

# Antikoagulation bei Vorhofflimmern

## Eine neues Zeitalter hat begonnen

M. Moser; C. Bode

Innere Medizin III (Kardiologie und Angiologie), Universitätsklinik Freiburg

### Keywords

New anticoagulants, atrial fibrillation, apixaban, dabigatran, rivaroxaban

### Summary

Atrial fibrillation is one of the most frequent reasons for therapeutic anticoagulation in everyday practice. Oral vitamin K antagonists such as Marcumar have been state of the art anticoagulants to prevent thromboembolic events in patients with atrial fibrillation and additional risk factors. But these drugs are accompanied by disadvantages such as increased bleeding risk and impaired quality of life caused by interactions with food or other medications as well as frequent controls of INRs.

The new anticoagulants apixaban, rivaroxaban and dabigatran are direct antagonists of coagulation factors (FXa or FIIa) and demonstrate a promising risk/benefit profile in large clinical trials compared with vitamin K antagonists. Their approval for clinical use will open up new therapeutic perspectives for patients with atrial fibrillation and indication for anticoagulation.

### Schlüsselwörter

Neue Antikoagulanzen, Vorhofflimmern, Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban

### Zusammenfassung

In der klinischen Praxis ist Vorhofflimmern eine der häufigsten Indikationen für eine therapeutische Antikoagulation. Orale Vitamin-K-Antagonisten wie Marcumar sind zurzeit noch die Standardpräparate, um bei Patienten mit Vorhofflimmern und zusätzlichen thromboembolischen Ereignissen zu verhindern. Allerdings sind diese Substanzen mit Nachteilen wie erhöhtem Blutungsrisiko und Einschränkung der Lebensqualität durch Interaktionen mit Nahrungsmitteln und anderen Medikamenten sowie durch häufige Messungen des INR verbunden.

Die neuen Antikoagulanzen Apixaban, Rivaroxaban und Dabigatran wirken direkt gegen Gerinnungsfaktoren (FXa oder FIIa) und zeigen in klinischen Studien ein vielversprechendes Risiko/Nutzen-Profil im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten. Durch ihre klinische Zulassung eröffnen sich neue therapeutische Perspektiven für Patienten mit Vorhofflimmern und Indikation zur Antikoagulation.

### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Martin Moser  
Universitätsklinik Freiburg  
Innere Medizin III (Kardiologie und Angiologie)  
Hugstetter Str. 55, 79106 Freiburg

### Anticoagulation in atrial fibrillation – A new era has begun

Hämostaseologie 2012; 32: 37–39

doi:10.5482/ha-1186

eingegangen: 17. Oktober 2011;

angenommen: 7. November 2011;

prepublished online: November 29, 2011;

zu Gunsten einer Antikoagulation interpretiert werden sollte (1). In der Vergangenheit erfolgte die orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Da diese Substanzgruppe mit Problemen bzw. Nachteilen bezüglich Effektivität und Sicherheit sowie mit Einschränkungen der Lebensqualität behaftet ist, wurden potenzielle Nachfolgepräparate entwickelt und z. T. bereits in die Klinik eingeführt.

Apixaban und Rivaroxaban sind orale direkte Faktor-Xa-Antagonisten, während Dabigatran ein oral verfügbarer direkter Thrombinantagonist ist.

Diese Antikoagulanzen wirken reversibel und erfordern auf Grund ihrer vorhersehbaren Wirkstärke keine Kontrolle der erzielten Gerinnungshemmung (►Tab. 1). Ein weiterer Vorteil ist das geringe Interaktionspotenzial mit anderen Pharmaka oder mit Speisen.

## Studienlage

Apixaban (Eliquis®) wurde in zwei multi-zentrischen Studien bei Patienten mit Vorhofflimmern untersucht. In AVERROES wurden 5599 Patienten mit Vorhofflimmern und mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor, die für eine Therapie mit VKA nicht geeignet waren, doppelblind randomisiert mit Azetylsalicylsäure (ASS) oder Apixaban behandelt (2). Schon lange ist bekannt, dass ASS nur eine limitierte anti-thrombotische Wirkung bei Vorhofflimmern hat. Dementsprechend konnte Apixaban in einer Dosierung von 2×5 mg/d seine antithrombotische Aktivität im Vergleich zu ASS überlegen demonstrieren. Das Risiko einen Schlaganfall oder eine Embolie zu erleiden war unter Apixaban in etwa halbiert. Bemerkenswerterweise waren die Blutungsraten unter Apixaban aber

## Vorhofflimmern und Antikoagulation

Vorhofflimmern ist eine häufige Rhythmusstörung, die je nach Begleitumständen eine Antikoagulation zur Verhinderung von thrombotischen Komplikationen er-

fordert. Das thrombotische Risiko kann mit Hilfe des CHADS<sub>2</sub> oder neuerdings dem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Scores quantifiziert werden. Die aktuellen Leitlinien empfehlen eine Antikoagulation bei einem Score ab jeweils 2. Bei einem Score von 1 herrscht eine „Grauzone“, die vom behandelnden Arzt nach individueller Abwägung tendenziell

nicht signifikant erhöht, so dass die Studie aufgrund des überlegenen Nutzen/Risiko-profils von Apixaban vorzeitig abgebrochen wurde.

In der ARISTOTLE-Studie wurde geprüft, ob Apixaban in der gleichen Dosierung auch gegenüber Warfarin mit einem Ziel-INR von 2–3 überlegen ist (6). Die Behandlung erfolgte doppelblind randomisiert. Bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko, die durch Vorliegen von zwei der Risikomarker (Lebensalter > 80 Jahre, Körpergewicht unter 60 kg, Kreatinin > 1,5 mg/dl) gekennzeichnet waren, wurde die Apixaban-Dosis auf 2×2,5 mg/d reduziert. Der primäre Endpunkt bestehend aus Schlaganfall und systemischer Embolie und war unter Apixaban gegenüber der Warfarin Gruppe signifikant von 1,6% auf 1,27%/Jahr reduziert. Insgesamt wurde die Gesamtsterblichkeit durch Apixaban von 3,94%/Jahr auf 3,52%/Jahr signifikant gesenkt.

Im Gegensatz zu diesen beiden Studien, in denen Patienten mit Vorhofflimmern und mittlerem Risiko (mittlerer CHADS<sub>2</sub>-Score = 2,1) eingeschlossen wurden, wurde Rivaroxaban (Xarelto®) in ROCKET-AF gezielt bei Patienten mit Vorhofflimmern und hohem Risiko mit Warfarin verglichen (8). Dementsprechend lag der mittlere CHADS<sub>2</sub>-Score in ROCKET-AF bei 3,5. In der Tat trat der Wirksamkeitsendpunkt bestehend aus Schlaganfall oder systemischer Embolie in der Rivaroxaban-Gruppe seltener auf. Bei Patienten, die das Medikament einnahmen, war Rivaroxaban daher bezüglich der antithrombotischen Wirksamkeit gegenüber Warfarin überlegen. Das Blutungsprofil von Rivaroxaban zeigt eine Reduktion schwerwiegender Blutungsereignisse wie tödliche und insbesondere auch intrakranielle Blutungen bei gleichzeitig häufigerem Auftreten von leichten Blutungen und Hämoglobinabfällen um mehr als 2 g/dl.

Der direkte Thrombinantagonist Dabigatran ist im Moment als einziger Vertreter der neuartigen Antikoagulanzen für die Indikation Vorhofflimmern zugelassen.

Dabigatran wurde in RE-LY in zwei Dosierungen im unverbundenen Vergleich zu Warfarin untersucht (2, 3). Die einge-

schlossenen Patienten hatten einen durchschnittlichen CHADS<sub>2</sub>-Score von 2,1 und somit ein mittleres Risikoprofil. Dabigatran in der höheren der untersuchten Dosierungen (2×150 mg) war effizienter den Endpunkt aus Schlaganfall und systemischer Embolie zu verhindern als Warfarin. Die niedrigere Dabigatrandosis (2×110 mg/d) war ebenso wirksam wie Warfarin führte jedoch zu weniger Blutungen. Insbesondere intrakranielle Blutungen waren unter beiden Dabigatran-Dosierungen deutlich reduziert. Dies trifft im Übrigen auch für Rivaroxaban in ROCKET-AF und Apixaban in ARISTOTLE zu. Erfreulicherweise konnten beide Dabigatran-Dosierungen auch in der Subgruppe der Patienten mit Schlaganfallanamnese bei erhaltener schlaganfall- und embolieprotektiver Wirksamkeit das intrakranielle Blutungsrisiko senken (4). Auf der anderen Seite waren in der RE-LY Population allerdings gastrointestinale Blutungen in der 2×150 mg/d Dabigatran-Gruppe gehäuft (1,5%/Jahr vs. VKA 1,0%/Jahr). Etwa 10% der mit Dabigatran behandelten Patienten berichteten über Dyspepsien. Dies ist ein signifikant höherer Anteil als in der Warfarin Gruppe und führte häufig zum Absetzen von Dabigatran. Bemerkenswert ist außerdem, dass es in der Dabigatran-Gruppe mit 2×150 mg/d zu einem numerischen Anstieg der Myokardinfarkte kam. Dieser Befund erreichte, wie in einer Nachanalyse berichtet wurde, letztlich nicht mehr das Signifikanzniveau, erscheint jedoch weiterhin dringend beobachtungspflichtig (3).

Besondere Vorsicht ist bei erhöhtem Blutungsrisiko oder Niereninsuffizienz angezeigt. Hier ist eine Dosisreduktion zu erwägen.

Die gleichzeitige Einnahme von Ketokonazol, Cyclosporin, Itrakonazol oder Tacrolimus ist kontraindiziert, da diese Substanzen die Wirkung von Dabigatran unkontrolliert verstärken können.

Ältere Patienten stellen in Bezug auf die Antikoagulation ein besonders schwieriges Patientenkollektiv dar. Bei diesen Patienten ist sowohl das thromboembolische als auch das Blutungsrisiko erhöht. Dabigatran war in allen Altersgruppen vergleichbar wirk-

sam. Allerdings geht der Sicherheitsvorteil bezüglich schwerer Blutungen, der für die Dabigatran-Dosierung 2×110 mg/d in der RE-LY-Gesamtpopulation vorhanden ist, bei den über 74-jährigen Patienten verloren und verkehrt sich in der 2×150 mg/d Dosierung sogar ins Gegenteil (5). Dagegen bleibt erfreulicherweise auch bei den älteren Patienten die deutliche Senkung des intrakraniellen Blutungsrisikos unter Dabigatran im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten erhalten.

- Bei Patienten ab 75 Jahren soll eine sorgfältige Abwägung des Blutungsrisikos erfolgen und ggf. die Dosis reduziert werden.
- Bei Patienten über 80 Jahren oder der gleichzeitigen Einnahme von Verapamil wird zu einer Dosisreduktion auf 2×110 mg geraten.

## Klinische Umsetzung

Zurzeit sind Vitamin-K-Antagonisten noch die Standardpräparate für Patienten mit Vorhofflimmern und einem Risiko-Score ab 2. Allerdings ist diese Therapie bei einigen Patienten problematisch. Das erhöhte Blutungsrisiko und die engmaschig erforderlichen Gerinnungskontrollen führen außerdem dazu, dass zahlreiche Patienten, die eigentlich antikoagulationspflichtig sind, dennoch nicht behandelt werden. Mit den neuartigen Antikoagulanzen stehen wir nun an der Schwelle zu einem neuen Zeitalter der Antikoagulation.

Die neuen oralen direkten Antikoagulanzen haben das Potenzial Vitamin-K-Antagonisten als Standardantikoagulanzen abzulösen. Derzeit sind Apixaban, Rivaroxaban und Dabigatran in dieser Entwicklung am weitesten fortgeschritten.

Dabigatran hat die Zulassung für die Thromboembolieprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern bereits erhalten. Allen drei Substanzen ist gemein, dass auf regelmäßige Blutentnahmen zur Wirksamkeitskontrolle verzichtet werden kann (► Tab. 1).

Spezifische Antidota sind momentan für keines der drei neuen Antikoagulanzen verfügbar, befinden sich jedoch z. T.

**Tab. 1**  
Eigenschaften der  
neuen direkten  
Antikoagulanzen

Wirkstoff	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatran
Target	FXa	FXa	Thrombin
oral verfügbar	ja	ja	ja
kein Monitoring	ja	ja	ja
schneller Wirkbeginn bzw. -ende: HWZ	ca. 12 h	7–11 h	12–17 h
Ausscheidung	75% Leber	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1/3 renal,</li> <li>• 2/3 metabolisiert:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– 50% Fäces,</li> <li>– 50% renal</li> </ul> </li> </ul>	80% renal
Nebenwirkungen	?	?	10% Dyspepsie
Antidot verfügbar	nein	nein	nein

HWZ: Halbwertszeit

in der Entwicklung. Klassische Maßnahmen wie die Gabe von PBSB oder rekombinantem FVII können im Notfall die Antikoagulation antagonisieren. Bei den meisten Blutungskomplikationen wird es allerdings ausreichend sein, die Einnahme der antikoagulatorischen Substanz zu pausieren. Außerdem sollte bedacht werden, dass der großzügige Einsatz von Antidota auch zur Zunahme thrombotischer Komplikationen führen könnte. Insofern ist das bisherige Fehlen von Antidota aus unserer Sicht kein gravierendes Manko. Kardioversionen können unter Dabigatran, sofern eine Vorbehandlung für drei Wochen oder kurzfristig ein transösophageales Echokardiogramm zum Thrombenausschluss erfolgte, sicher durchgeführt werden (7).

Das risikobehaftete und kostenintensive „Bridging“ (d. h. Ab- und Umsetzen der Antikoagulation von langwirksamen auf kurzwirksame Präparate) vor und nach invasiven Eingriffen kann nun entfallen.

Ob diese Einsparungen im Zusammenspiel mit den Einsparungen durch Verhinderung von ischämischen und Blutungsereignissen den deutlich höheren Preis im Vergleich zu VKA rechtfertigen werden, müssen sozioökonomische Untersuchungen zeigen. Ein Fortschritt für die betroffenen Patienten ist aus medizinischer Sicht in den randomisierten Studien auf jeden Fall erkennbar und wird nun in „real-world“-Registern weiter beobachtet.

## Schlussfolgerung

Für die Behandlung mit den neuen Antikoagulanzen kommen nach Meinung der Autoren zunächst in erster Linie Patienten in Frage, die mit der bisherigen Antikoagulation durch VKA nicht zurechtgekommen sind, sei es durch schlechte Einstellbarkeit oder durch Blutungskomplikationen. Mit zunehmender klinischer Alltagserfahrung können dann sicherlich auch weitere Patientengruppen von den Vorteilen der neuen Antikoagulanzen profitieren.

## Interessenkonflikte

M.M.: Vortragshonorare: Glaxo Smith Kline, Lilly, Boehringer Ingelheim; Beraterhonorare: Astra Zeneca, Bayer Healthcare, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, The Medicines Company.  
C.B.: Forschungsmittel: REGADO, Merck, Sanofi-Aventis, Bayer, GlaxoSmithKline, Astellas; Vortragshonorare: Bristol-Myers Squibb/ Pfizer, Daiichi-Sankyo, Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, Novartis, AstraZeneca, Lilly; Beraterhonorare: Merck, Bayer Healthcare, Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis.

## Literatur

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2011; 12: 1360–1420.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363: 1875–1876.
4. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1157–1163.
5. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363–2372.
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992.
7. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011; 123: 131–136.
8. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–891.