

WISSEN AKTUELL

CARDIO UPDATE 2014 verschiedener Tagungen vom Kardiologen Urs Dürst

Neues zur Triple-Therapie und DOAK

An den ausgezeichneten kardiologischen Tagungen Ende Februar in Wiesbaden, Ende März in Karlsruhe und dem Review-Kurs 2014 mit der Mayo-Klinik in Zürich anfangs April wurden sehr praktische Empfehlungen und Informationen zu diesem wichtigen und hochaktuellen Thema vermittelt. Prof. Dr. H. Darius stellte an den beiden Kursen in Deutschland folgende sehr praktische persönliche Empfehlung (Evidenzgrad C) der Universitätskliniken Berlin zur Triple-Therapie vor (Tab. 1).

Auf Grund einer retrospektiven Auswertung der RE-LY-Studie kommt es unter Warfarin in 2,8%/Jahr zu einer schweren Blutung. In Kombination mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) steigt diese Zahl auf 4,6%/Jahr mit 2 TAH (Aspirin und Clopidogrel) sogar auf 6,3%/Jahr. Unter Dabigatran 110mg

beträgt die Blutungsrate nur 2,2%/Jahr, in Kombination mit 1 TAH 3,8%/Jahr, in Kombination mit 2 TAH 5,4%/Jahr (Circulation 2013; 127:634-640). Es waren insgesamt aber nur 800 Patienten (4,5%) der über 18000 Patienten, welche eine Triple-Therapie hatten. Auf Grund dieser Daten wird in Berlin obiges Schema mit Dabigatran 110 mg anstelle von Marcoumar (VKA) bei der Triple-Therapie favorisiert. Es gibt noch keine Daten mit Rivaroxaban und Apixaban in dieser Kombination. Zur Triple-Therapie mit DOAK fehlen noch grosse Studien! Daher sollte eine solche immer nur nach Absprache mit den involvierten Kollegen der Kardiologie/Gerinnung eingeleitet werden!

Auch in der WOEST-Studie konnte bei 573 Patienten gezeigt werden, dass die Blutungsrate mit Marcoumar und Clopidogrel ohne die zusätzliche Gabe von Aspirin nach einer PCI signifikant gesenkt werden konnte (HR 0,36). Die Senkung ging auch mit einer geringeren thromboembolischen Eventrate einher und stellte keine

TAB. 1 Empfehlungen zur Triple-Therapie (Evidenzgrad C)		
VHFLi + stabile KHK + BMS:		
D110 2xtgl. +	Aspirin (4 Wo) +	Clopidogrel (4Wo)
VHFLi + stabile KHK + DES (3.Generation):		
D110 2xtgl. +	Aspirin (4 Wo) +	Clopidogrel (3 Monate)
VHFLi + ACS + BMS:		
D110 2xtgl. +	Aspirin (4 Wo) +	Clopidogrel (12 Monate)
VHFLi + ACS + DES:		
D110 2xtgl. +	Aspirin (3 Monate) +	Clopidogrel (12 Monate)
VHFLi: Vorhofflimmern; BMS: Bare Metal Stent; DES: Drug Eluting Stent; ACS: Akutes Koronarsyndrom; KHK: Koronare Herzkrankheit, D110: Dabigatran 110 mg		

TAB. 2 Direkte orale Antikoagulantien und entsprechende Studienresultate		
Substanz/Studie	Reduktion Stroke/Embolie	Reduktion Major Bleeding
Dabigatran 150 Dabigatran 110 RELY	0,66	0,94 0,80
Rivaroxaban ROCKET AF	0,88	1,03
Apixaban ARISTOTLE	0,80	0,71
Edoxaban ENGAGE AF-TIMI48 60 mg	0,88	0,80
Kombiniert 58 541 Patienten	0,81	

TAB. 3 HAS-BLED Score: gemäss ESC-Guidelines 2012			
Letter	Clinical characteristic	Points awarded	Bleeds per 100 patient-years
H	Hypertension > 160 mmHg	1	1,13
A	Abnormal renal and liver function (1 point each) Kreatinin > 200 umol/l: Bili 2x: Trans 3x	1 oder 2	1,02
S	Stroke	1	1,88
B	Bleeding tendency or predisposition	1	3,74
L	Labile INRs (if taking VKA)	1	8,70
E	Elderly (e.g., age >65, frail condition)	1	??
D	Drugs (concomitant aspirin, NSAID) or alcohol (1 point each)	1 oder 2	Am J Med 2011;124:111
Vorsicht: Score ≥ 3 Punkte. Kein Ausschluss vor OAK. Korrektur Risikofaktoren/Kontrolle. Bevorzugt NOAK			

TAB. 4 DOAK- Interaktionen gemäss Europace/ EHF 2013					
	via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Verapamil	P-gp	+12 bis 180%		+53%	Vorsicht NI
Diltiazem	P-gp		+40%		Vorsicht NI
Amidron	P-gp	+12 bis 60%			
Dronedaron	P-gp/CYP3A4	+70 bis 100%		+85%	
... conazole	P-gp/CYP3A4	+140 bis 150%	+100%	keine Daten	+160%
Klacid	P-gp/CYP3A4	+15 bis 20%			+30 bis 54%
Johanniskraut Rifampicin Carbamezepin Phenytoin Phnobarbital	P-gp/CYP3A4 CYP2J2 ind.	-66%	-54%	-35%	mehr als -50%
PPI	GI-Absorption	-12 bis 30%	keine Daten	kein Effekt	kein Effekt

Gefährdung der Patienten mit VHFli dar (Lancet 2013;381:1167-95). Sollten diese Daten in weiteren grösseren Studien bestätigt werden, so könnte später evt. eine definitive duale Therapie mit Clopidogrel und Marcoumar die Triple-Therapie mit Marcoumar, Clopidogrel und Aspirin ersetzen.

Ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht bei einem HASBLED-Score ≥ 3 (Tab. 3), bei Patienten mit einer zeitlich verlängert notwendigen Triple-Therapie (z.B. mehrere Stents über die Zeit), bei Patienten mit einer Thrombopenie, einer entzündlichen Darmerkrankung oder einem Tumorleiden. So bedarf es immer einer individuellen Risikobeurteilung für den Entscheid herkömmliches OAK oder DOAK oder allenfalls sogar Verschluss des linken Vorhofsohres mit einem Occluder bei einer KI für eine orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern. Je nach Morphologie des linken Vorhofsohres prädisponiert dieses für mehr oder weniger cerebrale Embolien beim VHFli.

Der signifikante Vorteil der vier NOAK (Neue Orale Antikoagulantien) resp. heute werden sie DOAK genannt (Direkte Orale Antikoagulantien) ist die signifikante Senkung der schweren Blutungen mit einer RR von 0,86 und der intrakraniellen Blutungen gegenüber den Vitamin K-Antagonisten (VKA) mit 0,48 und die Nichtunterlegenheit der DOAK betreffend ischämischem Stroke

mit 0,92 in einer neuen Metaanalyse aller 4 Studien mit 71 683 Patienten (Lancet 2014; 383: 955-962).

Die DOAK werden heute infolge der vier grossen Studienergebnisse gegenüber der herkömmlichen oralen Antikoagulation (VKA) mit Marcoumar oder Sintrom favorisiert (Tab. 2.)

Bei den DOAK ist es sehr wichtig die Nierenfunktion regelmässig zu überprüfen; vor allem bei sich ändernder Klinik (z.B. Diarrhoe, Medikamente) Bei einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min sind diese kontraindiziert, Dabigatran bereits < 40 ml/min. Unter 50 ml/min muss die Dosis bei allen vier DOAK angepasst werden. Leberfunktion, Lebensalter und Körpergewicht spielen ebenfalls eine Rolle für die Dosierung. Auch bei einem HAS-Bled Score ≥ 3 sollte die Dosis reduziert werden.

Bei einer geplanten Operation muss das DOAK je nach Medikament, Nierenfunktion und dem Blutungsrisiko der geplanten Operation 24 Stunden bis 4 Tage vorher abgesetzt werden (vgl. Kompendium).

Ebenso sollten Medikamenteninteraktionen bekannt sein (Tab.4). So erhöhen z.B. folgende Medikamente die Plasmakonzentration von Dabigatran: Ketoconazole, Amiodaron, Dronedaron, Verapamil aber auch Klarithromycin und Erythromycin und

HIV-Medikamente. Rifampicin, Carbamazepin und Phenobarbital und Johanniskraut senken hingegen den Plasma-Spiegel bis zu 66%. Bei den anderen 3 DOAK fehlen häufig noch die Daten (Europace 2013;15:625-651). Zu beachten ist auch, dass verschiedene Medikamente und Pflanzen, welche oft nicht vom Arzt verschrieben werden, wie Ginkgo oder Ginseng, Blaubeeren, Knoblauch, Schabzigerklee u.a. die Gerinnung ebenfalls beeinflussen können. Bis zu 60% der Patienten nehmen solche Supplemente.

Bei venösen Thrombosen und Lungenembolien gibt es nun auch sehr positive grosse Studien Resultate mit DOAK und bereits auch bei uns eine Zulassung für Rivaroxaban. Beim nicht valvulären Vorhofflimmern haben die DOAK eine Klasse I A Empfehlung ab einem CHADSVASc Score von ≥ 2 resp. eine IIa Empfehlung ab einem Punkt. Bezüglich der Wahl des Antikoagulans wird auf Grund des geringeren Blutungsrisikos den neuen Substanzen der Vorzug gegeben. Bei labilem INR unter VKA werden DOAK mit einer Klasse I Indikation empfohlen.

Entscheidend ist wie erwähnt die Verminderung der hämorrhagischen Strokes aller DOAK um 50% verglichen mit den VKA. Eine mögliche Erklärung für die verminderten Hirnblutungen (Mikrobleeds im MRI) und die hämorrhagischen Schlaganfälle im Vergleich zu einer Therapie mit Vitamin K-Antagonisten ist die erhöhte Expression des Gewebefaktors VII im Hirn, welcher für die Hämostase verantwortlich ist und von Marcoumar gehemmt wird im Gegensatz zu den DOAK.

Hingegen ist die Rate der GI-Blutungen unter den DOAK mit 1,25 höher als mit Marcoumar. Marcoumar hat insgesamt bis zu 1/3 höhere Blutungsraten verglichen mit Apixaban. Ebenso ist zu beachten, dass unter den Marcoumar Patienten 30 bis 50% nicht im Ziel-INR-Bereich liegen. In der Schweiz sind dies in der RE-LY Studie 32%. Ausserhalb von Studien dürfte die Zahl wesentlich höher liegen.

Bei folgenden Indikationen ist Marcoumar aber eine klare Indikation und DOAK sind kontraindiziert:

- ▶ Mechanische Herzklappen
- ▶ LV-Thrombus
- ▶ Rheumatisches Mitralvitium (Mitralstenose)

- ▶ Kreatinin-Clearance < 30 ml/min
- ▶ Fehlende Compliance der Patienten (INR-Monitoring)
- ▶ Stabile INR's und keine Blutungen bei langjährigen Marcoumarpatienten
- ▶ INR-Selbstkontrollen

Wichtig ist auch, dass der INR und die aPTT unter DOAK je nach Einnahme des Medikamentes und der Halbwertszeit ansteigt. Als Monitoring können diese daher nicht verwendet werden.

Registerdaten deuten darauf hin, dass die Kombinationstherapie mit Antikoagulantien plus Thrombocytenhemmer entgegen den Leitlinien viel zu häufig eingesetzt wird. Erste Ergebnisse zeigen, dass möglicherweise auf Aspirin verzichtet werden kann, wodurch das stark erhöhte Blutungsrisiko (+50 resp. 84%) signifikant gesenkt werden könnte. Derzeit fehlen auch Daten mit den neueren potenten P2Y12 – Inhibitoren Prasugrel und Ticagrelor mit DOAK.

Daher ist es wichtig, Aspirin ohne klare Indikation nicht zu verordnen. Ist doch das Blutungsrisiko/Jahr mit 0,93 fast so hoch wie mit Marcoumar mit 1,0.

Bei Patienten mit stabiler KHK, bei denen in den letzten 12 Monaten kein ACS oder eine Stentimplantation zu verzeichnen war, favorisieren die ESC/ DGK Leitlinien bei VHFli eine alleinige orale AK mit VKA(IIbC Indikation).

In den ESC/DGK-Leitlinien liest sich das so: „Bei Patienten mit stabiler vaskulärer Begleiterkrankung (z.B. > 1 Jahr ohne akutes Ereignis) kann eine VKA-Monotherapie erwogen werden und ohne weitere kardiovaskuläre Ereignisse sollte keine begleitende Therapie mit Thrombozyteninhibitoren erfolgen.“

Dafür ist die Datenlage aber noch klein. Nach einer dänischen Arbeit aus Kopenhagen: Das Herzinfarkt- und Koronartod-Risiko war bei alleiniger VKA-Antikoagulation nicht höher als bei VKA-Therapie plus ASS oder VKA plus Clopidogrel (Circulation 2014; Online 27. Januar).

Zur alleinigen Verordnung von DOAK bei der stabilen CHK fehlen heute Daten, geschweige eine Empfehlung.

▼ Dr. med. Urs N. Dürst, Zollikon

ANKÜNDIGUNG



Vol. 4 – Ausgabe 4 – Juli 2014

Was bietet Ihnen die nächste Ausgabe?

FORTBILDUNG ➔ Schwerpunkt: Diabetes

➔ MEDIZIN FORUM

Interventionelle Stroke-Behandlung

Hypertonie-Management

Offenes Foramen ovale

KONGRESS ➔ SGK-Jahrestagung, Interlaken