

Antikoagulation bei Vorhofflimmern und renaler Dysfunktion

Empfehlungen zur Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten und NOAK

Vorhofflimmern (VHF) und Niereninsuffizienz sind insbesondere bei älteren Menschen häufig miteinander vergesellschaftet. Beide Erkrankungen erhöhen das Schlaganfallrisiko deutlich, weshalb vielfach eine Therapie mit Gerinnungshemmern indiziert ist. Diese Medikamente werden allerdings überwiegend über die Niere ausgeschieden. Daher ist ein regelmässiges Monitoring der Nierenfunktion Voraussetzung für eine Antikoagulationstherapie. Das Problem der renalen Dysfunktion bei Patienten mit VHF sowie deren Management mittels oraler Antikoagulanzen waren Gegenstand eines Fortbildungsseminars bei Medscape.

Von Ralf Behrens

MERKSÄTZE

- ❖ Bei älteren Personen mit Vorhofflimmern (VHF) und multiplen Komorbiditäten liegt oft gleichzeitig eine Nierenfunktionsstörung vor.
- ❖ Patienten mit VHF und chronischer Niereninsuffizienz erleiden nicht nur häufiger Schlaganfälle, sondern auch öfter Herzinfarkte als solche mit normaler Nierenfunktion.
- ❖ Sämtliche oralen Antikoagulanzen werden mehr oder weniger über die Niere abgebaut, weshalb ihr Einsatz von einem regelmässigen Monitoring der Nierenfunktion begleitet werden muss.
- ❖ Neue orale Antikoagulanzen (NOAK) scheinen Studien zufolge bei Patienten mit VHF und moderater Nierendysfunktion Vorteile gegenüber Vitamin-K-Antagonisten zu bieten.
- ❖ Wie oft beim Einsatz von NOAK ein Monitoring der Nierenfunktion erfolgen muss sowie ob und wann Dosisanpassungen erforderlich sind, wird vom Ausmass der renalen Elimination der einzelnen Substanzen bestimmt.

Im Rahmen eines von der Firma Daiichi-Sankyo gesponsorten Fortbildungsseminars für das CME-Angebot auf der Onlineplattform des Internetdienstes Medscape (www.medscape.org) haben namhafte Experten die Frage diskutiert, inwieweit eine fortschreitende Nierenfunktionsverschlechterung die Ergebnisse einer Antikoagulationstherapie bei Patienten mit VHF nachteilig beeinflussen kann. Darüber hinaus standen die Verabreichungsempfehlungen für orale Antikoagulanzen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen im Mittelpunkt. Die für diesen Anlass zusammengerufene Gesprächsrunde setzte sich zusammen aus Prof. Dr. Robert P. Giugliano, Prof. Dr. Jeremy N. Ruskin (beide Harvard Medical School, Boston, MA) und Prof. Dr. Gregory Y.H. Lip (University of Birmingham, UK) sowie Prof. Dr. Peter R. Kowey (Jefferson Medical College, Philadelphia, PA) als Moderator. Gemäss der Framingham-Studie steigt das Risiko VHF-bedingter Schlaganfälle mit zunehmendem Alter an (*Abbildung 1*): In der Altersgruppe der 60- bis 69-Jährigen waren etwa 1,8 Prozent der Patienten von VHF betroffen, und 2,8 Prozent der Schlaganfälle waren

auf VHF zurückzuführen. Von den 70- bis 79-Jährigen litten bereits 4,8 Prozent und von den 80- bis 89-jährigen 8,8 Prozent unter VHF, und der Anteil damit assoziierter Schlaganfälle betrug 9,9 beziehungsweise 23,5 Prozent. Über lange Zeit wurden VHF-Patienten mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA; in den USA v. a. Warfarin, in Europa v. a. Phenprocoumon [Marcumar®]) antikoaguliert. Bei der Therapie mit diesen Medikamenten sind regelmässige Messungen der INR (International Normalized Ratio) erforderlich, welche Aussagen über das Level der Antikoagulation erlauben. Mit den neuen, oralen (Nicht-VKA-)Antikoagulanzen (NOAK) sind solche Messungen nicht nötig, aber mit herkömmlichen Labortests auch nicht möglich. Es gebe jedoch, so Prof. Kowey in seiner Einführung zum Thema, vermehrt Hinweise, dass ein Monitoring der Dosis-Wirkungs-Beziehung bei manchen Patienten, inklusive solcher mit renaler Dysfunktion, durchaus hilfreich sein könnte.

Monitoring der Nierenfunktion: Bei wem und wie oft?

Nierenfunktionsstörungen sind bei den (meist älteren) Personen mit VHF und multiplen Komorbiditäten nicht selten. Wie Prof. Lip berichtete, sei in einer typischen Klinik durchschnittlich mindestens ein Drittel der Patienten davon betroffen. Die Frage, wie oft ein solches Therapiemonitoring beim einzelnen Patienten erfolgen sollte, lasse sich nur von Fall zu Fall beantworten. Als Faustregel könne gelten, was die europäischen Guidelines zum VHF empfehlen, nämlich bei normaler Baseline-Nierenfunktion ein einige Male pro Jahr, bei moderater Nierenfunktionsstörung dagegen wesentlich öfter wiederholtes Monitoring. Zu beachten sei auch, dass selbst Patienten mit zu

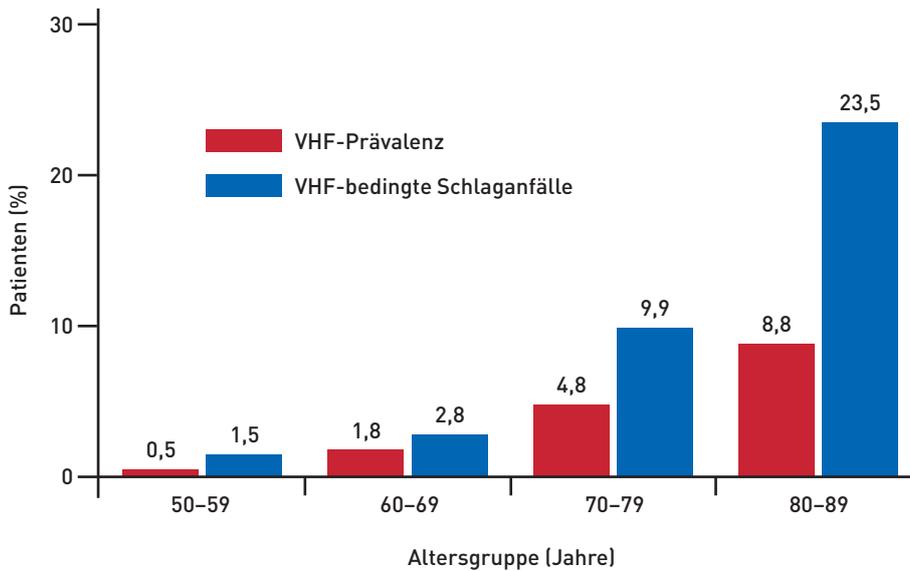


Abbildung: Framingham-Studie: Der prozentuale Anteil durch Vorhofflimmern (VHF) bedingten Schlaganfällen steigt mit dem Alter an (nach [1])

| Ereignisse pro 100 Jahre bei bestehendem Niereninsuffizienzrisiko (95%-KI) | | | |
|--|-----------------|----------------|---------------|
| | TTR < 60% | TTR 60 bis 69% | TTR ≥ 70% |
| Schlaganfall | 3,3 (1,8-5,7) | 3,8 (1,8-7,0) | 2,2 (1,2-3,6) |
| Thrombembolie | 8,4 (5,7-12,1) | 7,5 (4,5-11,7) | 4,7 (3,1-6,7) |
| Intrakranielle Blutung | 1,0 (0,3-2,6) | 0,7 (0,1-2,6) | 0,4 (0,1-1,3) |
| Blutung jedweder Art | 11,5 (8,2-15,6) | 9,2 (5,8-13,8) | 5,9 (4,1-8,2) |
| Tod | 9,3 (6,5-12,8) | 9,0 (5,8-13,3) | 5,9 (4,2-8,0) |

Tabelle 1: Niereninsuffizienz und kardiovaskuläre Ereignisse in Relation zur TTR (time in therapeutic range; KI: Konfidenzintervall) (nach [2])

Therapiebeginn normaler Nierenfunktion zum Teil nicht davor gefeit seien, dass diese sich im Verlauf deutlich verschlechtere. Patienten mit VHF und chronischer Niereninsuffizienz erlitten nicht nur häufiger Schlaganfälle, sondern auch öfter Herzinfarkte als solche mit normaler Nierenfunktion. Sie seien einem höheren Sterblichkeitsrisiko ausgesetzt und gleichzeitig gefährdeter, eine Major- oder eine intrakranielle Blutung zu entwickeln. Dabei spiele es in diesem Zusammenhang keine Rolle, ob die Patienten NOAK oder VKA erhalten. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder gar Niereninsuffizienz im Endstadium könne Warfarin aktuelleren Studien zufolge möglicherweise mit einem klinischen Nettonutzen eingesetzt werden, denn ihr hohes Schlaganfallrisiko lasse sich

durch das Medikament reduzieren, das Blutungsrisiko sei dabei allerdings ebenfalls hoch. Hier komme es entscheidend auf eine gute Kontrolle der Antikoagulation an, die sich anhand des Wertes TTR (time in therapeutic range) ablesen lasse (Tabelle 1).

NOAK ist nicht gleich NOAK

Die NOAK unterscheiden sich dahingehend, wie und auf welchem Weg sie im Körper abgebaut werden (Tabelle 2). Daher, so Prof. Giuglianos Einschätzung, sei es unter Umständen erforderlich, Patienten auf unterschiedliche Weise zu überwachen, je nachdem, welches Antikoagulans sie jeweils erhielten. Eines der wesentlichsten Merkmale, anhand derer sich die einzelnen NOAK gegeneinander abgrenzen lassen, sei der Grad ihrer renalen Elimination: Diese ist

am höchsten bei Dabigatran (ca. 80%) und am niedrigsten bei Apixaban (27%). Dies habe wichtige Auswirkungen darauf, wie oft die Nierenfunktion überprüft werden und ob beziehungsweise wann eine Dosisanpassung erfolgen müsse.

Daneben bestehen zwischen den einzelnen NOAK auch Unterschiede hinsichtlich ihrer möglichen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. Dabigatran und Edoxaban werden lediglich in kaum nennenswertem Ausmass über das Zytocrom-P-450-System abgebaut, sodass bei ihnen, anders als bei Apixaban oder Rivaroxaban, im Falle gleichzeitiger Einnahme eines starken P450-Inhibitors keinerlei Dosisanpassungen empfohlen werden.

Unterbrechen der Antikoagulation

Ein anderes Problem stellen Situationen dar, in denen die Antikoagulation aufgrund von anstehenden operativen Eingriffen oder anderen Prozeduren unterbrochen werden muss, wie Prof. Ruskin erklärte. Hier werde der Zeitpunkt des vorgängigen Absetzens des Medikaments direkt von der Nierenfunktion bestimmt. Ist diese beeinträchtigt, sei eine längere Medikamentenabstinenz erforderlich, um in einen unantikoagulierten Zustand zu gelangen, aber auch hier bestünden zwischen den einzelnen NOAK bestimmte Unterschiede (Abbildung 4). Zwar werde inzwischen generell mehr und mehr angestrebt, möglichst viele solcher Prozeduren ohne Unterbrechung der Antikoagulation durchzuführen, aber bei den durchführenden Chirurgen, Zahnärzten oder Endoskopisten gebe es noch sehr grosse Unterschiede dahingehend, welche Risiken sie hier einzugehen bereit seien.

Von Bedeutung, so Lip, sei dabei natürlich auch, um welche Art von Eingriff oder Prozedur es sich im Einzelnen handle. Eine Darmspiegelung zum Beispiel könne problemlos durchgeführt werden. Anders sehe es allerdings aus, wenn dabei Polypen entdeckt würden und der Endoskopist der Versuchung nicht widerstehen könne, diese sofort zu entfernen, und dadurch womöglich eine Blutung verursache.

Prof. Kowey merkte an, dass dennoch wohl weniger das Beenden als vielmehr die Wiederaufnahme einer Antikoagulation mit den NOAK Probleme

| Substanz | Dabigatran ^a | Rivaroxaban ^a | Apixaban ^a | Edoxaban ^{a,d} |
|----------------------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------------|-------------------------|
| Target | II (Thrombin) | Xa | Xa | Xa |
| Bioverfügbarkeit (%) | 6–7 | 80 | 66 | 62 |
| C _{max} (Stunden) | 2 ^c | 2–4 | 1–3 | 1–2 |
| Transporter | P-Glykoprotein | P-Glykoprotein/ BCRP | P-Glykoprotein | P-Glykoprotein |
| Verteilungsvolumen (Liter) | 50–70 | 50 | 21 | 107 |
| Halbwertszeit (Stunden) | 12–14 | 5–13 | 8–15 | 10–14 |
| Renale Elimination (%) | 80 | 66* | 25 | 50 |
| Zytochrom-P-450-Metabolismus (%) | keine | 66 | 15 | < 4 |
| Proteinbindung (%) | 35 | > 90 | 87 | 55 |

* etwa die Hälfte davon unverändert über den Urin ausgeschieden^a

Tabelle 2: Pharmakokinetische Merkmale der neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK: Absorption, Verteilung, Metabolismus, Exkretion^{a-d}; BCRP: breast cancer resistance protein); a: nach [3], b: nach [4], c: nach [5], d: nach [6])

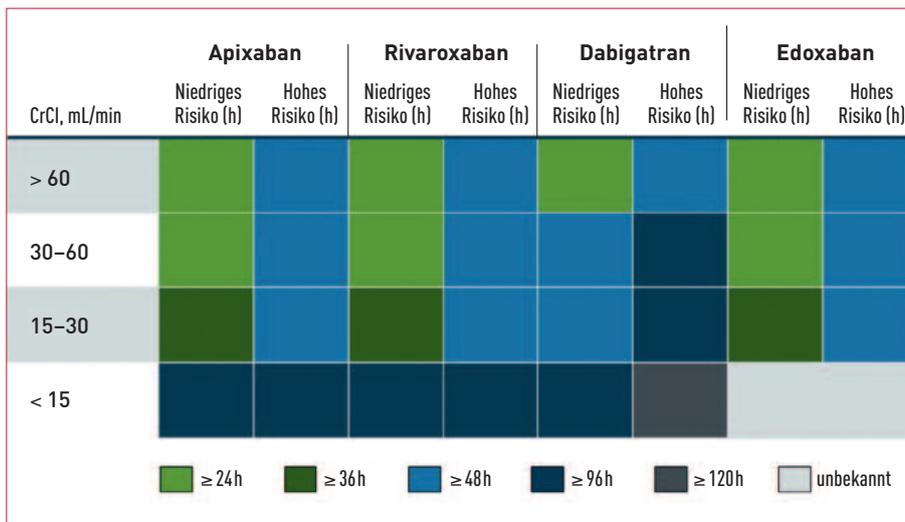


Abbildung 2: Terminierung der Unterbrechung der NOAK-Therapie vor geplanten Eingriffen/Prozeduren (CrCl: Kreatinin-Clearance) (nach [7, 8])

bereite, und zwar deshalb, weil Chirurgen oder andere die jeweiligen Prozeduren durchführende Ärzte an die im Vergleich zu den NOAK relativ langsam einsetzende Wirkung von Warfarin gewöhnt seien, welche erst drei oder vier Tage nach der Einnahme eintrete. «In der Tat wirken NOAK nahezu instantan und haben nach 1 bis 3 Stunden bereits ihr Wirkungsmaximum erreicht», so Giugliano. Hier sei unbedingt zunächst das Eintreten einer Blutstillung abzuwarten, bevor die Antiko-

gulationstherapie fortgesetzt werden dürfe. Lip verwies in diesem Zusammenhang auf die europäischen Leitlinien, die für den Fall, dass keinerlei Anzeichen für Blutungen mehr bestehen, eine Karenzzeit von wenigen Tagen empfehlen. In komplizierteren Fällen, in denen der Verdacht auf Blutungen besteht, sollten zusätzliche bildgebende Verfahren herangezogen werden, um eine Entwicklung von Hämatomen auszuschließen. Letztendlich liessen sich, so die Ein-

schätzung Lips, jedoch auch hier keine allgemeingültigen Aussagen treffen, und die Situation müsse jeweils individuell bewertet werden.

NOAK oder doch lieber Vitamin-K-Antagonisten?

Nun konfrontierte Kowey seine Gesprächspartner mit dem folgenden Szenario: Angenommen, man habe es mit einem Patienten mit VHF und hohem kardiovaskulären Risiko sowie schwerer Nierendysfunktion zu tun, der sich zwar noch nicht an der Dialyse, jedoch mit seiner Kreatinin-Clearance (CrCl) schon im Bereich zwischen 15 und 30 ml/min befinde und antikoaguliert werden müsse. Welches Medikament beziehungsweise welche Dosis ist hier am ehesten indiziert?

Für Ruskin war bis vor etwa einem Jahr in einer solchen Situation ganz klar Warfarin die erste Wahl. «Seitdem wurden viele Patienten bei uns auf Apixaban umgestellt.» Im Allgemeinen bleiben er und seine Kollegen bei der Dosis von 5 mg 2-mal täglich, falls nicht zwei der drei in den Leitlinien für die Apixabandosierung festgelegten Kriterien für eine Dosisanpassung auf 2,5 mg (Alter > 80 Jahre, Gewicht ≤ 60 kg, Serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl) erfüllt sind.

Die Daten, auf denen die Therapieempfehlungen für Apixaban beruhen, stammen aus der ARISTOTLE-Studie. Hier hatte sich gezeigt, dass die Blutungswahrscheinlichkeiten für Warfarin und Apixaban umso mehr voneinander abwichen, je schlechter die CrCl ausfiel – mit deutlich weniger schweren Blutungsereignissen bei Patienten, die mit Apixaban behandelt wurden (Abbildung 5). Im CrCl-Bereich um 30 ml/min ergaben sich im Apixabanarm etwa 50 Prozent weniger Blutungen als im Warfarinarm. Diese Zahlen stellten für sehr viele Behandler, so Lip, eine vernünftige Rechtfertigung dar, bei niereninsuffizienten Patienten auf Apixaban zurückzugreifen. Eine gut kontrollierte Warfarintherapie mit hohen TTR-Werten sei jedoch in einer solchen Situation nach wie vor ebenfalls keine falsche Lösung. Patienten, die bereits Erfahrung mit Warfarin haben, würden sich mit dem erforderlichen Heim-TTR-Monitoring allerdings leichter tun als solche, die neu diagnostiziert und erstmals therapiert werden.

Diese beiden Gruppen, nämlich warfarinnaive Patienten und solche mit moderater Niereninsuffizienz, mit CrCl-Werten bis hinunter auf 15 ml/min, waren zwei der in der ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie (*Abbildung 6*) mit Edoxaban untersuchten Subgruppen, wie Giugliano ergänzte. Deren Resultate unter diesem NOAK waren wesentlich besser als unter Warfarin. Bezüglich des Blutungsrisikos bei abnehmender Nierenfunktion ergaben sich deutliche Vorteile für Edoxaban, vergleichbar mit den Daten zu Apixaban in der ARISTOTLE-Studie. Gleiches war für die VKA-naiven Patienten zu beobachten, weshalb diese beiden Patientengruppen für Giugliano exzellente Kandidaten für eine NOAK-Therapie darstellen.

Wie sinnvoll sind Dosisanpassungen?

Sämtliche NOAK würden renal eliminiert, mithin sinke mit zunehmender CrCl die Wirkstoffkonzentration im Körper, so Giugliano weiter. Aus der Studie mit Edoxaban und auch aus der mit Apixaban habe es interessante Hinweise darauf gegeben, dass in CrCl-Bereichen oberhalb von 80 bis 95 ml/min ein geringerer Schutz vor ischämischen Schlaganfällen bestehen könnte, was für die US-amerikanische Food and Drug Administration Anlass gewesen sei, den Einsatz von Edoxaban bei Patienten mit einer CrCl von mehr als 95 ml/min nicht zu empfehlen. Dies sei durchaus kontrovers diskutiert und etwa in Japan, in der Schweiz und zuletzt auch im übrigen Europa auch anders eingeschätzt worden. Warfarin könne nach wie vor als gute Alternative gelten, solange sich die INR bei Patienten mit normaler und überdurchschnittlich guter Nierenfunktion kontrollieren lasse. Der mit Edoxaban und Apixaban beobachtete Effektivitätsverlust in hohen CrCl-Bereichen habe sich unter Dabigatran oder Rivaroxaban nicht gezeigt, daher könnten Letztere bei Patienten mit guter beziehungsweise hochnormaler Nierenfunktion ebenfalls eine Option darstellen.

In diesem Kontext wies Kowey anschliessend darauf hin, dass die wirkliche Ursache dieses Phänomens gar nicht so sehr ein Effektivitätsverlust von Edoxaban im Bereich sehr hoher CrCl-Werte, sondern vielmehr etwas

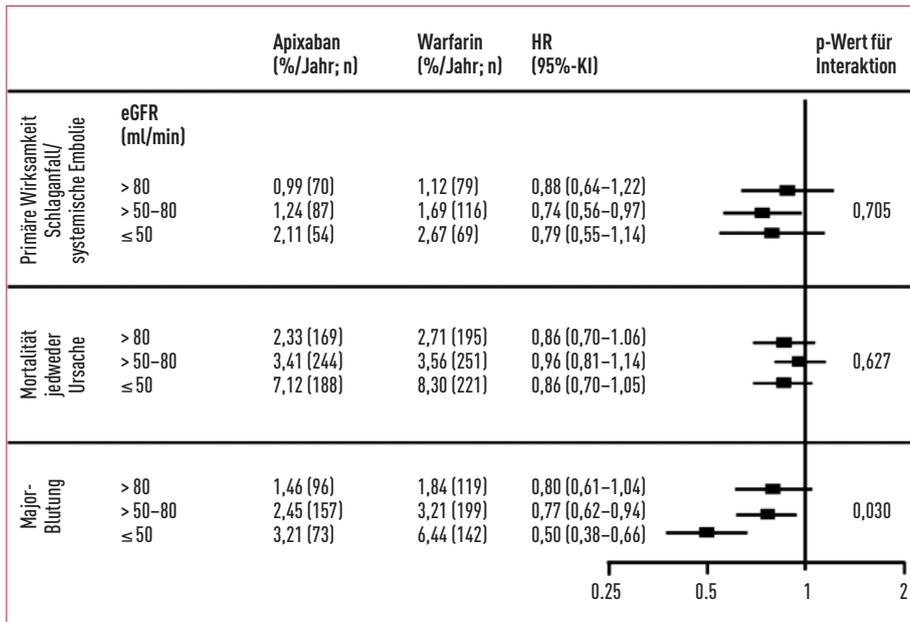


Abbildung 5: Effektivität von Apixaban in Relation zur Nierenfunktion bei Patienten mit Vorhofflimmern (eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault-Formel; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall) (nach [9])

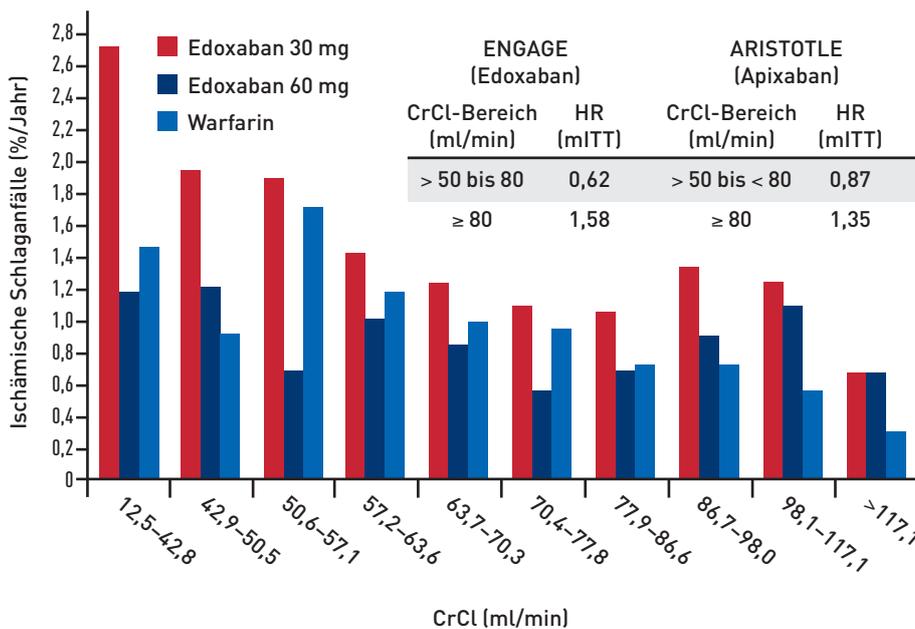


Abbildung 6: ENGAGE-AF-TIMI-48-Studie: ischämische Schlaganfälle in Abhängigkeit von der Nierenfunktion (CrCl: Kreatinin-Clearance; HR: Hazard Ratio; mITT: modified intention-to-treat) (nach [10])

anderes gewesen sei. Giugliano griff dies auf und erklärte, dass zwei verschiedene Vorgänge in die Berechnung der entsprechenden Hazard Ratio eingingen, und zwar bleibe mit zunehmender Nierenfunktion einerseits die Ereignisrate für Edoxaban konstant, während andererseits die Ereignisrate für Warfarin erheblich abnehme. Dies lasse sich nun in verschiedene Richtun-

gen interpretieren, so der Experte. Daher habe es auch zahlreiche Diskussionen um die Möglichkeit gegeben, bei diesen Patienten die Edoxabandosis zu erhöhen, wie Kowey ergänzte. Nach Einschätzung Ruskins sprechen die Analysen eher für die Beibehaltung der 60-mg-Dosis auch in CrCl-Bereichen oberhalb von 50 ml/min. Eine Dosiserhöhung sei zwar ein interessan-

ter Vorschlag, jedoch existierten für den Nutzen einer solchen Massnahme keinerlei Daten. Für Lip ist dies ein wesentlicher Punkt, falls die renale Exkretion von Edoxaban als Erklärung für diesen Effekt herangezogen wird. Denn ein ähnlicher Effekt sei mit Dabigatran, das ja in noch höherem Ausmass renal ausgeschieden werde, nicht beobachtet worden.

Diese Überlegungen rückten für Kowey einen anderen Gesichtspunkt in den Fokus, nämlich das Verhältnis von Wirkstoffkonzentration und Ansprechen. Möglicherweise liege vielen dieser Bedenken hinsichtlich der Niereninsuffizienz die Vermutung zugrunde, dass das Prinzip «one size fits all» hier möglicherweise nicht greife. Tatsächlich, so Lip, seien ja in der EU im Falle von Dabigatran zwei Dosierungen (110 und 150 mg) verfügbar; die in den USA zur Schlaganfallprophylaxe bei VHF zugelassene 75-mg-Dosierung gebe es hier nicht. Die Standarddosis seien 150 mg – für Senioren (in der EU definiert als Personen im Alter von 80 Jahren und darüber), bei Komedikation mit interagierenden Substanzen wie etwa Verapamil sowie bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko (gemäß ESC-Leitlinie definiert durch einen HAS-BLED-Score > 3) seien 110 mg vorgesehen. «Somit habe ich bei Patienten, deren Nierenfunktion im Verlauf nachzulassen droht, die Wahl», ergänzte Kowey, und er entscheide sich generell für die niedrigere Dosis. «Die Gefahr der Überdosierung ist ein sehr wichtiger Aspekt.»

Dem stimmte Lip zu: Insbesondere gelte dies bei einer Substanz, die wie Dabigatran sehr abhängig von der renalen Exkretion sei. Es gebe in ARISTOTLE eine ähnliche Analyse für Apixaban, mit der CrCl als kontinuierlicher Variable. Im niedrigen CrCl-Bereich unterhalb von 30 ml/min sei Dabigatran kontraindiziert. Näher bei 30 ml/min beginne man mit der 150-mg-Dosis etwas mehr auf die ungünstigere Seite zu rücken, insbesondere was die Blutungen angehe (Abbildung 7). In der eigenen Praxis tendiert Lip bei einer CrCl im Bereich zwischen 30 und 40 ml/min eher zur niedrigeren Dosis. Giugliano mutete die 75-mg-Dosis in den USA stets seltsam an: «Ist deine CrCl heute 31 ml/min, erhältst du 150 mg, und wenn sie morgen 29 ml/min

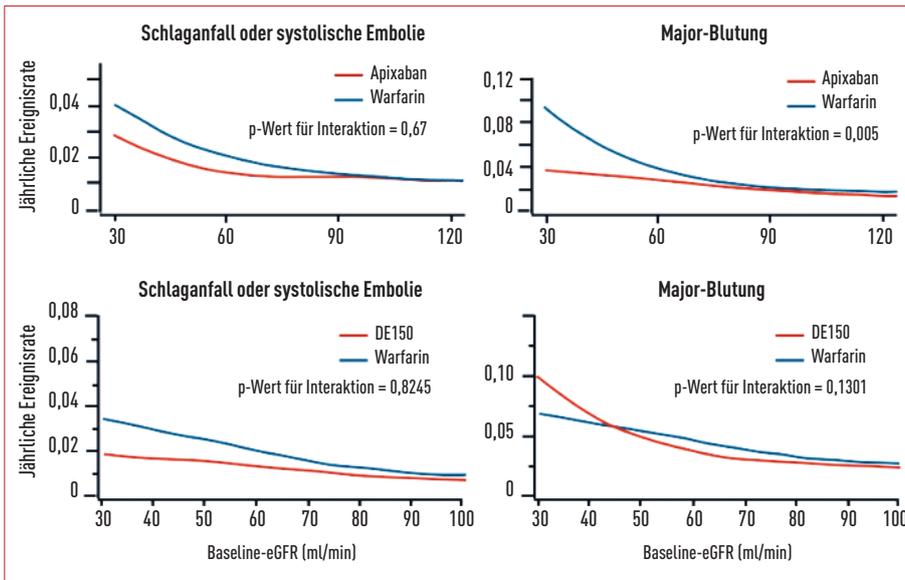


Abbildung 7: Effektivität und Sicherheit von Apixaban (nach [9]) und Dabigatran (nach [11]) unter kontinuierlicher Analyse der Nierenfunktion (DE150: Dabigatran etexilate 150 mg; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault-Formel)

beträgt, bekommst du 75 mg zweimal täglich.» Dazu erklärte Kowey, dass man in den USA hier gewissermassen lahmgelegt sei. Seiner Ansicht nach ist

der mangelnde Ermessensspielraum bei der Dosierung auch der Grund dafür, dass Dabigatran dort die Erwartungen nicht erfüllt hat. Auch eine Vielzahl

der für Dabigatran beschriebenen Blutungsfälle lasse sich damit erklären. «Mehr Flexibilität wäre schön, aber unglücklicherweise haben wir sie nicht», bedauerte der Moderator abschliessend.

Ralf Behrens

Interessenkonflikte: Das hier vorgestellte CME-Seminar von Medscape Education wurde von der Firma Daiichi-Sankyo Europe GmbH gesponsort. Die eingeladenen Experten unterhalten verschiedene Geschäftsbeziehungen zu diversen Pharmaunternehmen und/oder haben von diesen Firmen finanzielle Forschungsunterstützung erhalten.

Quelle: Online-Fortbildungsseminar «What You Didn't Know About AF and Renal Dysfunction». Medscape Education Cardiology, 14.7.2015, www.medscape.org/viewarticle/845003.

Literatur:

1. Wolf PA et al., Stroke 1991; 22: 983-988.
2. Friberg L et al., Eur Heart J 2015; 36: 297-306.
3. Gonzales-Quesada CJ et al., Am J Cardiovasc Drugs 2014; 14: 111-127.
4. Gripp LT et al., Hot Topics Cardiol 2013; 31: 7-18.
5. Plitt A et al., J Cardiovasc Pharmacol Ther 2014; 19: 409-416.
6. Eriksson BI et al., Clin Pharmacokinet 2009; 48: 1-22.
7. Heibuchel H et al., Europace 2013; 15: 625-651.
8. Bergmark B et al., Hosp Pract 2014; 42: 38-45.
9. Hohnloser SH et al., Eur Heart J 2012; 33: 2821-2830.
10. FDA Draft Briefing Document for the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee (NDA 206316).
11. Hijazi Z et al., Circulation 2014; 129: 961-970.