

Antikoagulation mit DOAK

Welche Patienten davon profitieren

Zu den direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) gibt es mittlerweile immer mehr Daten, der Umgang mit dieser Substanzklasse ist routinierter und die Therapie für die Patienten einfacher geworden. Was vor elektiven Operationen beachtet werden muss, bei welchen Patienten mit DOAK Vorsicht geboten ist und welche davon besonders profitieren, fasste Prof. Jürg Hans Beer, Direktor und Chefarzt Department Innere Medizin, Kantonsspital Baden, am Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin (SGAIM) in Basel zusammen.



Foto: vh
Prof. Jürg Hans Beer

Über zehn Jahre nach Einführung der DOAK hat sich ihr Einsatz zur Prävention und Therapie von venösen Thromboembolien sowie zur Hirnischlagprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern ab einem CHA₂DS₂-VASc-Score von ≥ 2 etabliert. Bei Patienten mit mechanischen Herzklappen und meist rheumatisch bedingten mittleren bis schweren Mitralklappenstenosen sind sie gemäss den ESC/EHRA-Guidelines jedoch kontraindiziert (1). Inzwischen zeigte aber eine koreanische Registerstudie mit 2230

Patienten mit Vorhofflimmern und Mitralklappenstenosen unter DOAK eine nahezu halb so grosse Rate an ischämischem Hirnischlag und systemischen Embolien wie unter Warfarin (2,22 vs. 4,19%/Jahr). Intrakranielle Blutungen traten ebenfalls viel seltener auf (0,49 vs. 0,93%/Jahr) (2). Diese Resultate deuten an, dass die Anwendung von DOAK auch Patienten mit Mitralklappenstenosen einen Vorteil bringen kann, doch müssen diese Ergebnisse nun erst in einer randomisierten, kontrollierten Studie bestätigt werden.

Vorgehen vor elektiven Operationen

Bei Patienten mit Vorhofflimmern, die mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) antikoaguliert sind, soll in der Regel vor Operationen der VKA 3 bis 5 Tage vorher abgesetzt werden. Ist das Blutungsrisiko niedrig bis mittelhoch und das Throm-

boembolierisiko hoch, empfiehlt es sich jedoch gemäss Beer, den VKA in Absprache mit dem Chirurgen gar nicht abzusetzen. Man denke hier beispielsweise an zahnärztliche, dermatologische oder auch ophthalmologische Eingriffe, bei denen bei Risikopatienten der VKA häufig zu Unrecht abgesetzt werde, so Beer.

Wenn das Blutungsrisiko jedoch hoch ist bei moderatem Thromboembolierisiko, soll der VKA zwar abgesetzt, die Pausendauer aber verkürzt werden. Nur bei sehr hohem Thromboembolierisiko bedarf es nach Einschätzung von Beer einer Überbrückung mit niedermolekularem Heparin.

Wie nämlich eine grössere Studie zeigte, ist beim Bridging die duale Phase der Antikoagulation nach erfolgter Operation die gefährliche Zeit, bei der es innerhalb von 30 Tagen häufiger zu schweren Blutungen kommen kann als mit einer unüberbrückten VKA-Pause (3). Damit rechtfertigt sich ein Bridging nur bei Patienten mit hohem und sehr hohem Thromboembolierisiko, nicht aber beim durchschnittlichen Patienten, betont Beer.

Bei mit DOAK antikoagulierten Patienten ist es einfacher, da diese Substanzklasse eine kürzere Halbwertszeit hat. Hier reicht im Fall von Dabigatran ein Absetzen 24 Stunden vor dem Eingriff. Eine Studie mit 541 Patienten, unter ihnen 40 Prozent mit erhöhtem Blutungsrisiko, deren DOAK zwischen 24 und 96 Stunden vor dem Eingriff gestoppt wurde, zeigte eine Rate von schweren Blutungen von 1,8 Prozent und eine solche von leichteren Blutungen von 5,2 Prozent innerhalb von 30 Tagen. Trotz Unterbruch des DOAK trat nur 1 Fall (0,2%) einer transienten ischämischen Attacke auf (4).

KURZ & BÜNDIG

- ▶ DOAK können in den meisten Fällen eingesetzt werden, aber nicht bei allen.
- ▶ Individualisierung beim Einsatz von DOAK ist wichtig.
- ▶ Spiegelmessung in speziellen Situationen (z.B. im Notfall, bei schlechter Compliance) ist nützlich.
- ▶ Bei schwierigen Fällen Rücksprache mit dem Spital nehmen.
- ▶ Bei der Antikoagulation an Interaktionen, Organ dysfunktionen und die Compliance denken.

DOAK für über 75-jährige Patienten?

Bei älteren Patienten mit Vorhofflimmern herrscht unter den Hausärzten Zurückhaltung bei der Verabreichung von DOAK. Gründe dafür sind unter anderem ein befürchtetes höheres Blutungsrisiko infolge Polypharmazie sowie die fehlende Einstell- und Kontrollmöglichkeit des INR und die deswegen allenfalls höhere Thromboemboliegefahr. Gemäss dem neuesten Review über die grossen DOAK-Studien mit über 70 000 Patienten, darunter über 27 000 über 75-Jährige, sind solche Bedenken bei dieser Altersklasse jedoch unbegründet: Im Vergleich zu Warfarin reduzierten die DOAK (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban) die Raten

Tabelle:

Wirksamkeit und Sicherheit von DOAK bei Patienten < 75 Jahre mit Vorhofflimmern

Studie	Vergleich HR (95%-KI)	Hirnschlag/SEE	Schwere Blutung	Intrakraniale Blutung
RE-LY (n = 7258 ≥ 75 Jahre)	Dabigatran 150 mg 2 x/Tag vs. Warfarin	0,67 (0,49–0,90)	1,18 (0,98–1,42)	0,42 (0,25–0,70)
ROCKET-AF (n = 6229 ≥ 75 Jahre)	Rivaroxaban 1 x/Tag vs. Warfarin	0,80 (0,63–1,02)	1,11 (0,92–1,34)	0,80 (0,50–1,28)
ARISTOTLE (n = 5678 ≥ 75 Jahre)	Apixaban 2 x/Tag vs. Warfarin	0,71 (0,53–0,95)	0,64 (0,52–0,79)	0,34 (0,20–0,57)
ENGAGE-AF (n = 8474 ≥ 75 Jahre)	Edoxaban 60 mg 1 x/Tag vs. Warfarin	0,83 (0,66–1,04)	0,83 (0,70–0,99)	0,40 (0,26–0,62)

Abkürzung: SEE: systemisches embolisches Ereignis

Quelle: modifiziert nach (5)

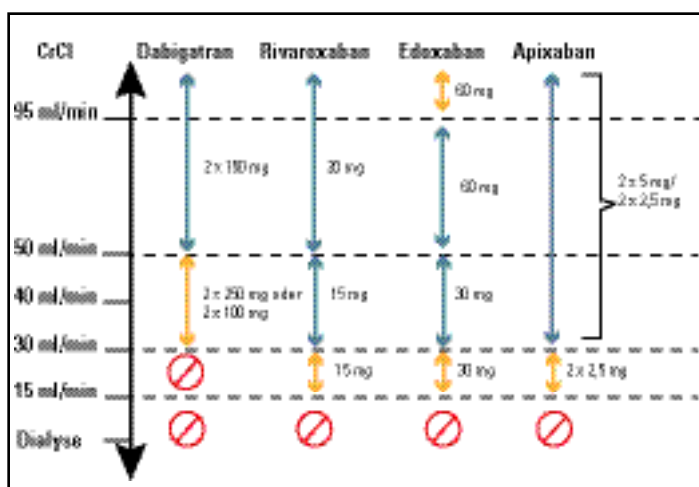


Abbildung: Einsatz von DOAK bei eingeschränkter Nierenfunktion (modifiziert nach [1])

von Hirnschlag oder systemischer Embolie um 19 Prozent, von schweren Blutungen um 14 Prozent, von tödlichen Blutungen um 51 Prozent und die Mortalität um 10 Prozent (Tabelle). Die Senkung der Hirnschlagrate kam hauptsächlich durch die 51-prozentige Reduktion von hämorrhagischem Insult zustande. Weil das Risiko für intrakranielle und tödliche Blutungen mit zunehmendem Alter steigt, ist die Reduktion in dieser Altersklasse am grössten (5).

Der Vorteil der DOAK gegenüber VKA gilt auch für die Behandlung von akuten venösen Thromboembolien. Die gepoolte Analyse der Studien in dieser Indikation zeigt für über 75-jährige Patienten unter DOAK eine grössere Reduktion von schweren Blutungen und seltener Rezidive als unter Warfarin (5).

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion

Viele ältere Patienten leiden auch unter einer Niereninsuffizienz. Bei einer geschätzten Kreatinin-Clearance (eCrCl) von 30 bis 49 ml/min/1,73 m² (Dabigatran, Rivaroxaban, Edoxaban) und 25 bis 49 ml/min/1,73 m² (Apixaban) ist der Nutzen der DOAK bei der Reduktion von systemischen Embolien oder Hirnschlag gegenüber Warfarin grösser, dies bei nicht grösserer Blutungsgefahr (6). DOAK sind bei eingeschränkter Nierenfunktion gemäss Empfehlung von Beer bei einer CrCl von 30 bis 50 ml/min/1,73 m² indiziert. Bei dar-

unter liegenden Spiegeln (15–30 ml/min/1,73 m²) sollte die Abschätzung individuell erfolgen (Abbildung).

Liegt eine fortgeschrittene Lebererkrankung mit erhöhter Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko inklusive Zirrhose der Child-Pugh-Kategorie C vor, sind DOAK kontraindiziert, da solche Patienten in allen DOAK-Studien ausgeschlossen wurden (1).

Haben Patienten ein Körpergewicht von unter 50 oder über 120 kg, sollten Plasmaspiegel gemessen werden. Die Nierendurchblutung und die CrCl und damit auch die Elimination der DOAK können bei adipösen Patienten erhöht sein. Adipöse Patienten benötigen möglicherweise eine höhere Dosis (1). Bei untergewichtigen Patienten sind auch häufig Komorbiditäten wie hohes Alter, Gebrechlichkeit, Krebs oder Niereninsuffizienz vorhanden, die sowohl das Hirnschlagrisiko wie auch das Blutungsrisiko erhöhen können. Überdies wird bei untergewichtigen Personen die Nierenfunktion aufgrund der reduzierten Muskelmasse häufig falsch eingeschätzt. Die Guide-

lines geben keine generelle Empfehlung für die Anwendung von DOAK bei unter- und stark übergewichtigen Patienten, da diese in den grossen Studien unterrepräsentiert waren (1).

Alle auf DOAK umstellen?

Auf VKA gut eingestellte Patienten umzustellen, sei Ermessenssache, so Beer. Diese Entscheidung sollte mit dem Patienten gemeinsam getroffen werden, damit dieser sie auch mittragen und sich an die Einnahmeverfahren halten kann. Was spricht dagegen? Eine gut eingestellte Therapie zu verändern, bringt Unruhe und provoziert Unsicherheiten und Einnahmefehler. Was spricht dafür? Die Therapie wird einerseits einfacher, und andererseits gelte es zu bedenken, dass jeder zweite Patient mit Hirnblutung diese mit einem mit VKA perfekt eingestellten Quick erleide, so Beer abschliessend. ▲

Valérie Herzog

Quelle: «NOAC: Indikationen und Kontraindikationen», Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin, 5. bis 7. Juni 2019, in Basel.

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. European Heart Journal 2018; 39: 1330–1393.

2. Kim JY et al.: Outcomes of direct oral anticoagulants in patients with mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2019; 1123–1131.
3. Douketis JD et al.: Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2015; 373: 823–833.
4. Schulman S et al.: Perioperative management of dabigatran: a prospective cohort study. *Circulation* 2015; 132: 167–173.
5. Chan NC et al.: How I manage anticoagulant therapy in older individuals with atrial fibrillation or venous thromboembolism. *Blood* 2019; 133: 2269–2278.
6. Qamar A et al.: Stroke prevention in atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2016; 133: 1512–1515.