

NOAK nach arteriellen Ischämien

Aktueller Stellenwert, Risiken und Kombinationsmöglichkeiten

Moderne Nicht-Vitamin-K-antagonistische orale Antikoagulanzen (NOAK) gelten als klinisch wirksam und sicher und verdrängen grösstenteils die Vitamin-K-Antagonisten aus den traditionellen Indikationsgebieten. Währenddessen stellen Acetylsalicylsäure und die P2Y₁₂-Rezeptor-Hemmer weiterhin die Standardtherapie bei arteriosklerotischen Erkrankungen dar. Welche Rolle NOAK im arteriellen System spielen, wie hoch das Blutungsrisiko unter diesen neuen Substanzen ist und welche Entwicklungspotenziale sie unter anderem als Kombipartner in der Therapie von kardiovaskulären Erkrankungen haben, beleuchtet dieser Beitrag.

Julian Friebe und Ursula Rauch-Kröhnert

MERKSÄTZE

- ❖ Eine duale Hemmung der Gerinnungskaskade (kombinierte duale Plättchenhemmung und Antikoagulation) erscheint aus epidemiologischer und pathophysiologischer Sicht sinnvoll, um die Hyperkoagulabilität beim akuten Koronarsyndrom (ACS) einzudämmen.
- ❖ Mit der Entwicklung der neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) sind Therapeutika verfügbar, die sich in puncto Sicherheit und Steuerbarkeit in zahlreichen Studien als überlegen gegenüber Vitamin-K-Antagonisten (VKA) erweisen konnten.
- ❖ Die Add-on-Behandlung mit Rivaroxaban, Acetylsalicylsäure und Clopidogrel bei Patienten nach STEMI wurde als Klasse-II-B-Empfehlung in die ESC-Leitlinie aufgenommen. Auch Apixaban und Dabigatran wurden hinsichtlich Sicherheit und Effektivität im Rahmen der Sekundärprävention nach ACS untersucht, konnten aber keinen vergleichbaren Erfolg zeigen.
- ❖ Das Hauptaugenmerk richtet sich auf das potenzielle Blutungsrisiko unter NOAK/VKA. Mittlerweile ist eine Vielzahl von gut steuerbaren Präparaten mit – im Vergleich zu VKA – niedrigerem Blutungsrisiko verfügbar. Daneben hat die Entwicklung von Antidotem in den letzten Jahren grosse Fortschritte gemacht.

Acetylsalicylsäure (ASS) und P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonisten (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor) werden heute breit in der Herztherapie eingesetzt. Sie gelten nicht nur als akzeptierter Standard in der Sekundärprävention des akuten Koronarsyndroms (ACS), sondern auch in der interventionellen Therapie. Für die Patienten bleibt jedoch die Rate kardiovaskulär bedingter Mortalität oder auch das Risiko, einen erneuten Myokardinfarkt innerhalb von 12 Monaten zu erleiden, mit etwa 10 Prozent inakzeptabel hoch. Betrachtet man einen noch längeren Zeitraum von 5 Jahren, liegt das Herzinfarktrisiko sogar bei 24 bis 31 Prozent (1–3). Das Dilemma: Zwar ist die bis heute favorisierte duale Plättchenhemmung (DAPT) weitaus effektiver, sorgt allerdings auch für eine Zunahme schwerer Blutungskomplikationen. Sinnvolle Strategien müssen also her. Dass die Thrombozytenfunktionshemmung nur eine Seite der Medaille zeigt, macht ein Blick auf die Hämostasekaskade deutlich (*Abbildung*).

Als initial auslösendes Ereignis im Rahmen des ACS gilt die Plaqueruptur beziehungsweise -erosion. Zentrale Elemente der Interaktion zwischen dem thrombozytären und dem plasmatischen Gerinnungssystem sind hier Gewebefaktor (tissue factor), aktivierter Faktor X (FXa) und Thrombin, deren konsekutive Koaktivierung einen stabilen Thrombus entstehen lässt. Die gesteigerte Gerinnungsaktivität bleibt über mehrere Monate nach dem Akutereignis bestehen und ist für die immer noch hohe kardiovaskuläre Komplikationsrate verantwortlich (4).

Thrombozytenfunktionshemmung und Antikoagulation

Eine duale Hemmung der Gerinnungskaskade erscheint aus epidemiologischer und pathophysiologischer Sicht sinnvoll. Deren Rolle wurde jedoch lange kontrovers diskutiert.

In einer Metaanalyse von 14 Studien, die 2006 im «European Heart Journal» veröffentlicht wurde, konnten Andreotti et al. die Bedeutung einer additiven Antikoagulation im Sinne einer kardiovaskulären Ereignisreduktion zusammenfassend unterstreichen. In den Studien wurden jedoch ausschliesslich Vitamin-K-Antagonisten (VKA) eingesetzt. So erscheint es im Nachhinein wenig verwunderlich, dass der gezeigte Erfolg auch einen hohen Preis hatte: Die Blutungskomplikationen verdoppelten sich (5).

Der duale Weg in der ACS-Therapie liegt auf der Hand: eine kombinierte DAPT und Antikoagulation, um die Hyperkoagulabilität beim ACS einzudämmen. Dies wird bereits im Akutkrankenhaus durch den routinemässigen Einsatz parenteral verabreichbarer Antikoagulanzen wie unfractioniertes

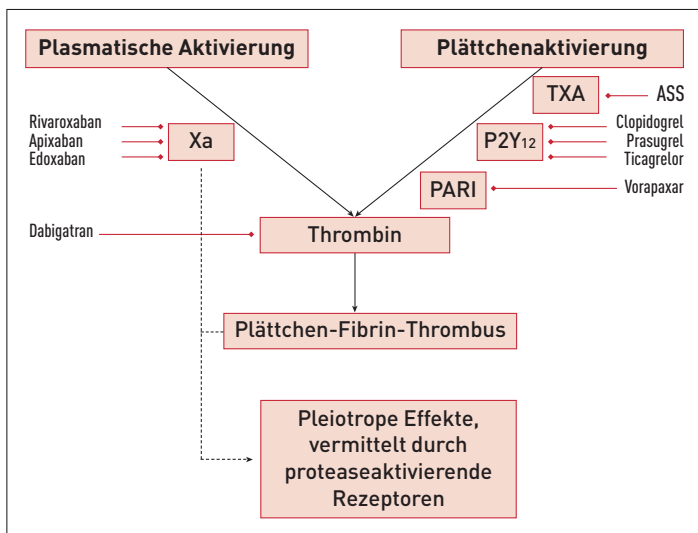


Abbildung: Zusammenwirken der primären und sekundären Hämostase und therapeutische Ansätze

Heparin, Bivalirudin oder Fondaparinux gemacht, die insgesamt eine prognoseverbessernde Wirkung zeigen (6, 7).

NOAK nach ACS

Mit der Entwicklung neuer oraler Antikoagulanzen (NOAK) kamen schliesslich Therapeutika ins Spiel, die in puncto Sicherheit und Steuerbarkeit in zahlreichen Studien die Überlegenheit gegenüber VKA vorweisen konnten (8). In der ATLAS-ACS-2-TIMI-51-Studie wurden bei Patienten, die erst vor Kurzem ein ACS erlitten hatten, neben der dualen Thrombozytenfunktionshemmung die Vorteile einer additiven Hemmung der plasmatischen Gerinnung durch den direkten Faktor-Xa-Antagonisten Rivaroxaban in einer niedrigen und in einer höheren Dosierung gegenüber Placebo untersucht (9). Die niedrigste Dosis von 2-mal 2,5 mg/Tag Rivaroxaban konnte als effektiv und sicher bezüglich des primären Wirksamkeitseindpunkts (kardiovaskuläre Todesfälle, Myokardinfarkt, Schlaganfall) identifiziert werden. In der niedrigen Dosierung sank neben der kardiovaskulären Sterblichkeit sogar die Gesamtmortalität signifikant – ein Effekt, der sich in der höheren Dosierung (2-mal 5 mg/Tag) interessanterweise nicht beobachten liess, obwohl hier die Rate der Myokardinfarkte signifikant zurückging (9). Entscheidend und erfreulich ist, dass die Rate fataler intrakranieller Blutungen nicht erhöht war. Da in einer Subgruppenanalyse insbesondere Patienten nach einem ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI) von der Ereignisreduktion profitierten, wurde die Add-on-Behandlung (Rivaroxaban 2-mal 2,5 mg/Tag plus ASS und Clopidogrel) gegenüber der konventionellen Therapie mit alleiniger Thrombozytenaggregationshemmung als Klasse-II-B-Empfehlung in die Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) aufgenommen (7, 10). Der Einsatz dieser Mehrfachkombination könne bei Patienten mit einem hohen ischämischen und gleichzeitig niedrigen Blutungsrisiko erwogen werden. Eine ähnliche Empfehlung für NSTEMI-(Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt-)Patienten gibt es bis anhin nicht. Auch Apixaban (APPRaise) und Dabigatran (RE-DEEM) wurden hinsichtlich ihrer Sicherheit und Effektivität im Rah-

men der Sekundärprävention nach einem ACS untersucht, konnten aber keinen vergleichbaren Erfolg zeigen (11, 12). Die Gründe dafür sind vielschichtig und sicher auch im unterschiedlichen Studiendesign zu finden. Sowohl die Definition der Endpunkte, das Risiko der Studienpopulationen als auch die Dosishöhe lassen einen direkten Studienvergleich nicht zu.

Für das ACS fehlen bis jetzt ausserdem vergleichende Studien, die auch die neueren und potenteren P2Y12-Rezeptor-Antagonisten Prasugrel und Ticagrelor einschliessen – sie werden im klinischen Alltag schon favorisiert angewendet (DAPT versus dual).

Einen Schritt weiter, und zwar weg vom klassischen DAPT- oder dualen Tripelschema (OAK + ASS + P2Y12-Inhibitor), geht die 2015 gestartete GEMINI-ACS-Studie. Bei dieser Untersuchung wird eine konventionelle DAPT (ASS + Clopidogrel/Ticagrelor) gegen eine duale antithrombotische Therapie (Clopidogrel/Ticagrelor + 2-mal 2,5 mg/Tag Rivaroxaban) bezüglich Sicherheit und Effektivität für die Sekundärprävention nach einem kürzlich aufgetretenen ACS betrachtet (13).

Die Wirksamkeit einer sehr niedrig dosierten Antikoagulation wird derzeit auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz diskutiert, bei denen sich ebenfalls eine Hyperkoagulabilität nachweisen lässt. Diese kann zu thromboembolischen Ereignissen wie auch zu Vorhofflimmern sowie koronarer Herzkrankheit (KHK) führen und letztlich zu einer höheren Morbidität und Mortalität beitragen (14). Den Stellenwert der Hinzunahme von Rivaroxaban (2-mal 2,5 mg/Tag) bei Patienten mit einer dekompensierten Herzinsuffizienz, bekannter KHK sowie einer Ejektionsfraktion ≤ 40 Prozent zur klassischen Herzinsuffizienzmedikation untersucht momentan die COMMANDER-HF-Studie (15).

Woher kommen die pleiotropen Effekte?

Es wird vermutet, dass die bis anhin beobachteten protektiven Effekte nicht allein auf die gerinnungshemmende Wirkung zurückzuführen sind. Thrombin und Faktor Xa vermitteln ihre Effekte auch durch proteaseaktivierte Rezeptoren (PAR). Sie spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese von Herzinsuffizienz, kardialer Hypertrophie und Fibrose, aber auch in der Arterioskleroseentstehung (16–19). NOAK wiederum scheinen in der Lage zu sein, direkt oder indirekt diese Mechanismen zu hemmen und somit pleiotrope Effekte zu vermitteln (20).

Neuer Ansatz: Vorapaxar

Als neuer therapeutischer Ansatz gilt Vorapaxar (SCH 530348), ein oraler, kompetitiver Antagonist des Plättchen-thrombinrezeptors PAR1. Vorapaxar zeigte in zwei Phase-III-Studien (TRACER und TRA 2P-TIMI 50) – neben der Standardtherapie wurde dabei zusätzlich Vorapaxar mit der Standardtherapie plus Placebogabe verglichen – keine eindeutigen Ergebnisse hinsichtlich eines sekundärpräventiven Effekts. Für einige Subgruppen war jedoch ein in der Summe positiver Effekt zu beobachten. Negativ wirkte sich hier eine erhöhte Blutungsrate aus, die jedoch einer Prognoseverbesserung bei Patienten mit manifester Arteriosklerose gegenüberstand (21–25). Vorapaxar (Handelsname: Zontivity®) ist seitdem von der amerikani-

schen Zulassungsbehörde FDA zur Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse in der Kombination mit ASS und/oder Clopidogrel bei Patienten nach einem Myokardinfarkt oder mit einer bestehenden peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) zugelassen (26).

Fehlende Studien für pAVK und zerebrovaskuläre Erkrankungen

Betrachtet man epidemiologische Daten von Patienten mit einer pAVK, wird deren hohes und leider häufig unterschätztes kardiovaskuläres Risiko deutlich. Rund 60 Prozent der Patienten mit einer pAVK weisen auch eine KHK und/oder zerebrovaskuläre Erkrankung auf (27, 28). Überraschend ist jedoch, dass im Vergleich zur Sekundärprävention nach einem ACS die Studienlage und die Leitlinienempfehlungen für pAVK-Patienten weitaus überschaubarer sind.

Der Stellenwert der NOAK wird bei diesen Patienten derzeit in mehreren Studien untersucht (u.a. COMPASS und VOYAGER PAD, Rivaroxaban; ePAD, Edoxaban). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind mit Spannung zu erwarten, da erstmals Daten im Sinne von primärpräventiven Ansätzen mit NOAK im Hinblick auf das Auftreten von Myokardinfarkten und/oder Schlaganfällen vorliegen werden (29–31). Auch eine Aussage darüber, inwieweit eine Schlaganfallprävention durch Verhinderung der Progression einer intra- oder extrakraniellen Arteriosklerose durch NOAK erreicht werden könnte, ist bis heute mangels Studien nicht möglich.

Neue Arzneimittel gut steuerbar

Ein Hauptaugenmerk richtet sich sowohl im klinischen als auch im ambulanten Bereich auf das potenzielle Blutungsrisiko unter NOAK/VKA. Die Sorgen, die auch die Patienten selbst vortragen, müssen ernst genommen werden. Mittlerweile ist eine Vielzahl von gut steuerbaren Präparaten mit – im Vergleich zu den VKA – niedrigerem Blutungsrisiko verfügbar. Daneben hat die Entwicklung von Antidotensubstanzen in den letzten Jahren grosse Fortschritte gemacht. Die INR-(International-Normalized-Ratio-)Messung unter VKA-Therapie darf hier weder Arzt noch Patient eine trügerische Sicherheit vortäuschen. Nicht zu vernachlässigen sind dabei auch die multiplen Nahrungs- und Medikamenteninteraktionen und die geringe therapeutische Breite unter VKA, die nicht zuletzt auch die Compliance beeinträchtigen (32, 33).

Die bisherigen Studien deuten vielversprechend auf einen möglichen Stellenwert von NOAK bei der Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen hin – unabhängig von den klassischen Einsatzgebieten wie bei Vorhofflimmern. Dieses neue Therapiekonzept, zum Beispiel der Einsatz von 2-mal 2,5 mg/Tag Rivaroxaban als Add-on zur dualen Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel bei Patienten mit STEMI und niedrigem Blutungsrisiko, wird zurzeit nur zögerlich angewandt.

Patienten gut charakterisieren, Prognose verbessern

Die ärztliche Aufgabe in den nächsten Jahren wird darin bestehen, die Patienten nach festzulegenden Schemata gut zu charakterisieren, um dann eine individualisierte risikoadaptierte Therapie mit dem Ziel der Prognoseverbesserung einzuleiten. Hierzu ist neben einer intensiven interdisziplinären Betreuung der Patienten und konsequenten Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren auch die Anpassung des Therapiekonzepts an neueste Erkenntnisse notwendig. ❖

Dr. med. Julian Friebel

Dr. med. Ursula Rauch-Kröhnert

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Campus Benjamin Franklin

Medizinische Klinik für Kardiologie

D-12203 Berlin

Interessenkonflikte: J.F.: keine deklariert. U. R.-K.: Vortragshonorare von Bayer Vital, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Sanofi-Aventis.

Literatur unter www.arsmedici.ch

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt», 1/2017. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autoren. Anpassungen an Schweizer Verhältnisse erfolgten durch die Redaktion von ARS MEDICI.

Literaturverzeichnis:

1. Yusuf S: Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345(7): 494–502.
2. Wallentin L et al.: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361(11): 1045–1057.
3. Wiviott SD et al.: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357(20): 2001–2015.
4. Merlini PA et al.: Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90(1): 61–68.
5. Andreotti F et al.: Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25 307 patients. *Eur Heart J* 2006; 27(5): 519–526.
6. Roffi M et al.: 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37(3): 267–315.
7. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC); Steg PG et al.: ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33(20): 2569–2619.
8. Tummala R et al.: Specific antidotes against direct oral anticoagulants: a comprehensive review of clinical trials data. *Int Journal Cardiol* 2016; 214: 292–298.
9. Mega JL et al.: Comparison of the efficacy and safety of two rivaroxaban doses in acute coronary syndrome (from ATLAS ACS 2–TIMI 51). *Am J Cardiol* 2013; 112(4): 472–478.
10. Mega JL et al.: Rivaroxaban in patients stabilized after a ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ATLAS ACS-2–TIMI-51 trial (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome–Thrombolysis In Myocardial Infarction-51). *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(18): 1853–1859.
11. Cornel JH et al.: Anticoagulant therapy and outcomes in patients with prior or acute heart failure and acute coronary syndromes: insights from the APixaban for PRevention of Acute ISchemic Events 2 trial. *Am Heart J* 2015; 169(4): 531–538.
12. Oldgren J et al.: Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011; 32(22): 2781–2789.
13. Povic TJ et al.: A randomized trial to compare the safety of rivaroxaban vs aspirin in addition to either clopidogrel or ticagrelor in acute coronary syndrome: the design of the GEMINI-ACS-1 phase II study. *Am Heart J* 2016; 174: 120–128.
14. Ferreira JP et al.: Antithrombotic therapy in heart failure patients with and without atrial fibrillation: update and future challenges. *Eur Heart J* 2016; 37(31): 2455–2464.
15. Zannad F et al.: Rationale and design of a randomized, double-blind, event-driven, multicentre study comparing the efficacy and safety of oral rivaroxaban with placebo for reducing the risk of death, myocardial infarction or stroke in subjects with heart failure and significant coronary artery disease following an exacerbation of heart failure: the COMMANDER HF trial. *Eur J Heart Fail* 2015; 17(7): 735–742.
16. Rauch U et al.: Thrombus formation on atherosclerotic plaques: pathogenesis and clinical consequences. *Ann Intern Med* 2001; 134(3): 224–238.
17. Spronk HM et al.: Hypercoagulability causes atrial fibrosis and promotes atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016; 38(1): 38–50.
18. Weithauser A et al.: Protease-activated receptor-2 regulates the innate immune response to viral infection in a coxsackievirus B3–induced myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(19): 1737–1745.
19. Weithauser A, Rauch U: Role of protease-activated receptors for the innate immune response of the heart. *Trends Cardiovasc Med* 2014; 24(6): 249–255.
20. Friebel J et al.: Treating the unstable atherosclerotic plaque by targeting activated factor X – anticoagulation and beyond. *Circ J* 2015; 79(11): 2329–2331.
21. Duerschmied D, Bode C: Vorapaxar expands antiplatelet options. Which patients may benefit from thrombin receptor antagonism? *Hämostaseologie* 2012; 32(3): 221–227.
22. Jones WS et al.: Vorapaxar in patients with peripheral artery disease and acute coronary syndrome: insights from Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER). *Am Heart J* 2014; 168(4): 588–596.
23. Morrow DA et al.: Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2012; 366(15): 1404–1413.
24. Tricoci P et al.: Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2012; 366(1): 20–33.
25. White HD et al.: Reduction in overall occurrences of ischemic events with vorapaxar: results from TRACER. *J Am Heart Assoc* 2014; 3(4): pii: e001032.
26. FDA: FDA approves Zontivity to reduce the risk of heart attacks and stroke in high-risk patients. Available from: www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm396585.htm (Last accessed 1 June 2016).
27. Alberts MJ et al.: Three-year follow-up and event rates in the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J* 2009; 30(19): 2318–2326.
28. Valentijn TM, Stolker RJ: Lessons from the REACH Registry in Europe. *Curr Vasc Pharmacol* 2012; 10(6): 725–727.
29. Rivaroxaban for the Prevention of Major Cardiovascular Events in Coronary or Peripheral Artery Disease (COMPASS). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01776424> (Last accessed 1 June 2016).
30. Efficacy and Safety of Rivaroxaban in Reducing the Risk of Major Thrombotic Vascular Events in Subjects With Symptomatic Peripheral Artery Disease Undergoing Peripheral Revascularization Procedures of the Lower Extremities (VOYAGER PAD). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02504216?term=voyager+pad+rivaroxaban&rank=1> (Last accessed 1 June 2016)
31. Tangelder MJ et al.: A review of antithrombotic therapy and the rationale and design of the randomized edoxaban in patients with peripheral artery disease (ePAD) trial adding edoxaban or clopidogrel to aspirin after femoropopliteal endovascular intervention. *J Endovasc Ther* 2015; 22(2): 261–268.
32. Michalski F et al.: Selection, management, and outcome of vitamin K antagonist-treated patients with atrial fibrillation not switched to novel oral anticoagulants. Results from the Dresden NOAC registry. *Thromb Haemostasis* 2015; 114(11): 1076–1084.
33. Werth S et al.: Bleeding risk, management and outcome in patients receiving non-VKA oral anticoagulants (NOACs). *Am J Cardiovasc Drugs* 2015; 15(4): 235–242.