

Neue Antikoagulanzen – Fragen und Antworten

80. Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin (SGIM)

«Practical Anticoagulation», Hämostase-Club 2012 der Schweizerischen Gesellschaft für Hämatologie, 24. Mai 2012 in Basel

Die Verfügbarkeit der direkten Faktor-IIa- und Faktor-Xa-Inhibitoren eröffnet neue therapeutische Perspektiven. Sie führt aber auch zu Fragen: Wann soll ein Wechsel von alten zu neuen Wirkstoffen erfolgen? Welche Änderungen ergeben sich bei der Überbrückung der Antikoagulation im Zusammenhang mit invasiven Eingriffen? Wann muss die Antikoagulation mittels Labortests überwacht werden und wie? Diese Themen waren Gegenstand eines Symposiums der Schweizerischen Gesellschaft für Hämatologie am diesjährigen SGIM-Kongress in Basel.

.....
HALID BAS

To switch or not to switch

Zurzeit stehen 3 neue orale Antikoagulanzen (new oral direct anticoagulants, NODAC) zur Verfügung, die zur Primär- und Sekundärprophylaxe venöser Thromboembolien sowie seit Kurzem auch zur Prävention zerebrovaskulärer Insulte bei nicht valvulärem Vorhofflimmern eingesetzt werden können. Dies sind einerseits der direkte Faktor-IIa-Hemmer Dabigatran (Pradaxa®) und andererseits die direkten Faktor-Xa-Hemmer Apixaban (Eliquis®) und Rivaroxaban (Xarelto®). Dabigatranexetil ist ein Prodrug, die beiden ande-

ren sind aktive Wirkstoffe. Zur Verhütung zerebrovaskulärer und systemischer Embolien wurden alle 3 Wirkstoffe in grossen klinischen Studien randomisiert mit Vitamin-K-Antagonisten verglichen, allerdings an jeweils hinsichtlich des Risikos verschiedenem Patientengut. Deshalb sind die in *Tabelle 1* zusammengefassten Hauptresultate der RE-LY-, ROCKET-AF- und ARISTOTLE-Studien (1, 2, 3) nicht numerisch direkt zu vergleichen, betonte Dr. Lorenzo Alberio, Universitätsklinik für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor, Inselspital Bern. «Wir können aber sagen, dass die neuen oralen Antikoagulanzen mindestens so effektiv sind wie die Vitamin-K-Antagonisten (VKA), vielleicht sogar effektiver, mindestens so sicher wie die VKA und wahrscheinlich günstiger hinsichtlich des Risikos intrakranieller Blutungen.

Aus den seinerzeitigen Studien zur Prophylaxe venöser Thromboembolien geht für Dabigatran eine Nichtunterlegenheit im Vergleich zu niedermolekularen Heparinen oder VKA mit einem ähnlichen Sicherheitsprofil hervor. Für Rivaroxaban ist ebenfalls eine Nichtunterlegenheit im Vergleich mit der Standardprophylaxe dokumentiert, potenziell mit einem verbesserten Nutzen-Risiko-Profil (weniger schwere Blutungen).

«Patienten mit ausgezeichneter INR-Kontrolle unter VKA haben möglicherweise von einem Wechsel zu Dabigatran oder Rivaroxaban wenig zu gewinnen. Daher sollten die Vorstellungen und Präferenzen des Patienten den Entscheid zum Wechsel beeinflussen», sagte Dr. Alberio mit Hinweis auf eine kürzlich erschienene Übersicht (4). Bei leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-clearance bis 50 ml/min) ist keine Dosisanpassung notwen-

dig, bei mittelschwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance 30–49 ml/min) ist von Rivaroxaban und Dabigatran jeweils eine reduzierte Dosis zu verabreichen, bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz sind die NODAC kontraindiziert.

Wichtig sind anamnestische Hinweise auf ein höheres Risiko für gastrointestinale Blutungen. Bei Dabigatran 2×150 mg täglich waren Blutungen des unteren Magen-Darm-Trakts im Vergleich zu Warfarin signifikant erhöht, und auch mit Rivaroxaban wurde in klinischen Studien eine signifikante Risikoerhöhung für gastrointestinale Blutungen beobachtet. Daher können Patienten mit intestinaler Angiodysplasie, entzündlichen Darmerkrankungen, Divertikulose oder Status nach anderen Formen gastrointestinaler Blutungen unter Dabigatran oder Rivaroxaban eine Verschlechterung des Zustands erfahren (4). Für alle 3 NODAC ist die gleichzeitige Verabreichung von Azolmykotika (Ketoconazol, Itraconazol) kontraindiziert. Rifampicin und Johanniskrautpräparate senken die Blutkonzentrationen aller 3 NODAC.

Im Hinblick auf die Wahl des Antikoagulans sind einige Gesichtspunkte zu berücksichtigen, die individuell gewichtet werden müssen (*Tabelle 2*). Ausserdem nannte Dr. Alberio eine Reihe von Argumenten, die für respektive gegen einen Wechsel von Vitamin-K-Antagonist zu NODAC sprechen (*Kasten 1*). Die Protokolle der verschiedenen klinischen Vergleichsstudien sahen unterschiedliche Vorgehensweisen beim Wechsel von Warfarin zu einer der neuen Wirksubstanzen vor. So wurde in der RE-LY-Studie bei INR < 2,0 von Warfarin zu Dabigatran gewechselt, in ROCKET-AF mit Rivaroxaban hingegen bei INR < 3,0. Als praktische Empfehlung nannte

Tabelle 1:

Neue orale direkte Antikoagulanzen im Vergleich mit Vitamin-K-Antagonisten bei Vorhofflimmern

(Post-hoc-Analysen aus den Daten der RE-LY-Studie für Dabigatran [1], der ROCKET-AF-Studie für Rivaroxaban [2] und der ARISTOTLE-Studie für Apixaban [3])

	NNT um 1 Stroke mehr pro Jahr zu verhüten	NNT um 1 schwere Blutung weniger pro Jahr zu verursachen	NNT um 1 intrakranielle Blutung weniger pro Jahr zu verursachen	NNH für das Auftreten von 1 schweren gastrointestinalen Blutung pro Jahr
Dabigatran 2 x 110 mg/Tag	n.s.	154*	196*	n.s.
Dabigatran 2 x 150 mg/Tag	172*	n.s.*	227*	204*
Rivaroxaban 1 x 20 mg/Tag	n.s.	n.s.	400*	100*
Apixaban 2 x 5 mg/Tag	303*	104*	213*	n.s.

NNT: number needed to treat; NNH: number needed to harm; *: signifikant im Vergleich mit Vitamin-K-Antagonist

Tabelle 2:

Kriterien zur informierten Wahl der Antikoagulation

	Vitamin-K-Antagonisten	Neue orale direkte Antikoagulanzen
Monitoring	notwendig	blind
Dosisanpassung bei Medikamenteninteraktionen	durch INR-Monitoring	blind
Erfassung eines Therapieversagens	INR; Konzentrationsmessung von Gerinnungsfaktoren	nicht möglich
Erfassung der Wirksamkeit	D-Dimer-Test	D-Dimer-Test
Risiko schwerer Blutungen	2% pro Patientenjahr	weniger intrakranielle Blutungen mehr gastrointestinale Blutungen
Antidot	Vitamin K1	keines
Aufhebung der Antikoagulation	Prothrombinkomplex-Konzentrat (F II, VII, IX und X)	Rivaroxaban: Prothrombinkomplex-Konzentrat? Dabigatran: Prothrombinkomplex-Konzentrat? Hämodialyse
Medikamentenkosten	Bsp. Marcoumar® 3 mg: ca. Fr. 0.30	Bsp. Xarelto® 1 Tbl.: ca. Fr. 3.60

Dr. Alberio als INR zum Beginn der NODAC-Prophylaxe einen etwas tieferen Wert, nämlich 2,3 (demgegenüber steht in der Fachinformation für Dabigatran: INR < 2,0). In dieser Situation sollte der CoaguChek®-Test nicht eingesetzt werden, mahnte der Hämatologe (Kasten 1).

«To bridge or not to bridge»

Im Zusammenhang mit chirurgischen Eingriffen ist die Antikoagulation immer eine Gratwanderung zwischen Blutungsrisiko (Mortalität nach postoperativen Blutungen 3%) und Thromboserisiko (Mortalität venöser Thromboembolien

6%, arterieller Thromboembolien 20%), erinnerte Dr. Pierre Fontana, Service angiologie/hémostase CMU Genève. Die heute verfügbaren Guidelines, beispielsweise des American College of Chest Physicians (ACCP), bieten schwache Empfehlungen geringer oder sehr geringer Evidenz. Als Grundprinzipien gelten die Verhütung von Thrombosen beim Stoppen der Antikoagulation, das Vermeiden von Blutungen während und nach dem Eingriff sowie die Balance von Thrombose- und Blutungsrisiken.

Die unterschiedlichen Ursachen für thromboembolische Ereignisse bergen

verschiedene Risiken. Nach Herzklappenersatz besteht ein bekanntes jährliches Thromboserisiko (z.B. bei nicht antikoagulierten Patienten mit künstlicher Aortenklappe 4% pro Jahr). Das Risiko ist abhängig vom Klappentyp, zudem ist es höher bei Mitral- als bei Aortenklappen und wird zusätzlich gesteigert durch eine positive Anamnese für Thromboembolien. Bei prothetischen Herzklappen kommen nur VKA infrage, die NODAC werden hier nicht eingesetzt. Bei Vorhofflimmern erlauben verschiedene Scores (CHADS₂ bzw. CHA₂DS₂VASC) eine präzisere Abschätzung des Hirnschlagrisikos.

Kasten 1:

Hinweise zum Wechsel von Vitamin-K-Antagonisten auf neue orale Antikoagulanzen (nach 4)

Kein Wechsel

- ❖ ausgezeichnete INR-Kontrolle
- ❖ Kreatininclearance < 30 ml/min
- ❖ nicht kontrollierte Hypertonie
- ❖ Schwangerschaft
- ❖ mechanische Herzklappenprothese
- ❖ Risikofaktoren für gastrointestinale Blutungen
- ❖ schlechte Compliance

Wechsel

- ❖ nicht geklärte schlechte INR-Kontrolle
- ❖ Medikamenteninteraktion unter Vitamin-K-Antagonist
- ❖ bei Therapieziel Reduktion intrakranielle Blutungen

- ❖ Patienteninformation über Pro und Contra von Vitamin-K-Antagonisten im Vergleich zu den neuen oralen Antikoagulanzen
- ❖ Vorgehen beim Wechsel: Vitamin-K-Antagonist absetzen und Beginn mit neuem oralem Antikoagulans bei INR < 2.3: Cave: CoaguChek® vermeiden

Kasten 2:

«Bridging or no bridging?» – Vorgehen im Zusammenhang mit chirurgischen Eingriffen in Abhängigkeit vom Blutungs- und Thromboserisiko

		Thromboserisiko		
		tief	mittel	hoch
Blutungsrisiko	tief	A	A	A
	mittel	B	B oder C	C
	hoch	B	C	C

A = VKA beibehalten; B = VKA stoppen, kein Bridging;
C = VKA stoppen, mit Bridging

Einige chirurgische Eingriffe tragen kein oder nur ein geringes Blutungsrisiko. Dazu gehören zahnärztliche Eingriffe, Kataraktoperationen, Exzisionen der Haut sowie Gastro- und Kolonoskopie und auch Laserresektionen der Prostata. Hier können VKA im INR-Bereich 2 bis 3 fortgeführt werden, eine Überbrückung («bridging») entfällt somit. Noch fehlen Erfahrungen mit den neuen oralen Antikoagulanzen. Eine allgemeine Empfehlung zum Vorgehen in Abhängigkeit von Blutungs- und Thromboserisiko gibt *Kasten 2*. Im Zusammenhang mit den NODAC bestehen noch einige Unklarheiten. Zunächst sind jeweils die Halbwertszeiten der Wirkung, die Resorptions- und Ausscheidungsunterschiede sowie Medikamenteninteraktionen und die Ab-

hängigkeit von der Nierenfunktion zu berücksichtigen. Für die Vitamin-K-Antagonisten sind die langen Halbwertszeiten bekannt (Acenocoumarol [Sintrom®] 3 Tage, Warfarin [Marevan®] 5 Tage, Phenprocoumon [Marcoumar®] 7 Tage). Für das Bridging sind Moleküle mit raschem Wirkungseintritt und kurzer Halbwertszeit nötig, also niedermolekulare Heparine oder unfraktioniertes Heparin. Vonseiten der Halbwertszeit lassen sich die NODAC mit den niedermolekularen Heparinen vergleichen, allerdings bestehen im perioperativen Kontext Bedenken wegen residueller Antikoagulationsaktivität und wegen des Fehlens von gesicherten Antidots. Tritt eine Blutung auf, bleibt die genaue Strategie vorderhand unbekannt, resümierte Dr. Fontana. Man wird sich weit-

gehend nur auf biologische Endpunkte stützen können. Um die Wirkung von Rivaroxaban oder Apixaban rückgängig zu machen, könnten aktivierte Prothrombinkomplex-Konzentrate (z.B. FEIBA) oder hohe Dosen von Prothrombinkomplex-Konzentraten (PCC) zum Einsatz kommen. Dies ist auch bei Dabigatran möglich, das überdies durch Hämodialyse aus dem Körper entfernt werden kann. Die NODAC kommen für Bridging in Betracht, wenn ein hohes Blutungsrisiko besteht und/oder eine eingeschränkte Kreatininclearance vorliegt. Heparin behält seine Bedeutung, wenn ein kleinstmögliches Antikoagulationsfenster für den Eingriff benötigt wird.

«To monitor or not to monitor»

Können wir überhaupt die Aktivität der Antikoagulation mit den heute zur Verfügung stehenden Wirkstoffen messen und daher überwachen? Die Frage ist für unfraktioniertes Heparin, niedermolekulare Heparine, Fondaparinux und die beiden neuen direkten Faktor-Xa-Hemmer Rivaroxaban und Apixaban ohne Weiteres zu bejahen, sagte Prof. Walter Wuillemin, Stv. Leiter Zentrum für Labormedizin, Kantonsspital Luzern. Für die allen gemeinsame (direkte oder indirekte) Anti-Faktor-Xa-Aktivität gibt es etablierte Tests, die in der Schweiz von den neun Labors der RivaMoS-Studiengruppe validiert werden. Auch zur Bestimmung der Anti-Faktor-IIa-Aktivität stehen im Fall von Dabigatran etablierte Tests zur Verfügung.

Braucht es überhaupt ein Monitoring?

Ziel wäre eine Erfassung der adäquaten Intensität der Antikoagulation, wie sie sich in klinischen Endpunkten niederschlägt. Das Monitoring führt in diesem Fall zu einem individuellen Vorgehen bei der Dosierung und zur notwendigen Abschätzung der Compliance. Für die Vitamin-K-Antagonisten ist der Wert des Monitorings zweifelsfrei dokumentiert, der therapeutische INR-Zielbereich weist konsekutiv den Weg. Ähnliches gilt für das unfraktionierte Heparin, dessen Wirkung nach Überzeugung von Prof. Wuillemin mittels Messung der Anti-Xa-Aktivität oder der Thrombinzeit überwacht werden soll. Anders verhält es sich jedoch mit den niedermolekularen Heparinen und

Fondaparinux. Für diese Antikoagulanzen wurde der Nachweis des klinischen Nutzens ohne Laborüberwachung erbracht. Zu den speziellen Situationen, in denen auch bei diesen Antikoagulanzen ein Monitoring mittels Anti-Xa-Aktivitätsmessung sinnvoll oder sogar notwendig ist, gehören der perioperative Zeitraum, Notfallsetting, Niereninsuffizienz, Überdosierung, Adhärenzkontrolle oder Schwangerschaft.

Für die neuen oralen direkten Antikoagulanzen ist kein Zielbereich bekannt. In den grossen klinischen Studien zur Etablierung der Wirkung auf klinische Endpunkte wurden fixe Dosierungen eingesetzt. Zwar kann die

Wirkstoffkonzentration eines NODAC im Blut gemessen werden. Dies muss aber zu den aus Studien bekannten Spiegeln in Beziehung gesetzt werden und gibt im Grunde nur die Information, dass man sich beim gegebenen Patienten in einem vergleichbaren Bereich und daher vermutlich in therapeutischer Sicherheit befindet. Dieser Analogieschluss kann wiederum seinen Sinn in speziellen Situationen haben, wie perioperativ, im Notfallsetting, bei Niereninsuffizienz oder bei der Frage nach einer Überdosierung. Das Labormonitoring (bzw. die Messung der Wirkstoffkonzentration) kann aber – unabhängig von der Art der Antikoagulation – nie das klinische Moni-

toring ersetzen, mahnte Prof. Wuillemin zum Schluss. ❖

Halid Bas

Referenzen:

1. Connolly SJ et al., RE-LY Steering Committee and Investigators: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361(12): 1139–1151.
2. Patel MR et al., ROCKET AF Investigators: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(10): 883–891.
3. Granger CB et al., ARISTOTLE Committees and Investigators: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(11): 981–992.
4. Schulman S, Crowther MA: How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood* 2012; 119(13): 3016–3023.