

Vorhofflimmern

Praktische Anwendung der neuen Antikoagulantien zur Schlaganfallprävention

Die Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern (VHF) stellt eine grosse Herausforderung an den behandelnden Arzt dar. Die dazu zur Verfügung stehenden Vitamin-K-Antagonisten (VKA) sind sehr effektiv in der Prävention von ischämischen Schlaganfällen und reduzieren das Risiko dieser Komplikation um mehr als 60% (1). Allerdings ist das therapeutische Fenster schmal, und es braucht zur optimalen Einstellung der Therapie (Ziel INR 2.0–3.0) regelmässige Blutkontrollen (1). Meist besteht eine Unterversorgung von Risikopatienten, so dass weniger als 70% mit einer Indikation zur oralen Antikoagulation diese auch erhalten. Die einfacher handzuhabenden neuen oralen Antikoagulantien (NOAKs) stellen eine sehr gute Alternative zu den VKAs dar.



La prévention de l'AVC dû à la fibrillation auriculaire (FA) est un défi majeur pour le médecin traitant. Les antagonistes de la vitamine K (AVKs) sont très efficaces dans la prévention des accidents ischémiques cérébraux, et réduisent le risque d'au moins 60% (1). Toutefois, la marge thérapeutique est étroite et des contrôles sanguins réguliers sont nécessaires pour un réglage optimal de la thérapie (cible INR 2,0–3,0). Moins de 70% des patients avec une indication à l'anticoagulation orale la reçoivent en réalité. Les nouveaux anticoagulants oraux qui sont plus faciles à utiliser (NOACs) sont une très bonne alternative aux AVKs.

Der optimale Zielbereich einer VKA-Therapie wird in über einem Drittel der Therapiezeit nicht erreicht, womit bei einem beträchtlichen Teil der Patienten kein adäquater, dauerhafter Schutz gegenüber ischämischen Schlaganfällen vorliegt (2). Neben starken genetischen Schwankungen wird die Therapie mit VKA zusätzlich durch zahlreiche Interaktionen mit häufig angewendeten Medikamenten, wie Amiodaron, Statinen, Antibiotika und Omeprazol sowie vielen Nahrungsmitteln stark beeinflusst. Dies führt zu Nebenwirkungen und schmälert den Therapieerfolg (3). Schliesslich besteht eine Unterversorgung von Risikopatienten: weniger als 70% der Patienten mit einer Indikation zur oralen Antikoagulation erhalten diese auch (4).

Einfacher zu handhabende neue orale Antikoagulantien mit weniger Nebenwirkungen und Interaktionen sind vor einiger Zeit zugelassen worden. Diese sollen hier kurz vorgestellt werden.

Studienlage

Drei NOAKs sind zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern in der Schweiz zugelassen: Dabigatran (Pradaxa®), Rivaroxaban (Xarelto®) und Apixaban (Eliquis®). Alle drei haben in grossen,



Dr. med. Philipp Krisai
Basel



Prof. Dr. med. David Conen
Basel

internationalen, randomisierten, klinischen Studien ihre Nicht-Unterlegenheit gegenüber VKA bezüglich dem primären Endpunkt, Schlaganfall und systemische Embolie, gezeigt (5–7), sodass alle Substanzen als zumindest gleich effektiv zu VKA angesehen werden können. Bezüglich Sicherheit zeigten ebenfalls alle Studien einheitlich, dass die Inzidenz von hämorrhagischen Schlaganfällen, intrakraniellen Blutungen sowie tödlichen Hämorrhagien gegenüber VKA deutlich gesenkt werden konnten. Eine bei Patienten mit VKA-Unverträglichkeit durchgeführte Studie fand sogar, dass Apixaban ein ähnlich niedriges Blutungsrisiko hat wie eine Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS), bei einer um 60% verbesserten Effektivität (8). Diese Daten zeigen einmal mehr klar auf, dass für ASS kein Platz mehr in der Schlaganfallprävention bei VHF besteht.

Praktische Anwendung und Einschränkungen

Aufgrund der überzeugenden Datenlage, dem günstigen Nebenwirkungs- und Interaktionsprofil, sowie dem wegfallenden Monitoring können die NOAKs oft als erste Wahl zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern eingesetzt werden. Zusätzlich können auch viele Patienten, die ungeeignet für eine VKA Therapie waren, nun eine adäquate Schlaganfallprävention erhalten (Dosierungsschema, siehe Tab. 1). Jedoch gibt es auch bei der Verwendung von NOAKs Einschränkungen und Kontraindikationen, welche unbedingt beachtet werden müssen. Durch die renale Elimination der Medikamente soll die Dosis von Dabigatran und Rivaroxaban bei einer Kreatinin-Clearance (CrCl) zwischen 30 und 50 ml/min auf 110 mg 2x täglich bzw. 15 mg 1x täglich reduziert werden. Bei Apixaban muss eine Dosisreduktion auf 2,5 mg 2x täglich durchgeführt werden, wenn mindestens zwei der folgenden Faktoren vorliegen: Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (133 $\mu\text{mol/l}$), Alter ≥ 80 Jahre oder Körpergewicht ≤ 60 kg. Aufgrund der fehlenden Datenlage empfehlen wir bei einer CrCl ≤ 30 ml/min generell auf NOAKs zu verzichten, obwohl die oralen Faktor-Xa-Inhibitoren in der Schweiz

offiziell bis zu einer CrCl von > 15 ml/min zugelassen sind. Aus diesen Gründen ist es wichtig die Nierenfunktion vor Einleitung der Therapie zu evaluieren. Im weiteren Verlauf muss die Nierenfunktion regelmässig überprüft werden. Ausserdem soll Dabigatran bei ≥80 jährigen Patienten auf 2 x 110 mg täglich reduziert werden.

Eine weitere Einschränkung stellt die Leberinsuffizienz dar. Während milde Einschränkungen der Leberfunktion (CHILD Pugh A und B) eine relative Kontraindikation darstellen, wo Nutzen und Risiko abgewogen werden sollen, sind die schwere Leberinsuffizienz (CHILD Pugh C) und eine begleitende hepatische Koagulopathie absolute Kontraindikationen. Dadurch ergibt sich die Notwendigkeit einer Kontrolle der Leberparameter und des Hämoglobins vor Beginn der Therapie.

Die NOAKs sind grundsätzlich nur bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern zugelassen. Gemäss einhelliger Expertenmeinung schliesst dies jedoch nicht jeden Patienten mit einem Klappenvitium aus, sondern nur Patienten mit einer relevanten, rheumatisch bedingten Mitralstenose, sowie jegliche Art einer mechanischen Herzklappe. Patienten mit Vorhofflimmern, welche per se nicht mehr antikoagulationspflichtige biologische Klappen tragen, können grundsätzlich mit NOAKs behandelt werden.

Trotz des günstigen Interaktionsprofils der NOAKs, ist die Kombination mit bestimmten Arzneimitteln relativ oder absolut kontraindiziert. NOAKs dürfen nicht mit Hemmern des P-Glykoproteins (z.B. Chinidin, Dronedaron, Ciclosporin, Tacrolimus), HIV-Proteaseinhibitoren oder systemischer Medikation mit Azol-Antimykotika (z.B. Keto-, Itra oder Voriconazol) korezeptiert werden. In Kombination mit Dabigatran erhöhen Amiodaron und Verapamil das Blutungsrisiko um das ca. 2-fache und sollten nach Möglichkeit 2 h nach der Dabigatran-Einnahme eingenommen werden. Neben den Hemmern des P-Glykoproteins und Azol-Antimykotika kön-

nen auch Clarithro- und Erythromycin die Plasmakonzentration erhöhen. Auch starke Induktoren des P-Glykoproteins (Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut) sollten nicht gegeben werden, da diese die Plasmakonzentration der NOAKs senken können und die Wirkung entsprechend mindern. Interaktionen mit Hemmern oder Induktoren von Cyp3A4 sind nur relevant für die oralen Faktor-Xa-Inhibitoren.

Perioperatives Management und Kardioversion

Das präoperative Management bei NOAKs ist in Tabelle 2 dargestellt. Es ist nötig, Dabigatran präoperativ bei normalem Blutungsrisiko und normaler CrCl 24 h vorher abzusetzen. Dieses Zeitintervall verlängert sich bei einer CrCl ≥ 50 bis <80 ml/min auf 1–2 Tage und bei einer CrCl < 50 ml/min auf 2–3 Tage. Liegt zusätzlich noch ein erhöhtes Blutungsrisiko vor, sollte noch je ein Tag früher gestoppt werden. Rivaroxaban und Apixaban sollten unabhängig der CrCl bei normalem Blutungsrisiko 24 h präoperativ und bei hohem Blutungsrisiko 48 h präoperativ abgesetzt werden. Bei akut nötigen Eingriffen, wird empfohlen den Eingriff nach Möglichkeit mindestens 12–24 h nach der letzten Einnahme hinauszuzögern (9). Postoperativ kann grundsätzlich und in Rücksprache mit dem Chirurgen eine therapeutische Dosierung nach 24 h erfolgen, ausser bei Eingriffen mit nachfolgender Immobilisation. Hier wird die Einnahme erst nach 48 h mit allfälligem Bridging durch niedermolekulare Heparine ab 6–8 h postoperativ bis zur Wiederaufnahme der NOAKs empfohlen (10). Für eine elektrische Kardioversion unter Dabigatran konnte in einem grossen Kollektiv gezeigt werden, dass kein Unterschied der Komplikationsrate zu VKA besteht (11). Obwohl die Datenlage für die Faktor-Xa-Inhibitoren deutlich schlechter ist, bestehen aus unserer Sicht keine grundsätzlichen Bedenken, eine elektrische Kardioversion bei Patienten mit

TAB. 1 Dosierungsschema				
Medikament	Standarddosis	reduzierte Dosis	Reduzieren bei	Kontraindikationen/nicht empfohlen
Dabigatran	2 x tgl. 150 mg	2 x tgl. 110 mg	CrCl 30–50 ml/min Alter >80 Jahre Hohes Blutungsrisiko	CrCl <30 ml/min, Komedikation mit • P-Glykoprotein Inhibitoren • systemische Azol-Antimykotika • HIV-Proteaseinhibitoren Relevante Blutung in letzten 6 Monaten Leberinsuffizienz + Koagulopathie mechanische Herzklappe
Rivaroxaban	1 x tgl. 20 mg	1 x tgl. 15 mg	CrCl 30–50 ml/min	
Apixaban	2 x tgl. 5 mg	2 x tgl. 2.5 mg	≥ zwei der folgenden Punkte: S-Krea ≥ 1.5 mg/dl; Alter ≥80 Jahre; KG ≥60 kg	
CrCl = Kreatinin-Clearance, S-Krea = Serum Kreatinin, KG = Körpergewicht				

TAB. 2 Präoperatives Absetzen der NOAKs bei geplantem Eingriff (9)				
Nierenfunktion CrCl (ml/min)	Einnahme der letzten Dabigatran-Dosis vor dem Eingriff		Einnahme der letzten Xa-Hemmer-Dosis* vor dem Eingriff	
	normales Blutungsrisiko	hohes Blutungsrisiko	normales Blutungsrisiko	hohes Blutungsrisiko
≥ 80	24 h	2 Tage	24 h	48 h
≥ 50 bis < 80	1–2 Tage	2–3 Tage	24 h	48 h
≥ 30 bis < 50	2–3 Tage (>48 h)	4 Tage	24 h	48 h
*Rivaroxaban, Apixaban; CrCl = Kreatinin-clearance				

Faktor-Xa-Inhibitor Einnahme durchzuführen. Bei dieser Herangehensweise rückt jedoch eine gute Compliance des Patienten und eine gute Kommunikation durch den Arzt stark in den Vordergrund, da es keine routinemässige Gerinnungskontrolle gibt.

Wechsel von VKA auf NOAKs

Die Umstellung erfolgt durch die Einnahme des NOAK nachdem der INR auf <2.0 abgesunken ist. Falls der Patient im Laufe der Behandlung eine Einnahme vergisst, wird empfohlen sofort eine Tablette einzunehmen und am nächsten Tag mit der verschriebenen Dosierung fortzufahren. Jeder Patient mit Vorhofflimmern und zusätzlichen Risikofaktoren für einen Schlaganfall sollte bei fehlender Kontraindikation eine orale Antikoagulation erhalten. Die

NOAKs sind eine sehr gute Alternative zu den herkömmlichen VKA bei den meisten Patienten. Aufgrund der aktuellen Studienlage kann kein einzelnes Präparat klar favorisiert oder abgelehnt werden.

Dr. med. Philipp Krisai
Prof. Dr. med. David Conen MPH
 Cardiovascular Research Institute Basel
 Klinik für Innere Medizin
 Universitätsspital Basel, 4031 Basel
 philipp.krisai@usb.ch

✚ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ NOAKs reduzieren das Risiko für intrakranielle Blutungen um mindestens 50 % im Vergleich zu VKA
- ◆ Alle aktuell zugelassenen NOAKs sind in Bezug auf Schlaganfallprävention den VKA mindestens ebenbürtig
- ◆ Vor Beginn der Therapie müssen Nieren- und Leberfunktion sowie das Hämoglobin kontrolliert werden. Die Nierenfunktion muss intervallweise überprüft werden
- ◆ Der Wechsel von VKA auf NOAKs gestaltet sich einfach
- ◆ Acetylsalicylsäure hat keine Berechtigung mehr in der Schlaganfallprävention bei VHF

Message à retenir

- ◆ Les NOACs réduisent le risque de saignement intracrânien par au moins 50% par rapport aux AVKs
- ◆ Tous les NOACs actuellement approuvés sont au moins égaux aux AVKs en termes de prévention de l'AVC
- ◆ Avant de commencer le traitement, la fonction rénale et la fonction hépatique et l'hémoglobine doivent être contrôlées. La fonction rénale doit être contrôlée à intervalles.
- ◆ Le changement des AVKs aux NOACs est simple
- ◆ L'aspirine n'a plus de place dans la prévention de l'AVC dû à la FA

ANKÜNDIGUNG



Vol. 4 – Ausgabe 6 – November 2014

Was bietet Ihnen die nächste Ausgabe?

- FORTBILDUNG** ➔ Antikoagulantien – neue Aspekte
- ➔ MEDIZIN FORUM
- Kongenitale Vitien
- Diabetes-Update Therapieguidelines
- Selbstmonitoring der Blutglukose
- KONGRESS** ➔ EASD-Kongress, Wien

Literatur:

1. Hart RG et al. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857–867
2. Van Walraven C et al. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and meta-regression. *Chest.* 2006;129:1155–1166
3. Holbrook AM et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med.* 2005;165:1095–1106
4. Ogilvie IM et al. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med.* 2010;123:638–645.e4
5. Connolly SJ et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139–1151
6. Patel MR et al. Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883–891
7. Granger CB et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981–992
8. Connolly SJ et al. AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364:806–817
9. Heidbuchel H et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J.* 2013;34:2094–2106
10. Lai A et al. Perioperative management of patients on new oral anticoagulants. *Br J Surg.* 2014;101:742–749
11. Nagarakanti R, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation.* 2011;123:131–136