

Direkte orale Antikoagulantien – Apixaban

Herausforderungen bei der oralen Antikoagulation

Während der letzten 60 Jahre war die Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten trotz vielfacher Schwierigkeiten der Standard der Therapie zur Prävention des Schlaganfalls und zur Senkung des Embolierisikos. Die neuen direkten oralen Antikoagulantien haben eine neue Ära in der Schlaganfallprophylaxe eingeleitet. Der Umgang mit den direkten Antikoagulantien, ihre Wirkung und Sicherheit insbesondere am Beispiel von Apixaban (Eliquis®) wurde in einem Satellitensymposium am Jahreskongress der SGAIM präsentiert.



Prof. Dr. B. Meier

Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) haben ein 5-fach erhöhtes Risiko für Schlaganfall, und es wird geschätzt, dass 15% bis 20% aller Schlaganfälle einem VHF zuzurechnen sind. Zudem sind Tod und Invalidität bei Schlag-

anfall im Zusammenhang mit VHF besonders häufig. Schlaganfall infolge VHF ist eine wesentliche und wachsende Gesundheitsbelastung. Man könnte beim VHF doch einfach abladieren und sich die Mühe mit der Antikoagulation ersparen, bemerkte Prof. Dr. med. Bernhard Meier, Bern, in seiner Einleitung als Chairman des Symposiums. Doch auch nach gelungener Ablation werde, bei der Mehrheit der Patienten sogar dauerhaft, mit einer zusätzlichen Antikoagulation therapiert, wie der Referent erklärte. Die Anti-Thrombozyten-Therapie bietet eine geschätzte relative Risikoreduktion von Schlaganfall um 22% im Vergleich zur Kontrolle. Clopidogrel zusätzlich zu Acetylsalicylsäure erlaubt eine Risikoreduktion um 28% gegenüber alleiniger Acetylsalicylsäure-Gabe, eine weitere relative Risikoreduktion geht aber auf Kosten einer mit Warfarin vergleichbaren Blutung (Abbildung 1). Zusammengefasst hat Warfarin in der allgemeinen Praxis vor allem eine wesentliche Einschränkung: Seine Verwendung ist häufig suboptimal,

da insbesondere der geforderte INR-Wert im Bereich zwischen 2 und 3 oft trotz regelmäßiger Kontrollen nicht eingehalten wird.

Die neuen direkten Antikoagulantien (NOAKs) benötigen keine regelmässige Überwachung durch Laborkontrollen und sie sind mindestens ebenso wirksam wie die Vitamin K Antagonisten (VKA). Die NOAKs senken hauptsächlich die hämorrhagischen Schlaganfälle. Sie sind aber auch im Hinblick auf das Blutungsrisiko sicherer als Warfarin. Apixaban erwies sich bei Patienten mit VHF in der Studie ARISTOTLE (2) gegenüber Warfarin als überlegen in der Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie. Zusätzlich zur überlegenen Wirksamkeit reduzierte Apixaban als einziges NOAK die schweren Blutungen versus Warfarin signifikant und reduzierte die Gesamt mortalität. Eine amerikanische Real World Datenanalyse zeigte sogar eine 50% Reduktion der Blutungen mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin (3).

Selbst im Falle von Blutungen waren die Outcomes der Patienten unter Apixaban z. B. bezüglich Hospitalisierung oder Mortalität blander als bei Patienten unter Warfarin (4). Obschon die NOAKs keine Laborkontrollen mehr voraussetzen zeigte sich, dass die Non Compliance mit Warfarin grösser war (5). Zum Schluss präsentierte der Referent die verschiedenen Möglichkeiten der Antikoagulation und ihrer Kombinationen.

Patientenperspektive in der Schlaganfall-Prävention

VHF kommt häufiger bei Sportlern vor und natürlich mit zunehmendem Alter, (Abb.2) (6), stellte Prof. Dr. med. Georg Noll, Zürich, fest. Er stellt den Fall eines 72 Jahre alten Ingenieurs, eines ehemaligen Olympia-Ruders mit tachykardem VHF vor. Der Mann hat eine Herzinsuffizienz im NYHA Stadium III, seine EF beträgt 25%, er hat normale Koronarien. Die Therapie besteht aus einem ACE-Hemmer, einem Betablocker und einem Diuretikum, sowie Spironolacton.



Prof. Dr. G. Noll

Die Risikostratifizierung mit dem CHA₂DS₂-Vasc-Score ergibt für den Patienten 3 Punkte, was einem deutlich erhöhten Risiko entspricht. Er muss deshalb oral antikoaguliert werden. Soll ein VKA, Acetylsalicylsäure oder ein NOAK gegeben werden?

Die Guidelines empfehlen primär NOAKs. Der Referent erinnert an die Studie AVERROES (7), die zeigte, dass Apixaban besser als Acetylsalicylsäure und die Antikoagulation besser als die Plättchenhemmung ist. Apixaban senkt das Risiko für hämorrhagischen Schlaganfall signifikant. Einige NOAKs gehen mit mehr gastrointestinalen Blutungen einher als Warfarin. Dies ist bei Apixaban nicht der Fall (2). Die Wirkung von Apixaban zeigte sich auch bei der Subgruppe der Patienten mit Herzinsuffizienz (8).

Antikoagulation bei >80-Jährigen

Eine Subanalyse der ARISTOTLE Studie untersuchte 2436 (13%) der Patienten, die 80 Jahre alt oder älter waren. Das Risiko für Schlaganfall oder systemische Embolie war gegenüber Warfarin bei <80-Jährigen unter Apixaban um 21%, bei ≥80-Jährigen um 19% reduziert. Schwere Blutungen waren bei <80-Jährigen um 30%, bei ≥80-Jährigen um 34% gegenüber Warfarin reduziert (9). Apixaban zeigte auch bei ≥75-Jährigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine signifikante Reduktion von Schlaganfall oder systemischer Embolie versus Warfarin und dies unabhängig von der Nierenfunktion. Das Glei-

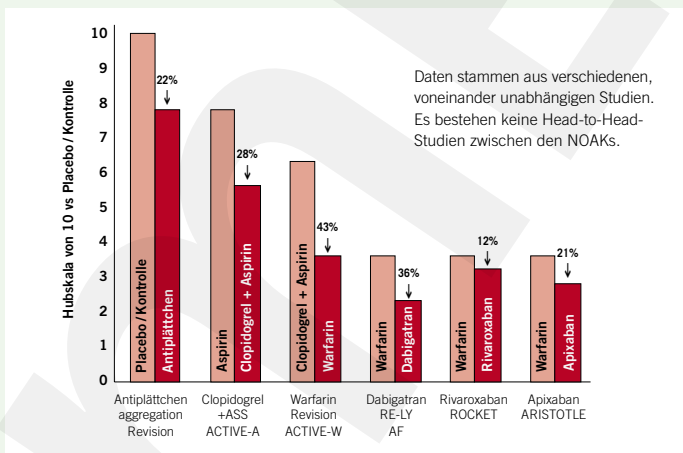


Abb. 1: Schlaganfallrisiko mit laufenden und neuen Behandlungsoptionen, adaptiert nach Granger et al. (1)

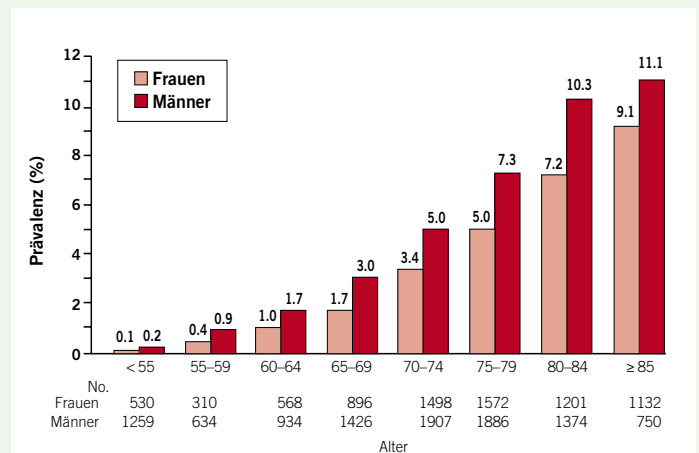


Abb. 2: Prävalenz von diagnostiziertem Vorhofflimmern stratifiziert nach Alter und Geschlecht (6)

	Schlaganfall/ systemische Embolie	Schwere Blutung	Intrakranielle Blutung	Mortalität
Apixaban (2)	überlegen	überlegen	überlegen	überlegen
Edoxaban 60mg (14)	nicht unterlegen	überlegen	überlegen	nicht unterlegen
Rivaroxaban (15)	nicht unterlegen	nicht unterlegen	überlegen	nicht unterlegen
Dabigatran 110mg (16)	nicht unterlegen	überlegen	überlegen	nicht unterlegen
Dabigatran 150mg (16)	überlegen	nicht unterlegen	überlegen	nicht unterlegen

Daten stammen aus verschiedenen, voneinander unabhängigen Studien. Es bestehen keine Head-to-Head-Studien zwischen den NOAKs.

Tab. 1: NOAKs verglichen mit Warfarin bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern

che gilt für schwere Blutungen. Auch in diesem Fall war Apixaban bei ≥ 75 -Jährigen der Warfarin-Behandlung überlegen. Bei einem weiteren Fallbeispiel war zusätzlich eine Knieoperation geplant. Apixaban muss in derartigen Fällen 48h vor der Intervention gestoppt werden (24h bei kleinen Interventionen) (10). Schwere Blutungen mit Todesfolge innerhalb von 30 Tagen bei Patienten mit VHF und oraler Antikoagulation waren unter Apixaban um 50% gegenüber Warfarin reduziert (HR = 0.50, 95% KI 0.33-0.74) (4).

Verbesserung der Patientenpflege bei venöser Thromboembolie: Fallvorstellungen

Die VTE ist weltweit eine der führenden Ursachen für Tod, in Europa sterben deshalb jährlich mehr als 500000 Personen. Die Inzidenz beträgt 0.75–2.69/1000/Jahr, (11) so

Prof. Dr. med. Daniel Staub, Basel. Der Referent stellt den Fall eines 80-jährigen Mannes vor, der bereits eine Thrombose hatte und nach einer Busreise erneut eine Thrombose erlitt. Die Guidelines empfehlen primär die Gabe von NOAKs, bei Karzinom-assoziiierter Thrombose sind allerdings weiterhin LMWH empfohlen. Guidelines für die antithrombotische Therapie bei VTE (12) besagen:

1. Für Patienten mit proximaler tiefer Venenthrombose (DVT) oder Lungenembolie (PE) wird eine Langzeittherapie (3 Monate) mit Antikoagulation gegenüber keiner Therapie empfohlen (Grad 1B).
2. Bei Patienten mit DVT im Bein oder mit Lungenembolie ohne Krebserkrankung wird als Langzeitantikoagulationstherapie Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban oder Edoxaban gegenüber einer VKA-Therapie empfohlen (Grad 2B).

Eliquis® (Apixaban). **I:** a) Prävention venöser thromboembolischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten nach elektiver Hüft- oder Knieersatzoperation. b) Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern. c) Behandlung von tiefer Venenthrombose (DVT) und Lungenembolie (PE) und Prävention einer rezidivierenden DVT und PE bei erwachsenen Patienten. **D:** a) 2,5 mg 2x/d. b) 5 mg 2x/d; 2,5 mg 2x/d bei Patienten mit mind. 2 der folgenden Kriterien: Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg oder Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (133 μ mol/l). c) Behandlung von DVT oder PE: 10 mg 2x/d während 7 Tagen, anschliessend 5 mg 2x/d; Prävention einer rezidivierenden DVT oder PE: 2,5 mg 2x/d nach Abschluss einer mind. 6-monatigen Therapie mit Eliquis 5 mg 2x/d oder einem anderen Antikoagulant. Nicht empfohlen bei Patienten mit Kreatinin-Clearance < 15 ml/min. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber Wirkstoff oder Hilfsstoffen. Klinisch relevante aktive Blutung. Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen, schwere Leberinsuffizienz (Child Pugh C). **VM:** Zustände mit erhöhtem Blutungsrisiko. Spinale/epidurale Anästhesie oder Punktion sowie bei postoperativer Anwendung von epiduralen Verweilkathetern (epidurale oder intrathekale Verweilkatheter spätestens 5 Stunden vor erster Eliquis®-Gabe entfernen). Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit Wirkung auf die Hämostase. Schwere Niereninsuffizienz. Nicht empfohlen nach Hüftfrakturoperation, bei Patienten mit künstlichen Herzklappen, während Schwangerschaft/Stillzeit, bei Lungenembolie bei hämodynamisch instabilen Patienten oder Patienten, die eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen. Enthält Lactose. **IA:** Vorsicht bei gleichzeitiger Verabreichung starker Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4 und P-gp, Antikoagulantien, Inhibitoren der Thrombozytenaggregation, NSAIDs (einschliesslich Acetylsalicylsäure). Nicht empfohlen bei gleichzeitiger Anwendung mit Wirkstoffen, welche mit schwerwiegenden Blutungen in Zusammenhang gebracht werden. Beeinflussung von Gerinnungsparametern. **Häufige UAW:** Anämie, Blutungen im Auge, Blutung, Hämatom, Epistaxis, Übelkeit, GI und rektale Blutung, Zahnfleischbluten, Hämaturie, Menorrhagie, Kontusion. **P:** Filmtabletten zu 2,5 mg; 20, 60, 100. Filmtabletten zu 5 mg; 56, 100, 168. Verkaufskategorie B. **Zulassungsinhaber:** Bristol-Myers Squibb SA, Hinterbergstrasse 16, 6330 Cham. Ausführliche Informationen siehe Arzneimittel-Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch. (V013)

3. Für Patienten mit DVT im Bein oder Lungenembolie ohne Krebserkrankung, die nicht mit Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban oder Edoxaban behandelt werden, wird eine VKA-Therapie gegenüber einer Therapie mit LMWH vorgezogen (Grad 2C).

Vor der Therapie mit Dabigatran und Edoxaban wird eine parenterale Antikoagulation verabreicht. Dies ist vor Apixaban und Rivaroxaban nicht notwendig. Zu der Anwendung von NOAKs in der Akuttherapie einer VTE gab es mehrere grosse Zulassungsstudien: Phase III Studien EINSTEIN (Rivaroxaban vs. Enoxaparin gefolgt von Warfarin), AMPLIFY (Apixaban vs. Enoxaparin gefolgt von Warfarin), RE-COVER (Dabigatran vs. LMWH gefolgt von Warfarin) und HOKUSAI (Edoxaban vs. Warfarin). Die NOAKs erwiesen sich in sämtlichen Studien als nicht inferior gegenüber der Standardtherapie mit Warfarin. Blutungen traten zudem tendenziell seltener auf.

Der Referent stellt einen zweiten Fall vor, einen 35-jährigen Mann, der in die Notfallaufnahme kam wegen Schmerzen im distalen Teil des Schenkels. Der Mann befand sich während der letzten Tage mehr als gewöhnlich in sitzender Position, hatte kein Trauma in der Anamnese und zeigte keine Dyspnoe. In der Anamnese wies er eine provozierte DVT auf der rechten Seite nach einer Operation vor 20 Jahren auf. Der Vater hatte ebenfalls eine DVT. Der Patient ist Raucher (10PY). Er hat keine Oedeme, keine Vergrösserung des Beinumfangs, eine Druckdolenz bei Palpation in der rechten Wade, normaler Befund im Knie. Die Diagnose im Ultraschall lautet unprovoked proximale tiefe Venenthrombose auf der linken Seite. Die Dauer der Antikoagulation ist bei provozierter und unprovoked VTE unterschiedlich. Bei provozierter VTE (erster Patient) 3 Monate, bei unprovoked VTE (zweiter Patient) mindestens 3 Monate. Bei moderatem Blutungsrisiko: Neubewertung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses in periodischen Intervallen (z. B. jährlich) (13).

Fazit

- Alle NOAKs zeigen gegenüber Warfarin eine Non-Inferiority bezüglich Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern.
- Apixaban ist Warfarin im Hinblick auf Schlaganfallprophylaxe und Reduktion von schweren Blutungen bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern überlegen.
- Die Therapie mit Apixaban zeigt eine Reduktion der Gesamtmortalität gegenüber Warfarin bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern.
- Die Therapie mit Apixaban bei venösen Thromboembolien kann direkt ohne vorherige einleitende Therapie mit niedrig molekularem Heparin begonnen werden.

Literatur:

1. Granger CB et al. Newer oral anticoagulants should be used as first-line agents to prevent thromboembolism in patients with atrial fibrillation and risk factors for stroke and thromboembolism. *Circulation* 2012;126:159-164
2. Granger CB et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992
3. Lip GY, Pan X, Kamble S, et al. Real world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients newly initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban or warfarin. *Thromb Haemost.* 2016 Aug 19;116(5)
4. Hylek EM et al Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, characteristics, and clinical outcomes. *JACC* 2014; 63: 2141-2147
5. Yao X et al. Effect of Adherence to oral anticoagulants on risk of stroke and major bleeding among patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2016;5pii: e003074. doi: 10.1161/JAHA.115.003074
6. Go AS et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001; 285:2370-2375
7. Connolly SJ et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-17
8. McMurray JJ et al. Left ventricular systolic dysfunction, heart failure, and the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Circ Heart Fail* 2013;6:451-460
9. Halvorsen S et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014; 36:1864-1872
10. www.swissmedicinfo.ch Eliquis Fachinformation
11. Becattini C and Agnelli G. Treatment of Venous Thromboembolism With New Anticoagulant Agents. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1941-55.
12. Camm AJ et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2012;33:2719-47
13. Kearon C et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149:315-52
14. Giugliano RP et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013 Nov 28;369(22):2093-104
15. Patel MR et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91
16. Connolly SJ et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51

IMPRESSUM

Berichterstattung: Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: Satelliten Symposium Pfizer/BMS: Challenges with oral anticoagulation, SGAIM Frühjahrsversammlung, 26.05.2016, Basel

Redaktion: Thomas Becker

unterstützt von **Pfizer AG, 8052 Zürich** und **Bristol-Myers Squibb SA, 6330 Cham**

© Aertzverlag **medinfo AG**, Erlenbach