

Antikoagulanzen: Mythen, Mysterien und Realitäten

John W. Eikelboom

Department of Medicine, McMaster University, Ontario, Kanada

▲ Warfarin und andere Vitamin-K-Antagonisten waren die ersten oralen Antikoagulanzen, die in der klinischen Praxis eingeführt wurden. Nach einem Abstand von mehr als 60 Jahren wurden nun verschiedene Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen (NOAK) als Alternative zu Warfarin auf den Markt gebracht. Ihre Zulassung basierte auf den Ergebnissen großer randomisierter, kontrollierter Studien mit mehr als 70.000 Patienten, die zeigten, dass die NOAKs mindestens so sicher und wirksam wie Warfarin sind (1) und komfortabler für Patienten, da sie in fixer Dosierung und ohne ein Routine-Gerinnungsmonitoring gegeben werden können.

Die NOAKs haben die Möglichkeiten von Ärzten bei der Langzeitantikoagulation erweitert, aber trotz ihrer großen Einsatzmöglichkeiten sind noch nicht alle Anforderungen erfüllt. Die wichtigste davon betrifft Patienten mit Vorhofflimmern, die weiterhin potenziell vermeidbare Schlaganfälle erleiden. Die Gründe dafür trotz Verfügbarkeit vieler wirksamer Antikoagulanzen fallen in drei Hauptkategorien: mangelhafte Einnahme der Medikamente, ungenügende Antikoagulation und Unterbrechung der Antikoagulation aufgrund von Komplikationen.

Die Ursachen für eine mangelhafte Einnahme sind komplex, liegen aber hauptsächlich an einem schlechten Zugriff auf die Präparate (z.B. mangelnde Verfügbarkeit, hohe Kosten) sowie eine schwache Persistenz/Adhärenz mit der Antikoagulantientherapie. Das größte Problem bei der Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern scheint aber die ungenügende Verschreibung von Antikoagulanzen zu sein.

Eine inadäquate Antikoagulation weist auf das Schlaganfall-Restrisiko trotz Behandlung hin. Einfach die Stärke der Antikoagulation zu erhöhen, ist keine Lösung, da wir wissen, dass dies mit einer unakzeptabel hohen Blutungsrate verbunden ist. Ein alternativer Ansatz könnte sein, die NOAK-Dosierung an die Ergebnisse eines Routine-Gerinnungsmonitorings anzupassen. NOAK-Wirkstoffkonzentrationen prognostizieren thromboembolische und Blutungsereignisse (1, 2), aber die ideale Wirkstoffkonzentration variiert bei verschiedenen Patientengruppen, sodass wir nicht wissen, welche Dosierung verwendet werden muss, um einen bestimmten Wirkstoffspiegel zu erreichen. Ebenso wenig kennen wir das Endergebnis solcher Doseinstellungen auf den therapeutischen Nutzen

für die Patienten (Balance zwischen thromboembolischen und Blutungsereignissen).

Ein anderer Ansatz, um eine adäquate Antikoagulation zu erreichen, könnte eine Verbesserung auf das Ansprechen der Therapie sein. Sekundäranalysen randomisierter Studien legen nahe, dass mindestens ein Drittel der vollständig antikoagulierten Patienten mit Vorhofflimmern einen erhöhten D-Dimer-Spiegel aufweisen (4), was eine persistierende Gerinnungsaktivität widerspiegelt. Eine bestehende Gerinnungsaktivität signalisiert ein Schlaganfallrisiko und scheint mit einer Entzündung in Verbindung zu stehen. Wir überprüfen gerade, ob eine medikamentöse antiinflammatorische Therapie die Gerinnungsaktivität bei diesen Patienten senken kann und auf diese Weise das Ansprechen auf die Antikoagulantientherapie verbessert.

Bei Blutungen handelt es sich um die häufigste Komplikation einer Antikoagulantientherapie, und sie deuten unabhängig davon auf schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (5). Dementsprechend verbessern Strategien, die Blutungen verhindern oder effektiver behandeln, die Wirksamkeit und Sicherheit der Antikoagulantientherapie bei Patienten mit Vorhofflimmern. Wir testen gerade, ob die Zugabe eines Protonenpumpenhemmers zu den Antikoagulanzen gastrointestinale Komplikationen verhindern kann und so die Behandlungsergebnisse verbessert. Ebenso untersuchen wir, ob eine effektivere Therapie von Blutungen, inklusive der Verwendung von frischem im Vergleich zu älterem Blut, die Therapieergebnisse nach der Blutung positiv

unerfüllte Anforderung	Mechanismus
keine Behandlung	mangelhafter Zugriff auf Antikoagulanzen (z. B. Verfügbarkeit, Kosten), schlechte Persistenz/Adhärenz
ungenügende Behandlung	Schlaganfall-Restrisiko trotz Therapie
Behandlungskomplikationen	Blutungskomplikationen, die die Wirkung beeinträchtigen

Tab. 1: Unerfüllte Anforderungen der Antikoagulantientherapie bei Patienten mit Vorhofflimmern.

beeinflusst (6). Spezifische Antidots für NOAKs befinden sich im Anfangsstadium der Entwicklung und könnten ungünstige Ergebnisse nach Blutungen reduzieren und dadurch die Effektivität der NOAKs zur Schlaganfallprävention weiter verbessern (7-9).

Eine Thematisierung dieser Mythen, Mysterien und Realitäten der Antikoagulationstherapie könnte dabei helfen, das weiterhin bestehende Risiko tromboembolischer Erkrankungen bei Patienten mit Vorhofflimmern zu verringern.

Literatur

1. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-962.
2. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015;385:2288-2295.
3. Reilly PA, Connolly SJ, Yusuf S et al. Reply: Regarding the Effect of Dabigatran Plasma Concentrations. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2885-2886.
4. Siegbahn A, Oldgren J, Andersson U et al. D-dimer and factor VIIa in atrial fibrillation – prognostic values for cardiovascular events and effects of anticoagulation therapy: A RE-LY substudy. *Thromb Haemost* 2016 (available online).
5. Yusuf S, on behalf of Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of Fondaparinux and Enoxaparin in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2006;354:1464-1476.
6. Lauw M, Coppens M, Eikelboom JW. Recent Advances in Antidotes for Direct Oral Anticoagulants: Their Arrival Is Imminent. *Can J Cardiol* 2014;30:381-4.
7. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom JW et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015; 373:511-520.
8. Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J, Weitz JI. Idarucizumab: The Antidote for Reversal of Dabigatran. *Circulation* 2015; 132(25):2412-2422.
9. Eikelboom JW, Cook RJ, Barty R et al. Rationale and Design of the Informing Fresh versus Old Red Cell Management (INFORM) Trial: An International Pragmatic Randomized Trial. *Transfus Med Rev* 2016;30(1):25-29.

Dieser Beitrag beruht auf einem Vortrag auf der 60. Jahrestagung der GTH vom 17.-20.02.2016 in Münster.

Korrespondenzadresse

John W. Eikelboom, MBBS, MSc, FRCPC
Department of Medicine
McMaster University
1280 Main Street West
Hamilton, Ontario L8S 4K1
Kanada
E-Mail: eikelbj@mcmaster.ca

