

Was ist bei der Anwendung zu beachten?

Einsatz der NOAK bei Leber- und Niereninsuffizienz

Mit Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban haben drei orale Antikoagulantien (Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOAK) im klinischen Alltag bei der Prophylaxe und Behandlung von thromboembolischen Ereignissen Einzug gehalten (1,2). Weiter steht mit Edoxaban ein viertes Präparat kurz vor der Markteinführung. Das Aufkommen der NOAK hat die Gerinnungshemmung in vielerlei Hinsicht revolutioniert und vereinfacht.

Avec le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban, trois anticoagulants oraux (non-vitamin K oral anticoagulants, NOAC) ont fait leur entrée dans la pratique clinique pour la prophylaxie et le traitement des événements thromboemboliques (1,2). En plus, avec l'edoxaban une quatrième préparation se trouve juste avant le lancement. L'avènement des NOACs a révolutionné et simplifié l'anticoagulation à bien des égards.

In grossen, randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass die NOAK den Vitamin-K-Antagonisten (VKA) gegenüber bei Patienten mit Vorhofflimmern, Lungenembolien oder auch bei der perioperativen Thromboembolie-Prophylaxe mindestens ebenbürtig oder sogar überlegen sind (1–3). Insbesondere die deutliche Reduktion des Risikos für intrakranielle Blutungen stellt einen grossen Vorteil dieser Präparate gegenüber den VKA dar (1–3). Die vier oben aufgeführten Antikoagulantien haben wesentliche pharmakologische Unterschiede, die es vor deren Verschreibung zu bedenken gilt (Tab. 1). Dieser Artikel soll die wesentlichen Punkte, die bei der Antikoagulation mit diesen oralen NOAK bei Patienten mit einer Nieren- oder Leberinsuffizienz zu beachten sind, hervorheben.

Überlegungen vor Therapieinitiation mit einem NOAK

Vor Therapiebeginn mit einem NOAK sollte geklärt werden, ob die Indikation für die vorgegebene Substanz stimmt. Es sollte auch das Interaktions-, Blutungs- und allgemeine Komplikationsrisiko abgeschätzt werden, gegebenenfalls unter Einbezug von Risiko-Scores (z.B. HAS-BLED-Score). Weiter wird auch empfohlen vorgängig, eine Blutbild- und Gerinnungskontrolle sowie Bestimmung der Transaminasen und Nierenretentionsparameter vorzunehmen (1–3).

NOAK bei Niereninsuffizienz

Eine Einschränkung der Nierenfunktion geht mit einem erhöhten Risiko für sowohl Blutungskomplikationen wie auch thromboembolische Ereignisse einher (1,3). Studien implizieren, dass eine geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ein unabhängiger Prädiktor für thromboembolische Ereignisse bei Vorhofflimmern ist (1,3). Dieses Risiko kann mittels Antikoagulantien eingedämmt werden. Die Nierenfunktion korreliert direkt mit der Thrombozytenfunktion und der plasmatischen Gerinnung. Eine Einschränkung der renalen Exkretions-

funktion zieht konsekutiv eine Verlängerung der renalen Exkretion und somit auch eine Akkumulation der NOAK nach sich. Das Ausmass dieser Akkumulation hängt direkt vom Schweregrad der Nierenfunktionsstörung und der Substanz selbst ab (Tab. 1).

Die grossen NOAK-Studien schlossen eine Vielzahl von Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance zwischen 30 bis $49 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ein (3). Basierend auf den Daten von Pharmakodynamik- und Kinetik Studien hatten die Autoren vorgängig die zu verabreichende Dosis entsprechend der zugrundeliegenden Nierenfunktion ermittelt. Hingegen liegen bisher insgesamt weniger Erfahrungswerte bezüglich des Einsatzes von NOAK bei Patienten mit einer eGFR von $< 25\text{--}30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ und somit schweren Nierenfunktionseinschränkung vor (3). Bisher ist auch ein direkter Vergleich der NOAK bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht möglich, da es noch keine direkten Vergleichsstudien gibt (3). Es wird empfohlen bei Patienten mit einer Antikoagulationsindikation, welche NOAK einnehmen, in regelmässigen Abständen die Nierenretentionsparameter zu messen und die Clearance zu berechnen. Das Monitoring der Nierenfunktion ist insbesondere beim Dabigatran wichtig, da diese Substanz zu zirka 80% renal ausgeschieden wird (Tab. 1) (3). Im Allgemeinen sollte bei Situationen, in welchen eine Verschlechterung der Nierenfunktion antizipiert werden kann (bspw. bei Diarrhö, Dehydratation, schweren Infekten resp. einer schweren Sepsis), eine Pausierung oder Umstellung der Therapie mit NOAK erwogen werden (3). Es sollte auch bedacht werden, dass insbesondere beim Vorhofflimmern die Datenlage bezüglich der Sicherheit und des Nutzens von VKA bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (eGFR $< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) kontrovers ist (3). Es wurden nur relativ wenige Patienten mit einer eGFR $< 30 \text{ mL/min}$ in den bisherigen NOAK Studien untersucht. Ganz grundsätzlich sind die NOAK bei Patienten mit einer eGFR $< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ gemäss den



Dr. med. Matthias Bossard
Basel



PD Dr. med. Michael Kühne
Basel

TAB. 1 Pharmakologische Eigenschaften der NOAK (Dosierungen für Indikation Vorhofflimmern (3))				
	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Pharmakologisches Ziel	Thrombin	Faktor Xa	Faktor Xa	Faktor Xa
Prodrug	Ja	Nein	Nein	Nein
Dosis-Anpassung	Alters- und eGFR-abhängig	eGFR-abhängig	Alters-, eGFR- und gewichtsabhängig	eGFR-, Komedikation- und gewichtsabhängig*
Bioverfügbarkeit (%)	6	80	70	Offen
Proteinbindung (%)	35	90	90	55
Dosierungsintervalle*	2x/Tag	1x/Tag	2x/Tag	1x/Tag
Halbwertszeit (h)	12–14	7–11	12	8–10
Renale Exkretion (%)	80	35	25	40
Routinemässiges Monitoring	Nein	Nein	Nein	Nein
Interaktionen	p-Glykoprotein	Cytochrom P3A4 und p-Glykoprotein	Cytochrom P3A4 und p-Glykoprotein	Cytochrom P3A4 und p-Glykoprotein

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
 * Gemäss der ‚Effective aNticoagulation with factor xA next GEneration in AF-Thrombolysis In Myocardial Infarction 48‘ (ENGAGE AF-TIMI 48)-Studie

Richtlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie nicht empfohlen (2). Interessanterweise hat die amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) Dabigatran (75 mg zweimal täglich) bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz im CKD Stadium 4 aufgrund von Pharmakokinetik und -dynamik Studien zugelassen. Die schweizerischen Zulassungsbehörden raten hingegen vom Gebrauch von Dabigatran bei einer eGFR von < 30 ml/min/1.73m² ab, und die Dosis von 75 mg Dabigatran ist in der Schweiz auch nicht zugelassen. Rivaroxaban sollte bei schwerer renaler Dysfunktion nur unter Vorsichtsmassnahmen (engmaschige Überwachung bzgl. Blutungsstigmata, Zeichen für eine Anämie und der Nierenfunktion) und nach Dosisreduktion auf 15 mg/Tag verabreicht werden. Die Rivaroxaban Plasmakonzentration ist bei diesen Patienten im Mittel um das 1.6 fache erhöht. Für Apixaban gilt eine spezielle Regelung basierend auf Alter, Gewicht und Kreatininwert (Tab. 2).

Das Vorliegen einer terminalen resp. dialysepflichtigen Niereninsuffizienz potenziert das Blutungs- und Thromboembolie-Risiko. Es werden bei diesen Patienten mit VKA Blutungsraten von 10–54% pro Jahr beschrieben (3). Dialysepflichtige Patienten sind seltener im therapeutischen INR-Zielbereich und sind tendenziell eher gar suprathérapeutisch antikoaguliert. Wie bereits angeführt, wurde bei Patienten mit schwerer resp. terminaler Niereninsuffizienz und Vorhofflimmern der Nutzen der VKA, insbesondere in der Primärprophylaxe von thromboembolischen Ereignissen, aufgrund retrospektiver Daten kritisch hinterfragt (3). Somit sind auch die zugelassenen NOAK bei einer eGFR < 15 ml/min/1.73 m² bzw. bei Dialysepflicht nicht empfohlen (Tab. 2). Falls eine Antikoagulation zwingend indiziert ist (bspw. bei nachgewiesenem thromboembolischem Ereignis), sollten VKA unter engmaschigen Kontrollen verwendet werden. Insgesamt werden weitere randomisierte Studien benötigt, um die optimale Antikoagulation wie auch Dosierung der NOAK bei diesem Patientenkollektiv zu untersuchen (3). Interessante Aspekte lieferte auch eine Analyse aus der ARISTOTLE-Studie, welche zeigen konnte, dass es im Vergleich zu VKA unter Apixaban unabhängig von der Nierenfunktion weniger häufig zu relevanten Blutungen, Schlaganfällen und Todesfällen kam (4). Der Unterschied zwischen Apixaban und VKA war bei schlechterer Nierenfunktion sogar eher noch grösser zugunsten von Apixaban (4).

Grössere chirurgische Eingriffe

Im Hinblick auf anstehende grössere chirurgische Eingriffe gilt es zu beachten, dass in Abhängigkeit vom Präparat und der zugrundeliegenden eGFR sich die Halbwertszeit der NOAK unterscheidet und entsprechend die Einnahme zu früheren Zeitpunkten sistiert werden sollte (3). Mit einer eGFR zwischen 30 bis 49 ml/min/1.73 m² beträgt die Halbwertszeit von Dabigatran ungefähr 18 Stunden. Es wird empfohlen, Dabigatran bei einer mittelschwer eingeschränkten Nierenfunktion zwei bis vier Tage und bei Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min/1.73 m² mindestens fünf Tage vorher abzusetzen sowie präoperativ eine Normalisierung der partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) abzuwarten (3). Bei Rivaroxaban und Apixaban wird empfohlen, beim CKD Stadium 3 zwei Tage und beim CKD Stadium 4 drei Tage vorher zu stoppen (3).

RE-LY Studie

Schlussendlich kann festgehalten werden: Die RE-LY Studie untersuchte das grösste Patientenkollektiv mit einer Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 3 und konnte zeigen, dass Dabigatran den

TAB. 2 Optionen an Antikoagulantien in Abhängigkeit der Nierenfunktion (3)	
eGFR	Optionen an Antikoagulantien
≥ 50 ml/min/1.73 m²	Keine Einschränkungen Apixaban 2.5 oder 5 mg zweimal täglich (gemäss CH Label*)
30–49 ml/min/1.73 m²	Vitamin-K-Antagonisten (Ziel-INR 2–3) Dabigatran 110 mg zweimal täglich Apixaban 2.5 mg oder 5 mg zweimal täglich (gemäss CH Label*) Rivaroxaban 15 mg einmal täglich
15–29 ml/min/1.73 m²	Vitamin-K-Antagonisten (Ziel-INR 2–3) Apixaban 2.5 oder 5 mg zweimal täglich (gemäss CH Label*) Rivaroxaban 15 mg einmal täglich
< 15 ml/min/1.73 m²	Vitamin-K-Antagonisten (Ziel-INR 2–3)

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate. * Dosisreduktion aufgrund von Alter, Körpergewicht und Serumkreatinin: Die empfohlene Dosis beträgt 2,5 mg zweimal täglich bei Patienten mit mindestens 2 der folgenden Kriterien: Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg, Serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl (133 µmol/l).

TAB. 3 Einsatz der NOAK bei Leberinsuffizienz

Grad der Hepatopathie	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Mild Child-Pugh-Stadium A & B	Kontraindiziert	15–20 mg/Tag (mit Vorsicht einsetzbar)	2 x 2.5–5 mg/Tag (mit Vorsicht einsetzbar)
Schwer Child-Pugh-Stadium C	Kontraindiziert	Kontraindiziert	Kontraindiziert
Mild oder Schwer Mit assoziierter Koagulopathie	Kontraindiziert	Kontraindiziert	Kontraindiziert

adaptiert basierend auf Informationen des Schweizerischen Arzneimittelkompendiums; Documed AG, www.compendium.ch

VKA gegenüber in der Thromboembolieprophylaxe überlegen ist. Patienten mit einer mittelschweren Niereninsuffizienz hatten mit Apixaban weniger schwerwiegende Blutungskomplikationen im Vergleich zu den VKA. Theoretisch ist der Faktor Xa-Inhibitor Apixaban in entsprechend nierenadaptierter Dosierung aufgrund seiner vergleichsweise niedrigeren renalen Exkretion (von ca. 25%) das zu bevorzugende direkte Antikoagulans bei Patienten mit einer relevanten Niereninsuffizienz.

NOAK bei Hepatopathien und Leberinsuffizienz (Tab. 3)

Die Leber stellt das zentrale Organ in der Synthese der plasmatischen Gerinnungsfaktoren dar. Bei Hepatopathien kommt es nebst Blutungskomplikationen häufig auch zu paradoxen prokoagulatorischen Zuständen (5–7). Eine fortgeschrittene Hepatopathie und die assoziierte Leberinsuffizienz stellt eine potentielle Kontraindikation für eine Antikoagulation mit VKA oder einem NOAK dar (6). Bei einer Leberinsuffizienz kommt es zu einer Dysbalance zwischen den pro- und antikoagulatorischen Gerinnungsfaktoren, was sich in einer verlängerten Prothrombinzeit resp. Abnahme der einzelnen Gerinnungsfaktoren widerspiegelt, und die hepatische Elimination von Medikamenten kann erheblich gestört sein (6,7). Zusätzlich kann eine portale Hypertonie, gesteigerte Fibrinolyse, Thrombozytopenie oder endotheliale Dysfunktion die Gerinnungsproblematik beeinflussen (7). Konsekutiv sind Patienten mit Lebererkrankung mit VKA schwieriger einzustellen respektive weniger häufig im therapeutischen INR-Zielbereich von 2–3 (6).

Der oben beschriebene Hintergrund widerspiegelt eine Problematik, die man im klinischen Alltag regelmässig antrifft. Dieser Konflikt wurde durch das Aufkommen der neuen Antikoagulantien nicht einfacher. In sämtlichen NOAK-Studien wurden Patienten mit einer Hepatopathie ausgeschlossen (6). Insgesamt gibt es nur wenig Evidenz über die optimale Gerinnungshemmung bei Patienten mit einer Hepatopathie.

Prädiktoren für Blutungskomplikationen

Eine kürzlich publizierte Kohortenstudie hat sich dieses Konflikts angenommen und mögliche Prädiktoren für Blutungskomplikationen wie auch eine optimierte Gerinnungskontrolle bei Leberkranken untersucht (6). Obschon diese Analyse gewisse Limitationen hat, konnte gezeigt werden, dass mit der Bestimmung der Kreatinin- und Albuminwerte relativ zuverlässig die Antikoagulationskontrolle und das Blutungsrisiko bei Patienten mit einer Hepatopathie prognostiziert werden können. Die Autoren etablierten ein simples 4-Punktesystem für diese Einschätzung, welches sich wie folgt zusammensetzt: Bei Kreatinin-Werten von 88 µmol/l bis 177 µmol/l wie auch Albumin-Werten 25 g/l bis 35 g/l wird jeweils 1 Punkt addiert. Bei Kreatinin-Werten von > 177 µmol/l oder Albumin-

Werten < 25 g/l werden jeweils 2 Punkte vergeben (6). Die Summe der vergebenen Risikopunkte, zwischen 0 bis 4, schätzt die Antikoagulationskontrolle und Blutungskomplikationen ab. Basierend auf diesen Resultaten kann bei einem Patienten mit einem Kreatinin-Wert < 88 µmol/l sowie normalen Albumin-Werten mit vertretbarem Risiko eine Antikoagulation etabliert werden (6). Das Risiko für hämorrhagische Komplikationen sowie die Antikoagulationskontrolle dreht sich mit steigender Punktzahl schlussendlich zum Negativen. So haben Patienten mit einer Gesamtpunktzahl von 4 ein sehr hohes Blutungsrisiko (HR 8.53; p < 0.001) (6).

Dr. med. Matthias Bossard
PD Dr. med. Michael Kühne

Klinik für Kardiologie, Universitätsspital Basel
Petersgraben 4, 4031 Basel
michael.kuehne@usb.ch

+ **Interessenkonflikte:** Dr. Matthias Bossard hat keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Artikel. Dr. Michael Kühne deklariert folgende Interessenbindungen: Advisory board, consulting/lecture fees: Boehringer-Ingelheim, BMS/Pfizer, Bayer, Daiichi-Sankyo.

Take-Home Message

- ◆ Auch Patienten mit einer Hepatopathie oder Niereninsuffizienz kommen grundsätzlich für eine Therapie mit einem NOAK in Frage
- ◆ Bei Patienten mit Nieren- und Leberinsuffizienz sind spezielle Dosierungen der NOAK zu beachten
- ◆ Bei schwer bis terminal eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 15 ml/min/1,73m²) ist die Gabe von NOAK kontraindiziert
- ◆ Bei schwerer Hepatopathie und Koagulopathie ist ebenfalls von der Gabe von NOAK abzusehen

Message à retenir

- ◆ Les patients souffrant d'un dysfonctionnement hépatique ou d'une hémostasie qualifiant en général aussi pour l'anticoagulation orale avec un NOAC
- ◆ Chez les patients avec insuffisance rénale et hépatique des doses spécifiques des nouveaux anticoagulants (NOAC) sont à observer
- ◆ Pour une insuffisance rénale sévère ou terminale (GFR < 15 ml/min/1,73m²), l'administration d'un NOAC est contre-indiquée
- ◆ En cas de dysfonctionnement grave du foie et de coagulopathie, il faut également s'abstenir de l'administration d'un NOAC

Literatur:

1. 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;34:2094-106
2. Camm AJ et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47
3. Hart RG et al. Anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:569-78
4. Hohnloser SH et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33:2821-30
5. Rodriguez-Castro KI et al. Anticoagulation for the treatment of thrombotic complications in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2012;32:1465-76
6. Efirid LM et al. Stratifying the risks of oral anticoagulation in patients with liver disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7:461-7
7. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011;365:147-56