

## Antikoagulation in schwierigen Situationen

# DOAK sind heute Standard – gerade auch bei alten Patienten

**Auf der Basis grosser Behandlungsstudien sowie der praktischen Erfahrungen sind heute die direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) mit wenigen Ausnahmen Standard in der Prävention von Hirnschlägen und Embolien. Ihr Einsatz in besonderen klinischen Konstellationen war Thema einer Sitzung am SGK-Jahreskongress.**

Die aktuellen europäischen Guidelines sind diesbezüglich klar: Bei mechanischem Klappenersatz und bei mittelschwerer bis schwerer Mitralstenose sind DOAK kontraindiziert, und bei rheumatischer Mitralstenose wird von ihrem Einsatz abgeraten (1). Daran erinnerte Prof. Jürg Hans Beer, Departement für Innere Medizin, Kantonsspital Baden (AG). In diesen Situationen bleiben weiterhin Vitamin-K-Antagonisten (VKA) indiziert. Eine neue Registerstudie setzt hier zumindest Fragezeichen, denn Patienten mit Vorhofflimmern und Mitralstenose hatten unter DOAK im Vergleich zu VKA signifikant weniger ischämische Hirnschläge und systemische Embolien (Hazard Ratio [HR]: 0,28; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,18–0,45), seltener intrakranielle Blutungen (HR: 0,53; 95%-KI: 0,26–1,21) und eine geringere Gesamterblichkeit (HR: 0,41; 95%-KI: 0,30–0,56) (2).

### Wann wieder DOAK?

Nach einmal durchgemachter transitorischer ischämischer Attacke (TIA) oder Minor Stroke ist das Risiko für eine erneute TIA oder andere kardiovaskuläre Ereignisse erhöht. Gemäss einer Nachbeobachtungsstudie betrug es im ersten Jahr 6,4 Prozent und blieb in den vier Folgejahren auf demselben Niveau (3). Nach TIA wird empfohlen, die DOAK-Behandlung nach einem Tag wiederaufzunehmen, nach leichtem Hirnschlag nach 3 Tagen, nach mittelschwerem Hirnschlag nach 6 Tagen und nach schwerem Hirnschlag nach 12 Tagen (1, 4). Dabei sind aber auch immer Kofaktoren wie Alter, Lokalisation, Erkrankung kleiner Gefässe oder Hypertonie zu berücksichtigen. «Allerdings ist die Datenlage für die 1-2-6-12-Tage-Regel keineswegs üppig, und die Empfehlungen stützen sich nicht auf kontrollierte Studien», schränkte Beer ein, «aber wir sind damit bisher gut gefahren.»

In der Sekundärprävention des Hirnschlags werden verschiedene antithrombotische Therapien eingesetzt. Bei Gefässerkrankung (z.B. Atherosklerose) kommt initial eine duale Plättchenhemmung mit Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure (ASS) zum Zug, bei kardialer Erkrankung (z.B. Vorhofflimmern) kommen DOAK zum Einsatz (5). Ein systematischer Review mit Metaanalyse kommt zum Schluss, dass die unmittelbare Gabe von Clopidogrel plus ASS innert 24 Stunden nach einer TIA mit hohem Risiko oder einem Minor Stroke das Risiko für ein Folgeereignis deutlich senke bei nur gering erhöhtem Risiko für mittelschwere und schwere Blutungen

(6). Zudem sei es wahrscheinlich, dass ein Absetzen von Clopidogrel innert 21 Tagen und möglicherweise sogar schon nach 10 Tagen den Nutzen maximiere und das Schadensrisiko minimiere.

Eine besondere (schwierige) Situation liegt vor bei embolischem Hirnschlag unbekannter Quelle (embolic stroke of undetermined source, ESUS). Eine Studie zur Sekundärprävention nach ESUS mit Rivaroxaban in normaler Dosierung im Vergleich zu ASS zeigte für das DOAK keinen Vorteil, aber ein erhöhtes Blutungsrisiko (7). In einer anderen Studie mit Dabigatran bei Patienten nach ESUS war der direkte Thrombinhemmer nicht erfolgreicher als ASS, immerhin waren aber schwere Blutungen nicht häufiger als unter ASS (8). Für Patienten mit stabiler kardiovaskulärer Erkrankung ohne Vorhofflimmern scheint sehr niedrig dosiertes Rivaroxaban (2 × 2,5 mg/Tag) plus ASS (100 mg/Tag) eine alternative Hirnschlagprävention zu erlauben, die in der COMPASS-Studie untersucht wurde (9, 10). Dieses Dosierungsschema könnte auch bei ESUS-Patienten sinnvoll sein, erklärte Beer.

Die Antikoagulation nach einer Blutung muss individuell gehandhabt werden. Dies gilt für eine intrakranielle Blutung unter Antikoagulation, aber auch für traumatische und nicht traumatische Epi- oder Subduralhämatome, jeweils in Abhängigkeit vom individuellen kardiovaskulären Risiko, vom Blutungsrisiko sowie von weiteren relevanten Faktoren wie Alkoholkonsum oder Sturzgefahr. Nach Gabe des Antidots Idarucizumab für Dabigatran kann eine DOAK-Prophylaxe nach 24 Stunden wieder begonnen werden, sofern dies indiziert ist. Nach Verabreichung von Andexanet alfa als Antidot für Faktor-Xa-Hemmer ist eine kontinuierliche Überwachung von Klinik und Labor notwendig (4).

Für die Individualisierung der DOAK-Therapie zur Hirnschlagprävention bei Vorhofflimmern sind mehrere Gesichtspunkte vorgeschlagen worden (11). Bei alten Patienten sind wegen des tieferen Blutungsrisikos generell DOAK den VKA vorzuziehen. Bei hohem Blutungsrisiko sind eher Apixaban, Dabigatran (110 mg/Tag) oder Edoxaban angezeigt. Patienten mit vorangegangener Magen-Darm-Blutung erhalten eher Apixaban oder Edoxaban. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion ist Apixaban Rivaroxaban und Edoxaban vorzuziehen. Bei Ernährung über einen nasogastrischen oder Gastrostomieschlauch werden Apixaban oder Rivaroxaban eingesetzt.

### Alter, Polypharmazie und sogar Niereninsuffizienz sprechen für DOAK

Prof. Jan Steffel, Klinik für Kardiologie, Universitätsspital Zürich, rief zwei wichtige Leitsätze in Erinnerung: «Nur weil wir etwas tun können, bedeutet dies nicht, dass wir es tun sollten», und «nichts zu tun bedeutet nicht unbedingt, die Option mit dem geringsten Risiko zu wählen.» Inzwischen erlaubt die Datenlage klare Aussagen, weshalb die neuesten Ausgaben sowohl der europäischen wie der amerikanischen Guidelines DOAK gegenüber den VKA mit eindeutiger, evidenzbasierter Empfehlung den Vorzug geben (12, 13).

Wie eine Auswertung der Daten von alten Patienten für Edoxaban im Vergleich zu Warfarin gezeigt hat, profitieren gerade diese Patienten besonders, denn die absoluten Risikoreduktionen für Hirnschlag, systemische Embolien, schwere Blutungen und Todesfälle aller Ursachen sind bei 65- bis 74-Jährigen und bei Patienten ab 75 Jahren wesentlich stärker als bei Jüngeren (14). Dieser Vorteil des DOAK im Vergleich zu VKA bestätigte sich auch in einer anderen Analyse bei Patienten mit erhöhtem Sturzrisiko (15). Polypharmazie ist ein weiterer Gesichtspunkt bei alten Patienten. In der ARISTOTLE-Studie, die Apixaban mit Warfarin verglich, bestand bei drei Viertel der Patienten eine Polypharmazie, und diese Subgruppe hatte eine höhere Komorbidität, mehr Medikamenteninteraktionen, eine gesteigerte Mortalität sowie häufigere thromboembolische und Blutungskomplikationen (16). Dennoch war Apixaban effektiver und mindestens so sicher wie Warfarin.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz nimmt das Risiko für Hirnschlag und systemische Embolien mit abnehmender Nierenfunktion deutlich zu. Dies gilt sowohl für DOAK wie auch für VKA, allerdings fällt diese Zunahme unter DOAK geringer aus (17). Wichtiger noch ist die Differenz bei der Zunahme der Blutungskomplikationen in Funktion der abnehmenden Nierenleistung. Der Anstieg dieses Risikos ist unter Warfarin wesentlich steiler und höher. Somit nehme der Behandlungsvorteil der DOAK bei fortschreitender Niereninsuffizienz noch zu und rechtfertige es, fortgeschrittene Niereninsuffizienzpatienten auf einem DOAK (z.B. Apixaban) zu belassen, anstatt auf einen VKA zu wechseln, sagte Steffel.

In der ARISTOTLE-Studie traten unter Apixaban (0,33% pro Jahr) deutlich weniger intrakranielle Blutungen auf als unter Warfarin (0,80% pro Jahr), und dies unabhängig von der INR-Einstellung (18). Die Ergebnisse der Studie sprechen dafür, gerade bei älteren Patienten DOAK zu bevorzugen und auf die gleichzeitige Verabreichung von ASS zu verzichten.

### Praxiserfahrung bestätigt Wirkung und Sicherheit

Als in rascher Folge die grossen Studien mit den verschiedenen DOAK publiziert wurden, schien klar, dass diese Wirkstoffe hinsichtlich ihres Effekts und der Nebenwirkungen den herkömmlichen VKA mindestens ebenbürtig oder aber überlegen waren. Weniger klar war, welche Patienten besonders profitieren würden. Eine bemerkenswerte Studie aus Schweden konnte die Häufigkeit von Hirnschlägen und schweren Blutungen mit der zunehmenden Verbreitung der DOAK-Verschreibungen in Stockholm in Relation setzen (19). Die Verschreibungsdaten zeigen, dass die DOAK ab 2012 rasch Verbreitung fanden, indem neue Patienten auf

die neuen Wirkstoffe gesetzt und bei bisher mit VKA anti-coagulierten Patienten zu einem DOAK gewechselt wurde. Im Jahr 2017 betrug dann der Anteil der mit einem DOAK behandelten Patienten rund drei Viertel, dies auch in höheren Altersgruppen. Der Vergleich zwischen den Inzidenzraten für ischämischen Hirnschlag für 2012 und für 2017 zeigt eine deutliche Abnahme, und zwar besonders ausgeprägt bei älteren und alten Patienten und bei Patienten mit besonders hohem Risiko (z.B. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score  $\geq$  6). Parallel dazu zeigen die Inzidenzraten für schwere Blutungen keine Veränderung, und zwar in allen Altersgruppen. «DOAK sind 2019 die Standardtherapie, auch – und besonders – für alte Patienten. Wir müssen uns vor Behandlungsträgheit in Acht nehmen, die Wirksamkeit und die Nebenwirkungen richtig gewichten und dies in die gemeinsame Entscheidungsfindung mit den Patienten einbeziehen», resümierte Steffel.

### Empfohlene DOAK-Dosierungen beachten

Automatisierte Systeme zur Warnung vor Medikamenteninteraktionen (drug-drug interactions, DDI) führten rasch zu einer Flut von Warnungen, die gewichtet und beachtet werden sollten, erklärte Prof. Jean-Luc Reny, Médecine interne générale, Hôpitaux Universitaires de Genève. In einer Untersuchung aus Australien waren dies bei 24 Millionen Verschreibungen rund 12 Millionen Warnungen, von denen aber bloss 0,6 Prozent als «schwerwiegend» einzustufen waren (20). Sehr oft und wohl zunehmend werden DDI daher nicht beachtet. Die klinische Relevanz einer DDI-Warnung hängt sehr direkt vom positiven prädiktiven Wert (positive predictive value, PPV) ab. Eine Literaturübersicht ergab, dass der PPV einer riesigen Schwankungsbreite unterlag, die von 8 bis 83 Prozent reichte. Die besten PPV lassen sich erzielen, wenn Patientencharakteristika wie Komorbiditäten und aktuelle Laborwerte einbezogen werden (21). Interaktionswarnungen müssen also immer in einen individuellen Kontext gestellt werden. Dies wird bei der Weiterentwicklung computerisierter Verschreibungsformulare zu beachten sein. Schon jetzt lasse sich die Verschreibungssicherheit verbessern, so Reny, wenn auf nicht empfohlene Dosierungen von DOAK verzichtet, der zu erwartende Nutzen von dualen oder Tripeltherapien mit Antikoagulanzen und Plättchenhemmern hinterfragt werde und wenn genetische Faktoren bei endogenen Medikamententransportersystemen Berücksichtigung fänden. ▲

Halid Bas

Quelle: «SSC track Anticoagulation dilemmas in the elderly», gemeinsamer Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie (SGK) und der Schweizerischen Gesellschaft für Herzchirurgie (SSCS), 19. bis 21. Juni 2019 in Interlaken.

## Referenzen:

1. Steffel J et al.: The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39: 1330-1393.
2. Kim JY et al.: Outcomes of direct oral anticoagulants in patients with mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 1123-1131.
3. Amarenco P et al.: Five-year risk of stroke after TIA or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 2018; 379: 1580-1581.
4. Wang TY: Effectively initiating and maintaining anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2019; 139: 1763-1765.
5. Hankey GJ: Antithrombotic therapy for stroke prevention. *Circulation* 2019; 139: 1131-1133.
6. Hao Q et al.: Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for acute minor ischaemic stroke or high risk transient ischaemic attack: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018 Dec 18; 363: k5108.
7. Hart RG et al.: Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med* 2018; 378: 2191-2201.
8. Diener HC et al.: Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med* 2019; 380: 1906-1917.
9. Eikelboom JW et al. for the COMPASS Investigators: Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1319-1330.
10. Sharma M et al.: Stroke outcomes in the COMPASS trial. *Circulation* 2019; 139: 1134-1145.
11. Chan NC: How I manage anticoagulant therapy in older individuals with atrial fibrillation or venous thromboembolism. *Blood* 2019; 133: 2269-2278.
12. Kirchhof P et al.: 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893-2962.
13. January CT et al.: 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2019 Jan 28; CIR0000000000000665. [Epub ahead of print].
14. Kato ET et al.: Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Heart Assoc* 2016 May 20; 5: pii: e003432.
15. Steffel J et al.: Edoxaban versus warfarin in atrial fibrillation patients at risk of falling: ENGAGE AF-TIMI 48 Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1169-1178.
16. Jaspers Focks J et al.: Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial. *BMJ* 2016 Jun 15; 353: i2868.
17. Hohnloser SH et al.: 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; 33: 2821-2830.
18. Lopes RD et al.: Intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation receiving anticoagulation therapy. 2017; 129: 2980-2987.
19. Forslund T et al.: Improved stroke prevention in atrial fibrillation after the introduction of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Stroke* 2018; 49: 2122-2128.
20. Rinner C et al.: Estimation of severe drug-drug interaction warnings by medical specialist groups for Austrian nationwide eMedication. *Appl Clin Inform* 2014; 5: 603-611.
21. Carli D et al.: Quality of decision support in computerized provider order entry: systematic literature review. *JMIR Med Inform* 2018 Jan 24; 6: e3.