

Neue orale Antikoagulanzen in der Praxis

15-Punkte-Wegleitung der European Heart Rhythm Association (EHRA)

Mit den neuen oralen Antikoagulanzen (NOAC) ist eine Therapiealternative zu den Vitamin-K-Antagonisten (VKA) hinzugekommen. In der Schlaganfallprävention bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern stellen sich mit den neuen Wirkstoffen einige praktische Fragen zum Vorgehen, die eine neue internationale Guideline zu beantworten sucht.

EUROPEAN HEART JOURNAL

Während die 2010 erstmals publizierten und letztes Jahr revidierten Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) sehr ausführlich die Indikationen für eine Antikoagulation besprechen, diskutiert die neue Wegleitung der EHRA 15 spezifische klinische Situationen für den Einsatz der noch neuen Wirkstoffe. Die Wegleitung ist in einer ausführlichen und in einer verkürzten Fassung greifbar auf www.NOACforAF.eu. Dort sollen auch laufend Updates zum neuesten Kenntnisstand erscheinen, und es stehen weitere Informationen, darunter eine Patientenkarte in verschiedenen Sprachen, zum Ausdruck bereit.

1. Wie soll die Therapie mit NOAC begonnen werden, und wie soll das Follow-up aussehen?

Auch vor einer geplanten Behandlung mit NOAC soll eine Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen, unter Berücksichtigung sowohl der Antikoagulation generell als auch der Patientenpräferenzen nach individueller Information. Wichtig sind hierbei auch die Komedikationen und die möglichen Interaktionen. Wie schon bei Patienten unter VKA üblich, sollten auch mit NOAC Behandelte im Hinblick auf Notfälle eine Informationskarte auf sich tragen. Die vorgeschlagene Patientenkarte (*Abbildung*) soll nicht nur Angaben zur Person und zur Medikation liefern, sondern auch das Follow-up durch verschiedene Teilnehmer in der Gesundheitsversorgung strukturieren, wie die Autoren schreiben. Insbesondere sind darin Angaben zu notwendigen Laboruntersuchungen enthalten, etwa zu häufigeren Überprüfungen der Nierenfunktion bei Patienten unter Dabigatran (Pradaxa®) oder generell bei Risikopatienten etwa in höherem Alter oder bei Gebrechlichkeit oder bei interkurrenten Erkrankungen mit Auswirkungen auf die Nierenfunktion, da dann bei allen NOAC Dosisanpassungen notwendig werden können. Geringere Blutungen sind bei allen Antikoagulanzen ein Problem. Diese sind vorübergehend und vor allem lästig und

sollten mit üblichen Blutstillmethoden angegangen werden, aber nicht Anlass zu einem Abbruch der Therapie oder einer Dosisanpassung sein.

2. Wie die gerinnungshemmende Wirkung messen?

Ein Routinemonitoring der Gerinnung ist bei NOAC nicht notwendig. In Notfallsituationen kann jedoch eine quantitative Bestimmung der Wirkstoffexposition und der gerinnungshemmenden Wirkung nötig sein. Im Gegensatz zu den herkömmlichen VKA ist es bei den NOAC von grosser Bedeutung, wann genau die letzte Dosis vor der Blutentnahme eingenommen wurde.

Die aktivierte partielle Prothrombinzeit (aPTT) kann einen qualitativen Hinweis auf die Anwesenheit von Dabigatran geben. Wenn der Spiegel des aktivierten partiellen Prothrombins zum Zeitpunkt der niedrigsten Dabigatrankonzentrationen (d.h. 12–24 h nach der letzten Einnahme) die zweifache Obergrenze des Normalwerts immer noch übersteigt, kann das auf ein erhöhtes Blutungsrisiko hinweisen und vor allem bei Patienten mit Risikofaktoren ein Warnzeichen sein.

Die Prothrombinzeit (PT) gibt einen qualitativen Hinweis auf die Anwesenheit der Faktor-Xa-Hemmer wie Apixaban (Eliquis®), Edoxaban (bisher in der Schweiz nicht zugelassen) oder Rivaroxaban (Xarelto®). Für die PT bei Faktor-Xa-Hemmern gilt ebenso wie für die aPTT beim direkten Thrombinhemmer Dabigatran: Diese Tests sind nicht sensitiv im Hinblick auf die antikoagulatorische Wirkung, wie die Wegleitung betont. Zwar gibt es quantitative Tests für direkte Thrombinhemmer (verdünnte Thrombinzeit, Hemoclot®) und Faktor-Xa-Hemmer (chromogene Assays), aber es gibt bis anhin keine Daten zu Cut-off-Werten, unterhalb welcher eine elektive Operation «sicher» ist. Tests zur Bestimmung der INR wie bei den VKA sollten bei Patienten unter NOAC nicht eingesetzt werden.

3. Medikamenteninteraktionen und Pharmakokinetik

Obwohl bei den NOAC die Probleme der Interaktion mit Nahrungsmitteln wie bei den VKA nicht zu erwarten sind, müssen die pharmakokinetischen Effekte von Begleitmedikationen und -krankheiten unbedingt berücksichtigt werden. Absorption und Metabolismus der verschiedenen NOAC unterscheiden sich. Ihre Dosis sollte vernünftigerweise bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko reduziert werden oder wenn aufgrund von Interaktionen ein höherer Plasmaspiegel zu erwarten ist. Die Wegleitung unterscheidet bei den medikamentösen Interaktionen drei Stufen. Kontraindikationen (Stufe rot) zur

Einnahme kann man hingegen empfehlen, eine Dosis einzunehmen und dann normal weiterzufahren.

Bei Überdosierung ist je nach vermuteter Anzahl der Tabletten zu einer Hospitalisation mit Gerinnungsüberwachung zu raten.

7. Patienten mit chronischer Nierenerkrankung

Eine chronische Nierenerkrankung ist bei Patienten mit Vorhofflimmern ein Risikofaktor sowohl für thromboembolische Ereignisse wie für Blutungen. Die Therapie mit VKA ist bei chronisch Nierenkranken mit einer signifikanten Strokereduktion, aber auch mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert. Der Nettoeffekt der Antikoagulation muss also in dieser Situation besonders sorgfältig ermittelt werden. In den klinischen Studien mit NOAC wurden auch viele Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz, jeweils mit präspezifizierter Dosisreduktion, behandelt.

Zur Abschätzung der Nierenfunktion sei in Zusammenhang mit NOAC die Cockcroft-Methode am besten geeignet, hält die EHRA-Wegleitung fest. Für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance [CrCl] < 30 ml/min) gibt es keine Outcomedaten, und die derzeitigen ESC-Guidelines raten vom NOAC-Einsatz in dieser Situation ab. Auch zu Patienten nahe an der oder mit Dialysepflicht (CrCl < 15 ml/min) gibt es weder aus Studien noch aus Anwendungsbeobachtungen ausreichende Daten, weshalb keines der NOAC bei Dialysepatienten zugelassen ist.

Die NOAC erscheinen jedoch bei Patienten mit Vorhofflimmern mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz eine vernünftige Lösung zu sein. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis war dann demjenigen der VKA ähnlich, und es gab Anzeichen, dass der durch die Niereninsuffizienz bedingte Anstieg des Blutungsrisikos signifikant geringer war als unter VKA. Vergleichsstudien zwischen den NOAC bei eingeschränkter Nierenfunktion fehlen.

Mit allen NOAC ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion notwendig, da alle diese Wirkstoffe mehr oder weniger renal ausgeschieden werden. Besonders relevant ist das Nierenfunktionsmonitoring bei Dabigatran, das überwiegend renal eliminiert wird. Akute Erkrankungen können die Nierenfunktion vorübergehend beeinträchtigen, was Anlass zu einer Reevaluation sein sollte.

Bei Patienten unter Hämodialyse sind NOAC zu vermeiden, hier stellen VKA die passende Alternative dar.

8. Was tun bei vermuteter Überdosierung ohne Blutung oder wenn ein Gerinnungstest ein Blutungsrisiko anzeigt?

Hinsichtlich des Managements ist die Unterscheidung in Überdosierung mit und ohne Blutungskomplikationen wichtig. Bei kurz zurückliegender Einnahme einer Überdosis kommt bei allen NOAC Aktivkohle infrage. Besteht lediglich ein Verdacht, kann ein Gerinnungstest eine Risikoabschätzung ermöglichen (s. oben, Punkt 2). Zurzeit gibt es noch keine spezifischen Antidote. Angesichts der kurzen Halbwertszeit der NOAC ist bei fehlender Blutung in den meisten Fällen eine abwartende Strategie vertretbar.

9. Management von Blutungskomplikationen

Solange Antidote fehlen, sind die Strategien zur Bekämpfung von Blutungen eingeschränkt. Wegen der kurzen Halbwerts-

zeiten ist die verstreichende Zeit das beste Antidot der NOAC. In Anwesenheit von hohen NOAC-Plasmakonzentrationen können auch mit Frischplasma neu zugeführte Gerinnungsfaktoren rasch blockiert werden. Studien haben jedoch gezeigt, dass das Blutungsprofil der NOAC im Vergleich zu VKA günstiger ist, insbesondere was intrakranielle und lebensbedrohliche Blutungen betrifft. Derzeit stützen sich die Empfehlungen zum Management bei Blutungskomplikationen weniger auf klinische Erfahrungen als auf Expertenmeinungen. Die in *Tabelle 1* wiedergegebenen möglichen Interventionen zwischen Dabigatran und den Faktor-Xa-Hemmern lassen sich leicht unterscheiden.

10. Patienten vor geplanten Eingriffen

Wann sollen die NOAC gestoppt werden? Etwa ein Viertel der Patienten, die einer Antikoagulation bedürfen, haben innert zweier Jahre einen Therapieunterbruch. Bei der Planung von Absetzen und Wiederaufnahme der Gerinnungshemmung sind Patientencharakteristika wie Nierenfunktion, vorangegangene Blutungen und Begleitmedikationen ebenso zu berücksichtigen wie die Art des Eingriffs.

Die Empfehlungen zum praktischen Vorgehen bei Wahleingriffen zeigt *Tabelle 2*.

Zwar können gewisse einfache Eingriffe, etwa beim Zahnarzt oder bei Katarakt- oder Glaukomoperationen, bei der Trogkonzentration des NOAC (d.h. 12 oder 24 h nach der letzten Einnahme) durchgeführt werden, oft dürfte es aber praktischer sein, die Intervention 18 bis 24 Stunden nach der letzten Einnahme zu planen und die nächste Dosis 6 Stunden nach dem Eingriff einzunehmen, also bei den zweimal täglich eingenommenen NOAC eine Dosis auszulassen. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion wird für Eingriffe mit geringem Blutungsrisiko empfohlen, die NOAC 24 Stunden vorher abzusetzen, bei grösserem Blutungsrisiko jedoch 48 Stunden zuvor. Für Dabigatran ist eine feiner graduierte Einteilung der präoperativen Absetzphase sowohl bei geringem wie bei hohem Blutungsrisiko vorgeschlagen worden (*Tabelle 2*).

Wann sollen die NOAC wieder eingenommen werden? War bei einem Eingriff eine unmittelbare und vollständige Blutstillung möglich, können die NOAC 6 bis 8 Stunden später wieder eingenommen werden. Für viele Operationen kann bei einer Wiederaufnahme der Gerinnungshemmung in der vollen Dosis innerhalb der ersten 48 bis 72 Stunden das Blutungsrisiko jedoch die Emboliegefahr übertreffen, gibt die EHRA-Wegleitung zu bedenken. Ist ein Patient nach dem Eingriff immobilisiert, erscheint der Einsatz eines niedermolekularen Heparins 6 bis 8 Stunden nach der Hämostase zur venösen Thromboembolieprophylaxe sinnvoll. Dann wird die Wiederaufnahme der NOAC-Therapie um 48 bis 72 Stunden nach dem Eingriff aufgeschoben. Zu Sicherheit und Wirksamkeit einer reduzierten NOAC-Dosis, wie sie zur Thromboembolieprophylaxe nach orthopädischen Eingriffen angewandt wird, gibt es bei Patienten mit Vorhofflimmern keine Daten.

Für Patienten mit Vorhofflimmern, die sich einer Lungenvenenisolation unterziehen, gibt es schon einige Informationen zu Dabigatran, hingegen fehlen Daten für den periinterventionellen Einsatz der Faktor-Xa-Hemmer bei Katheterablation.

Tabelle 1:

Mögliche Massnahmen bei einer Blutung

	Direkte Thrombinhemmer (Dabigatran [Pradaxa®])	Faktor-Xa-Hemmer (Apixaban [Eliquis®], Edoxaban*, Rivaroxaban [Xarelto®])
Nicht lebensbedrohliche Blutung	Letzte Einnahme und Dosierungsschema in Erfahrung bringen	
	Normalisierung der Hämostase abschätzen: normale Nierenfunktion: 12–24 h CrCl 50–80 ml/min: 24–36 h CrCl 30–50 ml/min: 36–48 h CrCl < 30 ml/min: ≥ 48 h Diurese aufrechterhalten lokale Hämostase Flüssigkeitsersatz Erythrozyten (falls nötig) Plättchensubstitution bei Thrombozytopenie < 60 × 10 ⁹ /l oder Thrombopathie Frischplasma (nicht als Antidot, sondern als Expander) evtl. Tranexamsäure (Cyklokapron®) als Adjuvans evtl. Desmopressin (Octostim®) bei Koagulopathie oder Thrombopathie Dialyse Kohlehämoperfusion nicht empfohlen (keine Daten)	Normalisierung der Hämostase: 12–24 h lokale Hämostase Flüssigkeitsersatz Erythrozyten (falls nötig) Plättchensubstitution bei Thrombozytopenie < 60 × 10 ⁹ /l oder Thrombopathie Frischplasma (nicht als Antidot, sondern als Expander) evtl. Tranexamsäure (Cyklokapron®) als Adjuvans evtl. Desmopressin (Octostim®) bei Koagulopathie oder Thrombopathie
Lebensbedrohliche Blutung	alle obigen Massnahmen Prothrombinkomplexkonzentrat (PCC) aktiviertes PCC (keine starken Daten zu Zusatznutzen) aktivierter Faktor VII (keine starken Daten zu Zusatznutzen)	alle obigen Massnahmen Prothrombinkomplexkonzentrat (PCC) aktiviertes PCC (keine starken Daten zu Zusatznutzen) aktivierter Faktor VII (keine starken Daten zu Zusatznutzen)

* zurzeit in der Schweiz nicht zugelassen
 CrCl = Kreatininclearance

Tabelle 2:

Letzte NOAC-Einnahme vor einem elektiven Eingriff

	Dabigatran (Pradaxa®)		Apixaban (Eliquis®)		Rivaroxaban (Xarelto®)	
kein wichtiges Blutungsrisiko und/oder lokale Hämostase möglich: Eingriff beim Trogspiegel (≥ 12 oder 24 h nach letzter Einnahme) durchführen						
	niedriges Risiko	hohes Risiko	niedriges Risiko	hohes Risiko	niedriges Risiko	hohes Risiko
CrCl ≥ 80 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 50–80 ml/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 30–50 ml/min	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 15–30 ml/min	nicht indiziert	nicht indiziert	≥ 36 h	≥ 48 h	≥ 36 h	≥ 48 h
CrCl < 15 ml/min	keine offizielle Indikation für den Einsatz der NOAC					

CrCl = Kreatininclearance

11. Patienten, die eine Notfalloperation brauchen

Wenn eine dringende Operation notwendig wird, sollten die NOAC abgesetzt werden. Wenn möglich, sollte der Eingriff um 12 Stunden – idealerweise um 24 Stunden – nach der letzten Dosis aufgeschoben werden. Falls Bedenken wegen der Abbaugeschwindigkeit des NOAC bestehen, können gewöhnliche (aPTT für Dabigatran, PT für Faktor-Xa-Hemmer) oder spezifische (dTT für Dabigatran, chromogene Assays für Faktor-Xa-Hemmer) Gerinnungstests zurate gezogen werden. Dieses Vorgehen ist nicht validiert worden und wird daher als Routine nicht empfohlen.

12. Patienten mit Vorhofflimmern und KHK

Das gleichzeitige Vorliegen von Vorhofflimmern und koronarer Herzkrankheit (KHK) ist häufig und stellt eine komplexe klinische Situation dar, wenn es um die Komedikation von Antikoagulation und Plättchenhemmung geht. Noch gibt es in diesem Bereich nicht genug Informationen, und die Datenlage wird noch unübersichtlicher durch die neuen Plättchenhemmer, die bei akuten Koronarsyndromen (ACS) Marktzugang erhalten haben. Die Autoren skizzieren drei klinische Situationen, in denen ACS und Vorhofflimmern zusammenkommen, und geben komplexe Empfehlungen. Sie raten dringend zu einer formellen Abschätzung des Risikos anhand der GRACE-, CHA₂DS₂-Vasc- und HAS-BLED-Scores.

13. Kardioversion bei mit NOAC behandelten Patienten

Die hierzu zitierten ESC-Guidelines sehen vor, dass Patienten mit einem Vorhofflimmern von mindestens 48 Stunden Dauer (oder unbekannter Dauer) für mindestens 3 Wochen eine Antikoagulation erhalten haben sollten, bevor eine Kardioversion durchgeführt wird. Wird diese Frist nicht eingehalten, müssen Thromben im linken Vorhof mittels transösophagealer Echokardiografie (TEE) ausgeschlossen werden. Nach der Kardioversion ist eine kontinuierliche orale Antikoagulation für vier Wochen zwingend. Prospektive Daten zu NOAC und Kardioversion stehen aus. Beobachtungsdaten aus den grossen Studien mit den neuen oralen Antikoagulanzen wie RE-LY, Rocket-AF und ARISTOTLE zeigten keine Unterschiede bei den Raten von Stroke und systemischen Embolien im Vergleich zur herkömmlichen Antikoagulation. Da die Compliance bei den NOAC nicht mittels einfacher Gerinnungstests überprüfbar ist, müssen die zur Kardioversion vorgesehenen Patienten eingehend zur Medikamenteneinnahme in den vorangegangenen 3 Wochen befragt werden, und das ist ausdrücklich zu dokumentieren. Bei Bedenken hinsichtlich der Compliance hat eine TEE zu erfolgen.

14. Akute intrakranielle Blutung oder ischämischer Stroke

Akutphase: Daten zu den NOAC fehlen in dieser Situation. In Analogie zum Vorgehen bei mit VKA behandelten Patienten sollte der Gerinnungsstatus bei Patienten unter NOAC mit akuter oder offenbar lebensbedrohlicher Blutung wie bei einer zerebralen Hämorrhagie so rasch wie möglich korrigiert werden (s. Management von Blutungskomplikationen, Punkt 9). Gemäss aktuellen Guidelines wird bei antikoagulierten Patienten mit ischämischem Stroke eine thrombolytische Therapie nicht empfohlen. Angesichts der Halbwertszeit der NOAC von 8 bis 17 Stunden kann eine Thrombolyse innert der ersten 48 Stunden nach der letzten Medikamenten-

einnahme nicht erfolgen. Diese Empfehlung von vier Plasmahalbwertszeiten Sicherheitsabstand ist jedoch willkürlich, wie die Wegleitung einräumt. Besteht in dieser klinischen Situation Unsicherheit, ob oder wann die letzte NOAC-Dosis eingenommen wurde, geben aPTT für Dabigatran respektive PT für die Faktor-Xa-Hemmer Anhaltspunkte.

Postakute Phase: Gemäss Zulassung stellt eine positive Annahme für eine intrazerebrale Blutung eine Kontraindikation sowohl für VKA als auch NOAC dar, solange die Blutungsursache nicht beseitigt werden konnte. In Analogie zu den VKA kann eine NOAC-Medikation 10 bis 14 Tage nach einer intrazerebralen Blutung wieder aufgenommen werden, wenn das kardioembolische Risiko hoch ist und das Risiko für eine erneute Hirnblutung als klein eingeschätzt wird. Mögliche Alternativen für eine Antikoagulation sind Eingriffe beziehungsweise der Verschluss am linken Vorhof. Bei ischämischem Stroke hängt die Fortsetzung der NOAC-Therapie von der Infarktgrösse ab. Daten aus klinischen Studien fehlen, aber es gibt Vorschläge zum Vorgehen. So könne die Antikoagulation nach einer transient ischämischen Attacke (TIA) nach 1 Tag wieder aufgenommen werden, nach einem kleinen Infarkt ohne Behinderung nach 3 Tagen, nach einem etwas grösseren Schlaganfall nach 6 Tagen, bei grossen Infarkten jedoch nicht vor 2 oder sogar 3 Wochen. Nach einer TIA kardioembolischer Genese kann die Antikoagulation mit NOAC so rasch wie möglich begonnen werden. Eine Überbrückung (bridging) mit einem niedermolekularen Heparin ist nicht notwendig. Aspirin ist keine gleichwertige Option, wie eine Vergleichsstudie mit Apixaban bei für VKA nicht geeigneten Patienten gezeigt hat.

15. NOAC versus VKA bei Vorhofflimmern und Malignom

Es gibt nur sehr wenige kontrollierte Daten zur antithrombotischen Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern und Neoplasien. Ein aktives Malignom war in den NOAC-Studien gewöhnlich ein Ausschlusskriterium. In dieser Konstellation ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Kardiologie und Onkologe gefragt. Dabei müssen die Auswirkungen des Tumorgeschehens auf Morbidität und Mortalität, die spezifische onkologische Therapie und der zu erwartende Einfluss auf Thromboembolie- und Blutungsrisiko betrachtet werden. Da die Erfahrungen wesentlich ausgedehnter sind, sollte bei der Notwendigkeit einer Antikoagulation in dieser klinischen Situation den VKA oder Heparinen der Vorzug gegeben werden. Erkrankt ein mit einem NOAC stabil behandelter Patient mit Vorhofflimmern an einem Malignom, ist eine Fortsetzung der Therapie vertretbar, wenn eine nur mässig myelosuppressive Behandlung eingesetzt werden soll. Bei einer stark myelosuppressiven Therapie oder Bestrahlung sollte eine vorübergehende Dosisreduktion oder das Absetzen des NOAC ins Auge gefasst werden. ❖

Halid Bas

Heidbuchel H et al.: EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *European Heart Journal* 2013; 34(27): 2094–2106.

Interessenlage: Die Guideline entstand unter alleiniger Verantwortung der European Heart Rhythm Association (EHRA), finanziert durch «unrestricted and unconditional grants» der Firmen Boehringer-Ingelheim, Bayer, Daiichi-Sankyo und der Pfizer/BMS-Allianz. Die Autoren deklarieren ausführlich finanzielle Beziehungen zu allen Firmen mit Interessen auf dem Gebiet der Gerinnungshemmung.