bei älteren Patienten, welche per se ein erhöhtes Risiko bzgl. thromboembolischer Ereignisse besitzen, ist die Unterversorgung bzgl. oraler Antikoagulation bei Vorhofflimmern mit am ausgepräg-

testen [15,16], so dass diese von den NOACs aufgrund des besseren Risiko-Nutzen Verhältnisses profitieren dürften. Sowohl unter Rivaroxaban, als auch unter Apixaban zeigte sich in den grossen Studien ein konsistent positiver Effekt auch bei älteren Patienten (welche jedoch zahlenmässig relativ zur Situation im täglichen Leben unterrepräsentiert waren). Unter Dabigatran, insbesondere in der hohen Dosierung, wurde hingegen eine deutliche Zunahme schwerer Blutungen bei ≥ 75 jährigen Patienten festgestellt, so dass in dieser Population (speziell beim Vorliegen weiterer blutungs-begünstigender Faktoren) Dabigatran nur mit Vorsicht eingesetzt werden sollte.

Patienten <75 Jahre mit erhöhtem Blutungsrisiko könnten hingegen von Dabigatran 110mg profitieren, da hier eine deutlich reduzierte Rate schwerer Blutungen (bei gleicher Effektivität bzgl. Schlaganfallprävention wie VKA) beobachtet wurde. Auch unter Apixaban wurde ein niedriges Blutungsrisiko beobachtet bei darüber hinaus besserer Effektivität bzgl. Schlaganfallprävention gegenüber VKA.

PD Dr. med. Jan Steffel

Oberarzt Abteilung für Rhythmologie
Klinik für Kardiologie, Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100, 8091 Zürich
j.steffel@gmx.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Den neuen oralen Antikoagulantien (NOACs) wird aufgrund der überzeugenden Studienlage entsprechend den neuen Guidelines der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie der Vorzug gegenüber Vitamin K Antagonisten bei Patienten mit Vorhofflimmern gegeben
- ◆ Neben der Studienlage stellen die einfache Handhabung, der Wegfall des regelmässigen Monitorings, sowie die weniger häufig auftretenden Wechselwirkungen weitere wichtige Vorteile der NOACs dar
- ◆ Während eine Vielzahl Patienten von den NOACs profitieren wird, birgt eine unselektive und undifferenzierte Verwendung dieser Substanzen inhärente Gefahren
- ◆ Neben dem individuellen Risikoprofil der Patienten sind einige spezifische Eigenschaften dieser Substanzen von Bedeutung, um die optimale Therapie für den einzelnen Patienten zu bestimmen

Messages à retenir

- ◆ En raison des études convaincantes les nouveaux anticoagulants oraux (NOACs) sont préférés aux antivitamines K selon les guidelines de la European Society of Cardiology pour les patients atteints de fibrillation auriculaire
- ◆ En plus des données d'études, la facilité d'utilisation, l'absence d'un suivi régulier, ainsi que les interactions moins fréquentes fournissent d'autres avantages importants des NOACs
- ◆ Alors que de nombreux patients bénéficieront des NOACs, une utilisation non sélective et non différenciée de ces substances peut être dangereux
- ◆ En plus du profil de risque individuel des patients, certaines propriétés spécifiques de ces substances sont importantes afin de déterminer le traitement optimal pour chaque patient

Literatur:

1. Steffel J, Braunwald E. Novel oral anticoagulants: Focus on stroke prevention and treatment of venous thrombo-embolism. *Eur Heart J.* 2011;32:1968–1976
2. Steffel J. Neue Antikoagulanzen: Prävention und Behandlung thromboembolischer Ereignisse. *Leading Opinions Kardiologie + Gefäßmedizin.* 2011;2:14–19
3. Steffel J, Brunckhorst C. Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern. Bremen: UniMed; 2012.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139–1151
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883–891
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Gerasimov M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981–992
7. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P, Guidelines ESCCfP, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Document R, Vardas P, Al-Attar N, Alfieri O, Angelini A, Blomstrom-Lundqvist C, Colonna P, De Sutter J, Ernst S, Goette A, Gorenek B, Hatala R, Heidbuchel H, Hjalda M, Kristensen SD, Kolh P, Le Heuzey JY, Mavrakis H, Mont L, Filardi PP, Ponikowski P, Prendergast B, Rutten FH, Schotten U, Van Gelder IC, Verheugt FW. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation * developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace.* 2012
8. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, Clemens A. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost.* 2010;103:1116–1127
9. Asmis LM, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, Korte W, Mendez A, Reber G, Seifert B, Stricker H, Tsakiris DA, Wuillemin WA. Rivaroxaban: Quantification by anti-fxa assay and influence on coagulation tests a study in 9 Swiss laboratories. *Thromb Res.* 2011;129:492–498
10. Lindhoff-Last E, Samama MM, Ortel TL, Weitz JI, Spiro TE. Assays for measuring rivaroxaban: Their suitability and limitations. *Therapeutic drug monitoring.* 2010;32:673–679
11. Frost C, Yu Z, Moore K, Nepal S, Barrett Y, Mosqueda-Garcia R, Shenker A. Apixaban, an oral direct factor xa inhibitor: Multiple-dose safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in healthy subjects. *J Thromb Haemost.* 2007;5:P-M-664
12. Marinigh R, Lane DA, Lip GY. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: Implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1339–1348
13. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, Keltai M, Lanan F, Lopes RD, Lopez-Sendon J, Granger CB, Wallentin L. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: Insights from the aristotle trial. *Eur Heart J.* 2012
14. Steffel J, Hindricks G. Apixaban in renal insufficiency: Successful navigation between the scylla and charybdis. *Eur Heart J.* 2012
15. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the birmingham atrial fibrillation treatment of the aged study, bafta): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370:493–503
16. Steffel J, Luscher TF. [anticoagulation in the elderly—a thin line between benefit and risk]. *MMW Fortschr Med.* 2009;151:33–36