

Antikoagulation bei Vorhofflimmern

Die Qual der Wahl

Die neuen Antikoagulanzen bei Vorhofflimmern bieten eine willkommene Alternative für Patienten, die mit Vitamin-K-Antagonisten nur schlecht einzustellen sind, beziehungsweise für Patienten mit hohem Risiko für Hirnblutungen. Es kann von einer weitgehenden Gleichwertigkeit dieser neuen Präparate ausgegangen werden, wobei es Unterschiede im Detail gibt, welche individuelle Vor- und Nachteile für bestimmte Patientengruppen bedeuten.

BERNHARD MEIER

Vorhofflimmern ist die häufigste Rhythmusstörung und Apoplexie die häufigste Komplikation des Vorhofflimmerns. Etwa 2,5 Prozent der Bevölkerung entwickeln irgendwann Vorhofflimmern. In den industrialisierten Ländern ist es eine Alterserscheinung und wird entsprechend mit der zunehmenden Durchschnittsalter der Bevölkerung immer häufiger. Das Hirnschlagrisiko ist beim Vorhofflimmern (paroxysmal oder chronisch) etwa 5-fach erhöht. Ohne Prävention erleiden jährlich etwa 5 Prozent der Patienten mit Vorhofflimmern einen zerebralen Insult. Etwa ein Drittel aller Schlaganfälle können dem Vorhofflimmern angelastet werden. Die daraus resultierende Morbidität und Mortalität ist gegenüber anderen Schlaganfallursachen erhöht (plötzlicher embolischer Verschluss eines sonst gesunden Gefäßes).

Vitamin-K-Antagonisten (VKA)

Seit über 50 Jahren besteht die Möglichkeit der oralen Blutverdünnung mit VKA (Cumarinderivate). Eine Metaanalyse der Wirkung bei Vorhofflimmern zeigte eine 64-prozentige

Risikoreduktion, die derjenigen der Plättchenhemmer (22%) deutlich überlegen ist (1). Dennoch nehmen nur 40 Prozent der Vorhofflimmernpatienten, die wegen eines ersten Hirninfarkts hospitalisiert werden, VKA, nach dem zweiten Hirninfarkt sind es 60 Prozent. Die entsprechenden Anteile für Plättchenhemmer sind 30 und 25 Prozent der Hirnschlaganfallpatienten. Gar keine gerinnungshemmende Therapie erhalten 30 beziehungsweise 20 Prozent von ihnen (2).

Neue orale Antikoagulanzen

Verschiedene Präparate haben sich in der Prävention von Venenthrombosen und Lungenembolien bei chirurgischen Eingriffen klinisch bewährt. Es handelt sich im Wesentlichen um orale Faktor-Xa-Antagonisten und einen direkten Thrombininhibitor (Tabelle 1).

Ein Faktor-Xa-Antagonist (Rivaroxaban [Xarelto®]) hat die Zulassung in der Schweiz für die chronische Behandlung bei Vorhofflimmern. Für einen anderen Faktor-Xa-Antagonisten (Apixaban [Eliquis®]) wird die Zulassung für diese Indikation in der Schweiz demnächst erwartet, ebenso für den Thrombinantagonisten Dabigatran.

Weitere Substanzen werden in den nächsten Jahren folgen. Thrombin induziert den letzten Schritt vom flüssigen zum geronnenen Blut durch Aktivierung des Fibrinogens zum Fibrin. Der Faktor Xa wirkt eine Etage darüber (Aktivierung des Prothrombins zum Thrombin). Diese Faktoren werden durch die jeweiligen neuen Medikamente reversibel gehemmt.

Dabigatran

Dabigatran hat sich in verschiedenen Kurzzeitindikationen bewährt. In einigen Ländern ist es seit über einem Jahr auch als chronische Therapie zur Embolieprophylaxe beim Vorhofflimmern zugelassen. In der RE-LY Studie (3) erwies es sich in der Dosierung 2 × 150 mg als dem VKA Warfarin bezüglich Ischämieprävention überlegen und bezüglich Blutungsrisiko als nicht unterlegen. In der Dosierung 2 × 110 mg war es bezüglich Embolierisiko nicht unterlegen und bezüglich Blutungsrisiko überlegen. Hirnblutungen waren mit beiden Dabigatrandosierungen deutlich seltener. Diese Studie hat erstmals eine vorteilhafte Alternative zu VKA aufgezeigt. Nach der Einführung in verschiedenen Ländern berichtete die Laienpresse über das mit diesem Medikament verbundene Blutungsrisiko. Aufmerksam geworden war man darauf wegen der bei Neueinführung obligatorischen Problemrückmeldungen. Die Ereignisrate lag indes weit unter der in der Zulassungsstudie rapportierten und damit auch unter der

Merksätze

- ❖ Viele Patienten mit Vorhofflimmern erhalten keine adäquate Antikoagulation.
- ❖ Die neu für diese Indikation verfügbaren oralen Antikoagulanzen sind eine Alternative für die Cumarine, besonders bei schlecht einstellbaren Patienten und solchen mit hohem Hirnblutungsrisiko.

Tabelle 1:

Vergleich der neuen oralen Blutverdünner

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Wirkungsort	Thrombin (Faktor IIa) (Vorstufe Etxilat)	Faktor Xa	Faktor Xa
Darreichungsart	Kapsel	Tablette	Tablette
Dosierungsart	2 × täglich 150 mg oder 110 mg	1 × täglich 20 mg	2 × täglich 5 mg
Bioverfügbarkeit	< 10%	> 80%	ca. 50%
Halbwertszeit	ca. 12 Stunden	ca. 12 Stunden	ca. 12 Stunden
Wirkungsmaximum	1 Stunde	3 Stunden	3 Stunden
renale Ausscheidung	85%	35% (der aktiven Substanz)	30%

mit VKA zu erwartenden. Ähnlich verhält es sich mit den gemeldeten Herzinfarkten (Tabelle 2); beträchtliche Dunkelziffern sind allerdings wahrscheinlich.

Es ist ratsam und von gewissen Zulassungsbehörden verfügt, dass bei alten Patienten, bekannter Blutungsneigung oder eingeschränkter Nierenfunktion die niedrige Dabigatran-dosierung (2 × 110 mg) verwendet wird.

Rivaroxaban

Rivaroxaban ist ein Faktor-Xa-Antagonist und das erste in der Schweiz eingeführte neue Langzeitantikoagulans beim Vorhofflimmern. In der ROCKET-AF-Studie konnte ebenfalls die Nichtinferiorität gegenüber Warfarin sowohl bezüglich Hirnschlagprävention als auch Blutungsrisiko bewiesen werden, mit einem deutlichem Vorteil des Rivaroxabans bezüglich Hirnblutung (4). Rivaroxaban ist zudem das erste Medikament dieser Art, für das auch eine positive Wirkung beim akuten Koronarsyndrom nachgewiesen ist (ATLAS-TIMI-51-Studie) (5).

Apixaban

Apixaban ist ebenfalls ein Faktor-Xa-Antagonist. In der AVERROES-Studie wurde zunächst die Überlegenheit gegenüber Azetylsalizylsäure nachgewiesen (6). In der ARISTOTLE-Studie wurde dann in Analogie zu den anderen beiden Präparaten eine Gleichwertigkeit (mit leichten Vorteilen) gegenüber VKA bezüglich Hirnschlagverhütung sowie eine recht deutliche Überlegenheit bezüglich Blutungsrisiko nachgewiesen (7).

Tabelle 2:

Komplikationen pro 100 000 Patientenjahre

	Dabigatran freier Verkauf*	Dabigatran (RE-LY-Studie)	Vitamin-K-Antagonisten (RE-LY-Studie)
schwere Blutungen	594	3320	3570
tödliche Blutungen	63	230	330
Herzinfarkt	31	810	640
Gesamt mortalität	169	3640	4130

*pflichtgemässe Rückmeldungen an die Behörden, zur Verfügung gestellt von Boehringer-Ingelheim.

Vergleich der neuen Antikoagulanzen

Es kann von einer weitgehenden Gleichwertigkeit dieser neuen Präparate ausgegangen werden. Die hohe Dosierung des Dabigatrans hat mutmasslich die beste Emboliepräventionswirkung. Rivaroxaban ist bewiesenermassen auch bei oft mit Vorhofflimmern gemeinsam auftretender koronarer Herzkrankheit wirksam (5). Apixaban hat sowohl in der Embolieprophylaxe wie auch bezüglich Blutungsrisiko gute Karten, was einen optimalen Nettonutzen ergibt. Dabigatran kann bei Niereninsuffizienz zu Akkumulation führen, wes-

halb es dort nicht oder nur in niedriger Dosis indiziert ist sowie Nierenwertkontrollen allenfalls periodisch angezeigt sind. Dabigatran und Rivaroxaban führen etwas vermehrt zu gastrointestinalen Blutungen, was bei Apixaban nicht beobachtet wurde. Bei allen Medikamenten fehlen derzeit Antidot und Sofortmethode zur Aktivitätsbestimmung; Dabigatran wird hämodialysiert.

Allgemeine Empfehlungen zur Anwendung

Die neuen Präparate bieten eine willkommene Alternative bei mit VKA behandelten Patienten mit schlechter Einstellbarkeit beziehungsweise mit hohem Risiko für Hirnblutungen (z.B. Hypertoniker). Zudem stellen sie eine bequemere Alternative dar für Patienten, welche die INR-Kontrollen zu vermeiden wünschen. Es gibt weniger Interaktionen mit anderen Medikamenten und keine mit Lebensmitteln. Bei Niereninsuffizienz sind die neuen Medikamente (vorab Dabigatran) schwieriger zu handhaben, und bei Patienten mit Tendenz zu gastrointestinalen Blutungen sind sie (ausser allenfalls Apixaban) weniger geeignet.

Bei Patienten mit vorangegangenen Schlaganfall hat Dabigatran in der hohen Dosierung die besten Karten, bei solchen mit zusätzlich instabiler koronarer Herzkrankheit Rivaroxaban und schliesslich bei solchen mit hohem Embolie- und gleichzeitig hohem generellem Blutungsrisiko Apixaban.

Aussichten

Die neuen Medikamente werden mutmasslich rasch einen mindestens 50-prozentigen Marktanteil erreichen und mittelfristig die VKA ganz ersetzen. Der diesbezügliche Einfluss auf die schweizerischen Gesundheitskosten ist schwierig abzuschätzen. Für Dabigatran wurde der geschätzte Betrag für ein gewonnenes, qualitativ gutes Lebensjahr auf 25 000 Franken geschätzt (8), was etwa im Bereich der Sekundärprävention durch Statine (vor der Generikaeinführung) liegt. Nach der etwa 20-prozentigen relativen Reduktion des Hirn-schlagrisikos bei Vorhofflimmern mit Azetylsalizylsäure gegenüber keiner Behandlung, der 30-prozentigen Reduktion mit der Kombination Azetylsalizylsäure plus Clopidogrel gegenüber Azetylsalizylsäure allein und der 40-prozentigen Reduktion von VKA gegenüber dieser Kombination, erfreuen wir uns nun an einer 10- bis 40-prozentigen Reduktion der neuen Blutverdünner gegenüber den VKA. Zudem besteht die Möglichkeit, dass diese neuen Präparate genügend Schutz bieten nach koronarer Stentimplantation beziehungsweise bei hohem atherosklerotischem Risiko und damit die blutungsgefährliche Kombination mit Plättchenhemmern weniger häufig oder eventuell gar nicht mehr notwendig sein wird.

Allenfalls bieten umgekehrt moderne Plättchenhemmer wie Prasugrel oder Ticagrelor möglicherweise genügend Schutz bei Vorhofflimmern, und eine Kombination kann so umgangen werden. Zukünftige Studien und klinische Erfahrungen werden diese Möglichkeiten ausleuchten (9). ❖

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Bernhard Meier
Direktor Kardiologie
Universitätsspital Inselspital Bern, 3010 Bern
E-Mail: bernhard.meier@insel.ch

Interessenkonflikte: keine

Referenzen:

1. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI: Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–867.
2. Gladstone DJ et al.: Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke* 2009; 40: 235–240.
3. Connolly SJ et al.: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
4. Patel MR et al.: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–891.
5. Mega JL et al.: Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 9–19.
6. Connolly SJ et al.: Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 364: 806–817.
7. Granger CB et al.: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992.
8. Kamel H et al.: Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation and prior stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2012; 43: 881–883.
9. De Caterina R et al.: New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes. ESC working group on thrombosis – task force on anticoagulants in heart disease position paper. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1413–1425.