

Rivaroxaban (Xarelto®)

Vorhofflimmern als Ursache für jeden dritten Schlaganfall

FUSCHL – Ab dem 65. Lebensjahr steigt das Risiko für Vorhofflimmern deutlich an. Europäischen und nationalen Leitlinien zufolge sollen Patienten bevorzugt direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) zur Prophylaxe von Schlaganfällen bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern erhalten. Denn DOAK zeichnen sich im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten durch zumindest vergleichbare Wirksamkeit aus, allerdings sind sie mit einer geringeren Zahl von schweren und tödlichen Blutungen assoziiert, wie auch die Zulassungsstudie für das DOAK Xarelto® (Rivaroxaban) bestätigt.

„Vorhofflimmern kann durchaus als Epidemie bezeichnet werden. Jeder vierte 40-Jährige wird im Laufe seines Lebens noch Vorhofflimmern entwickeln“, betont Univ.-Prof. Dr. WOLFGANG-MICHAEL FRANZ, Univ.-Klinik für Innere Medizin III (Kardiologie und Angiologie) an der MU Innsbruck, beim Thrombosedialog 2014 in Fuschl². Prof. Franz erinnert daran, dass die altersspezifische Prävalenz mit zunehmendem Lebensalter ansteigt³. „Ab dem 65. Lebensjahr liegt die Prävalenz bei etwa fünf, jenseits des 80. Lebensjahr sogar bei zehn Prozent und mehr. Schätzungen gehen von etwa 650.000 jährlichen Todesfällen in Europa aus, die auf Vorhofflimmern zurückzuführen sind. Zudem ist Vorhofflimmern die häufigste Ursache für eine Langzeitbehinderung.“ Denn Vorhofflim-

mern gilt als wesentlicher Risikofaktor für einen Schlaganfall – etwa ein Drittel aller Schlaganfälle sind auf eine kardiologische Emboliequelle zurückzuführen, so die Daten des Österreichischen Schlaganfallregisters. Demnach ist auch die Prognose nach Schlaganfällen durch Vorhofflimmern ungünstig: Diese Schlaganfälle sind gekennzeichnet durch multiple, akute ischämische Läsionen in unterschiedlichen vaskulären Versorgungsgebieten des Gehirns, was das Mortalitätsrisiko und das Risiko für Langzeitfolgen im Vergleich zu Schlaganfällen anderer Genese erhöht.

Orale Antikoagulation

„In den Leitlinien der Europäischen Kardiologengesellschaft ESC zum Management von Vorhofflimmern⁴ wird für die allermeisten Pa-

tienten mit Vorhofflimmern eine orale Antikoagulation empfohlen“, verweist Priv.-Doz. Dr. CIHAN AY, Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, MedUni Wien. Konkret ist bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem CHA₂DS₂-VASC-Score von 1 eine orale Antikoagulation in Betracht zu ziehen, wobei auch das Blutungsrisiko nach dem HAS-BLED-Score und die Patientenpräferenz bei der Medikamentenauswahl berücksichtigt werden sollen. Ab einem CHA₂DS₂-VASC-Score ≥ 2 ist die orale Antikoagulation jedenfalls indiziert, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Gleichlautend die Empfehlungen der Österreichischen Initiative „Arznei & Vernunft“. Laut ihrer Ende Februar 2014 veröffentlichten Leitlinie zu „Antikoagulation und Plättchenfunktionshemmer: Einsatz in Therapie und Prophylaxe“ soll ab einem CHA₂DS₂-VASC-Score von 1 eine orale Antikoagulation erwogen werden, ab einem Score ≥ 2 ist die orale Antikoagulation jedenfalls indiziert.

DOAK bevorzugen

Den Leitlinien zufolge sollen heute direkte orale Antikoagulanzen

Jeder Zehnte über 80 Jahre leidet an Vorhofflimmern. Gute Karten hat, wer suffizient antikoaguliert ist.

(DOAK) den Vitamin-K-Antagonisten vorgezogen werden. Denn die DOAK weisen, so die ESC-Experten, bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern eine klare Nichtunterlegenheit im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten hinsichtlich der Wirksamkeit auf, sie sind jedoch deutlich sicherer (d.h. Reduktion der Hirnblutungen und im Falle von Rivaroxaban auch der tödlichen Blutungen) und einfacher in der Anwendung.

Basis für die Zulassung des DOAK Rivaroxaban (Xarelto®) zur Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern war die ROCKET-AF-Studie⁵, in der gemäß Studiendesign die Nichtunterlegenheit von Rivaroxaban versus Standardtherapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten bestätigt wurde. Aus der prädefinierten Auswertung je-

ner Patienten, die tatsächlich die Behandlung erhalten hatten („On-treatment-Population“), geht jedoch die überlegene Wirksamkeit von Rivaroxaban oral einmal täglich gegenüber dem aktiven Komparator hervor: Demnach war das relative Risiko für Schlaganfälle und systemische Thromboembolien unter Rivaroxaban um 21 Prozent geringer als unter dem Vitamin-K-Antagonisten (1,70 % vs. 2,15 %, $p=0,015$). In der prädefinierten Subgruppe⁶ der Patienten, die zuvor noch keinen Schlaganfall erlitten hatten und daher primärprophylaktisch antikoaguliert wurden, gab es unter Rivaroxaban eine relative Risikoreduktion für tödliche Schlaganfälle von 46 Prozent und für Schlaganfälle mit schwerer Beeinträchtigung um 35 Prozent, verglichen mit dem Vitamin-K-Antagonisten.

Rivaroxaban: weniger tödliche Blutungen

Bemerkenswert sind die Ergebnisse hinsichtlich der Sicherheit von Rivaroxaban: In ROCKET AF gab es unter Rivaroxaban um 33 Prozent weniger Hirnblutungen und sogar um 50 Prozent weniger tödliche Blutungen als unter dem Vitamin-K-Antagonisten. In der Gruppe der Patienten mit oraler Antikoagulation zur Primärprophylaxe sank das Risiko für Hirnblutungen unter Rivaroxaban um 54 Prozent im Vergleich zum aktiven Komparator.

¹ Kannel WB, Med Clin North Am 2008; 92: 17–40
² „Thrombosedialog 2014“ der Österreichischen Gesellschaft für Internistische Angiologie, 28./29.3.2014, Fuschl am See (mit Unterstützung der Firma Bayer Austria)
³ Wolf OA et al., Stroke 1991; 22: 983–988
⁴ Camm AJ et al., Eur Heart J 2012; 33: 2719–2747
⁵ Patel MR et al., NEJM 2011; 365(10): 883–891
⁶ Hankey G et al., Lancet Neurology 2012; 11: 315–322

DOAK: Was die Labormedizin wissen muss

„Routinemäßiges Gerinnungsmonitoring ist unter den DOAK nicht erforderlich“, stellt Priv.-Doz. Dr. BENJAMIN DIEPLINGER, Facharzt für Laboratoriumsdiagnostik am Zentrallabor der Barmherzigen Brüder und der Barmherzigen Schwestern in Linz, klar. „Allerdings gibt es Situationen im klinischen Alltag, die eine Messung der DOAK-Spiegel notwendig machen.“ Doz. Dieplinger nennt als Beispiel große chirurgische Eingriffe, bei denen geprüft werden sollte, ob noch klinisch relevante Wirkspiegel der DOAK vorhanden sind, oder hämorrhagische bzw. thromboembolische Ereignisse.

„Da herkömmliche, routinemäßige Gerinnungstests wie zum Beispiel die aPTT und die PTZ von den DOAK beeinflusst werden, muss das Labor informiert werden, wenn ein Patient DOAK einnimmt“, betont Doz. Dieplinger. Relevant für das Labor sind nicht nur der Name des Präparates und die Dosierung, sondern auch der Zeitpunkt der letzten Einnahme, „denn der Eintritt des Wirkmaximums und die Halbwertszeit der einzelnen Präpa-

rate und damit der Zeitpunkt der Spitzen- und Talspiegel sind unterschiedlich“. Mittlerweile, so Doz. Dieplinger, gibt es eine Reihe von standardisierten, CE-markierten Gerinnungstests, mit denen die Plasmakonzentrationen der einzelnen DOAK bestimmt werden können. „Allerdings werden diese Tests speziell kalibriert, sodass korrekte Ergebnisse nur möglich sind, wenn das eingenommene DOAK bekannt und damit der richtige Test verwendet wird.“

Practical Guidelines

Idealerweise, so Doz. Dieplinger, sollen DOAK vor einem chirurgischen Eingriff abgesetzt werden, abhängig vom Blutungsrisiko: „Bei elektiven Eingriffen mit mittlerem Blutungsrisiko empfehlen wir, beispielsweise Rivaroxaban zumindest 24 Stunden vor dem Eingriff abzusetzen, bei einem Eingriff mit hohem Blutungsrisiko zumindest 48 Stunden davor.“ Doz. Dieplinger verweist auf eine sehr fundierte, praxisrelevante Empfehlung zum Umgang mit DOAK im klinischen Alltag: „Die Practice Guidelines

der European Heart and Rythm Association¹ sind über die Website abrufbar.“

ÖGARI

Auch die Österreichische Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin veröffentlicht auf ihrer Homepage regelmäßig praxisrelevante Richtlinien zum Gerinnungsmanagement unter oraler Antikoagulation. Die ÖGARI hat auch ein Register initiiert, in der praktische Erfahrungen von Ärzten aller Fachrichtungen mit den neuen Gerinnungshemmern gesammelt werden sollen, insbesondere hinsichtlich des Vorgehens bei operativen Eingriffen oder Traumata.

OA Dr. GEORG PFANNER, Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin am LKH Feldkirch, weiß aus eigener klinischer Erfahrung, „dass eine Vielzahl von Eingriffen durchaus um 24 Stunden verschoben werden können, wenn das chirurgische Team rechtzeitig über die orale Antikoagulation des Patienten informiert wird.“ In notfallmäßigen Akutsituationen, insbesondere bei

einer klinischen Blutung, könne ein Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSB) zumindest an Patienten, die mit Rivaroxaban behandelt werden, verabreicht werden. Diese Vorgehensweise ist – bei gesunden Probanden – auch wissenschaftlich untersucht: „Der Studie² zufolge kam es unter dem Prothrombinkomplex-Konzentrat zu einer sofortigen und kompletten Reversierung des antikoagulatorischen Effektes von Rivaroxaban.“

Praxisrelevant ist auch die Wiederaufnahme der oralen Antikoagulation nach dem Eingriff. „Jede Operation ist ein thrombogener Stimulus, daher sind Patienten nach einer Operation besonders gefährdet.“ Dr. Pfanner erinnert, die Empfehlungen in den jeweiligen Fachinformationen genau zu beachten und den „Neubeginn der spezifischen Antikoagulation so rasch wie möglich einzuleiten, sobald dies vonseiten des Blutungsrisikos erlaubt ist.“

¹ Heidebuchel H, Eur Heart J 2013; 34(27): 2094–2106

² Eerenberg E et al., Circulation 2011; 124: 1573–1579

Idee und Konzeption:
 INTER MEDICAL REPORT
 12., Grünbergstr. 15/1
 Redaktion: Dr. Uli Kiesswetter
 Mit freundlicher Unterstützung von
 Bayer Austria Gesellschaft mbH
 © Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit
 schriftlicher Genehmigung des Verlages.