

Moderne Antikoagulation und die ART

PD Dr. Matthias Hoke, Apothekerin Leonie Meemken, Prof. Dr. Armin Rieger

In der kardiovaskulären Medizin sind Antikoagulantien gut etabliert und kommen häufig zum Einsatz. Gerade in Punkto oraler Antikoagulation hat sich in den letzten Jahren viel getan. Neue orale Antikoagulantien (NOAKs) sind sowohl bei Vorhofflimmern, als auch bei venöser Thromboembolie (VTE; tiefe Venenthrombose bzw. Pulmonalembolie) wichtiger Bestandteil der Therapie. Epidemiologische Daten zeigen ebenfalls, dass HIV infizierte Menschen unter HAART ein erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern bzw. VTE aufweisen.

FALLBEISPIEL

Ein 73-jähriger Mann mit HIV-, Hepatitis C Genotyp 1b- Infektion (CRF: pos. Familienanamnese, Rauchen und arterieller Hypertonus) wird medikamentös mit Lisinopril, Abacavir/Epivir und Atazanavir/Ritonavir behandelt. Jetzt wird nach einer transitorisch ischämischen Attacke die Diagnose eines paroxysmalen Vorhofflimmerns gestellt. Es wird eine orale Antikoagulation empfohlen. Sind Wechselwirkungen zu erwarten? Welches Medikament ist ebenfalls günstig im Hinblick auf eine Therapie der Hepatitis C Infektion mit Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. den 3D Substanzen (Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir)?

Zur Auswahl stehen:

- Dabigatran (Pradaxa®)
- Rivaroxaban (Xarelto®)
- Apixaban (Eliquis®)

Neue orale Antikoagulantien – NOAKs

Bei den NOAKs unterscheidet man Thrombin- (*Dabigatran*) und Faktor Xa- Inhibitoren (*Rivaroxaban*, *Apixaban*). Alle genannten Stoffe sind in den Indikationen Schlaganfall-Prophylaxe bei nicht valvulärem Vorhofflimmern bzw. zur VTE-Behandlung zugelassen und werden erstattet (Gelbe Box, RE1). *Edoxaban*, ebenfalls ein Faktor Xa-Inhibitor, ist mittlerweile in o.g. Indikationen zugelassen, wird *nicht* erstattet.

Ein Vorteil von NOAKs gegenüber Vitamin K-Antagonisten (in Österreich wird hauptsächlich Phenprocoumon eingesetzt) ergibt sich u.a. daraus, dass regelmäßige Gerinnungskontrollen und Dosisanpassungen entfallen. In der Langzeittherapie werden *Dabigatran* und *Apixaban* zweimal täglich, *Rivaroxaban* einmal täglich verabreicht. Große Zulassungsstudien zeigten bei allen verfügbaren NOAKs eine zumindest äquivalente Wirksamkeit im Vergleich zu VKA, bei besserem Sicherheitsprofil (vor allem signifikant weniger intrakranielle Blutungen).^{1,2,3}

Da NOAKs unter anderem renal verstoffwechselt werden, sind Dosisanpassungen bei Nierenfunktionsstörungen nötig (s. Tabelle). Ab einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von <15ml/min sind Faktor Xa-Antagonisten kontraindiziert. Bei *Dabigatran*, welches zu 80% über Niere verstoffwechselt wird, liegt hier die Grenze bei einer GFR <30 ml/min. Des Weiteren sind Dosisanpassungen bezüglich Alter und Gewicht bei manchen Präparaten nötig.

Indikation Vorhofflimmern

Die Inzidenz von Vorhofflimmern steigt mit zunehmendem Alter, kann jedoch in jeder Lebensphase auftreten. Schätzungen gehen davon aus, dass in Österreich 200.000 Menschen von Vorhofflimmern betroffen sind. Mit zunehmenden Begleiterkrankungen (z.B. Hypertonie) steigt das Risiko für einen Schlaganfall. Daher besteht bei der überwiegenden Mehrheit der Betroffenen eine Indikation zur Antikoagulation. Das Risiko für Vorhofflimmern ist bei HIV-Patienten um den Faktor 1.5 erhöht.⁴ Auch hier gilt: je älter die Betroffenen, desto höher das Risiko.

NOAKs sind zur Embolie-Prophylaxe bei *nicht valvulärem Vorhofflimmern* zugelassen. Diese Art von Vorhofflimmern ist mit Abstand die am weitesten verbreitete (>95% der Fälle). Bei valvulärem Vorhofflimmern (hierunter versteht man im Allgemeinen ein durch eine Mitralstenose ausgelöstes Vorhofflimmern) sind weiterhin Vitamin-K-Antagonisten zur Embolieprophylaxe das Mittel der ersten Wahl, NOAKs sind in dieser Indikation nicht zugelassen.

Indikation Venöse Thromboembolie

Die jährliche Inzidenz einer tiefen Venenthrombose (TVT) bzw. einer Pulmonalembolie (PE) liegt ca. bei 1/8000. Während bei der Hälfte der Fälle ein Auslöser gefunden werden kann, ist bei den verbleibenden 50% keine Ursache auszumachen. Letztgenannte VTE werden als idiopathisch bzw. nicht provoziert klassifiziert. Epidemiologische Daten legen nahe, dass HIV-Patientinnen ein 2-10-fach erhöhtes VTE-Risiko im Vergleich zu nicht Infizierten aufweisen.⁵

Im Falle einer VTE können die Faktor Xa-Antagonisten Rivaroxaban und Apixaban initial gegeben werden. Hier entfällt die Therapie mit niedermolekularem Heparin. Vor einer Therapie mit Dabigatran ist eine initiale Gabe von niedermolekularem Heparin in therapeutischer Dosierung nötig (dies gilt ebenso für VKA); s. Tabelle. Auch in dieser Indikation zeigten große Zulassungsstudien eine zumindest äquivalente Wirksamkeit im Vergleich zu VKA, bei besserem Sicherheitsprofil (weniger schwere Blutungen als unter VKA).^{6,7,8,9}

Indikation Thromboseprophylaxe nach Hüft-oder Kniegelenkersatz

Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban sind auch zur Thromboseprophylaxe bei oben erwähnten orthopädischen/unfallchirurgischen Interventionen zugelassen. Hier gelten niedrigere Dosierungen (s. Tabelle). Zur Thromboseprophylaxe bei anderen Krankheitsbildern (z.B. Gipsverband, Bettlägerigkeit, etc.) sind NOAKs nicht zugelassen. Hier ist weiterhin die prophylaktische Gabe von niedermolekularem Heparin indiziert.

Künstliche, mechanische Herzklappen

Menschen mit mechanischen Herzklappen benötigen unbedingt eine orale Antikoagulation, da es sonst zu lebensbedrohlichen Klappenfehlfunktionen kommen kann. Hier sind Vitamin-K-Antagonisten das Mittel der Wahl. NOAKs sind in dieser Indikation nicht zugelassen.

Perioperatives Management

Wenn operative Eingriffe geplant sind, so ist die Art des Eingriffs bzw. die Nierenfunktion entscheidend für den Zeitpunkt des Pausierens einer NOAK Therapie. Eine überlappende Therapie mit niedermolekularem Heparin, welche beim Pausieren von VKA nötig ist, ist nicht erforderlich und sollte vermieden werden.¹⁰

Tabelle 1: Übersicht NOAKs. Indikationen und Dosierungen.¹¹

Indikation	DABIGATRAN (PRADAXA®)	RIVAROXABAN (XARELTO®)	APIXABAN (ELIQUIS®)
Prophylaxe der VTE bei Hüft-/Knie-TEP	1 x 220mg 1 x 150mg	1 x 10mg	2 x 2,5mg
Behandlung VTE	Initial: mind. 5 Tage NMH s.c. 2 x 150mg 2 x 110mg	Initial: 3 Wochen 2 x 15mg 1 x 20mg 1 x 15mg***	Initial: 1 Woche 2 x 10mg 2 x 5mg
Dauer-Prophylaxe VTE	2 x 150mg 2 x 110mg	1 x 20mg 1 x 15mg***	2 x 2,5mg
Prophylaxe von Schlaganfällen bei nicht valvulärem Vorhofflimmern	2 x 150mg 2 x 110mg**	1 x 20mg 1 x 15mg***	2 x 5mg 2 x 2,5mg****

VTE=Venöse Thromboembolie; NMH=niedermolekulares Heparin; TEP=totale Endoprothese
 * Bei Kreatinin-Clearance 30-50 ml/min; Alter >75J, Ko-Medikation (Verapamil, Amiodaron, Chinidin)
 ** Bei Patienten ≥ 80 Jahre; Ko-Medikation mit Verapamil
 *** Bei Patienten mit Kreatinin-Clearance 30 - 49 ml/min oder Kreatinin-Clearance 15 – 29 ml/min
 **** Bei Patienten mit Vorhofflimmern und mindestens 2 der folgenden Kriterien:
 Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg oder Serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl

Interaktionspotential der NOAKs

Metabolismus:

Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban werden alle über das P-Glycoprotein transportiert. Rivaroxaban und Apixaban werden zusätzlich über CYP3A4 abgebaut.

Empfehlung:

Dabigatran (Pradaxa®) kann bei einem Patienten mit normaler Nierenfunktion unter gleichzeitiger Einnahme von Atazanavir/Ritonavir und dem 3D Regime eingesetzt werden. Da Ritonavir in dem 3D Regime (Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir) vorhanden ist, kann es als Booster von Atazanavir herausgenommen werden. Die Datenlage mit Ledipasvir/Sofosbuvir ist unklar. Auf Nebenwirkungen der NOAKs ist zu achten. Unter Dabigatran ist eine normale Nierenfunktion in Kombination mit RTV und den DAAs wichtig (s. Informationen aus PK – Studien).^{12-14, 16}

Apixaban (Eliquis®) ist bei einer Dosisreduktion von 5 mg auf 2,5 mg mit Atazanavir/Ritonavir und dem 3D Regime möglich. Für Ledipasvir/Sofosbuvir ist keine Dosisanpassung notwendig. Unter dem 3D Regime wird Ritonavir als Booster von Atazanavir herausgenommen. Werden für Apixaban weniger als 5 mg benötigt, ist eine Umstellung auf Raltegravir bzw. Dolutegravir mit Ledipasvir/Sofosbuvir notwendig. Die Kombination ist mit allen drei NOAKs möglich.^{12-14, 16}

Rivaroxaban (Xarelto®) ist kontraindiziert mit CYP3A4-Inhibitoren wie Ritonavir oder Cobicistat, da das Risiko von Blutungen erhöht ist. Eine Umstellung auf Raltegravir bzw. Dolutegravir ist notwendig. Für Rivaroxaban ist nur Ledipasvir/Sofosbuvir als Kombinationspartner möglich.^(12-14, 16)

Informationen aus PK-Studien:

In einer PK-Studie wurde der Effekt einer Einzeldosis **Dabigatran** (150 mg) unter Ritonavir (100 mg QD) an 16 gesunden Probanden untersucht. Entgegen theoretischer Überlegungen fiel die Dabigatran AUC um 13 % unter Einnahme von Dabigatran 2 Stunden vor Ritonavir. Bei gleichzeitiger Einnahme sank sie nur um 6 %. Der Abfall ist im Gegensatz zu der separierten Einnahme klinisch nicht signifikant. Eine Korrelation zwischen den Dabigatran-Spiegeln und den ECT-Werten stützen diese Daten¹⁵. Und auch in einem Case Report mit Lopinavir/Ritonavir konnte gezeigt werden, dass die Kombination gut vertragen wird und sicher ist.¹⁷ Für die Kombination Cobicistat, einem CYP3A4- und P-gp-Inhibitor, und Dabigatran gibt es keine Daten. Einen 230 % igen Anstieg der Dabigatran-Spiegel wurde bei gleichzeitiger Einnahme oder mit einem 1-stündigen Abstand von Verapamil, einem P-gp-Inhibitor, und Dabigatran gemessen. Dagegen zeigte sich nur ein

20 % iger Anstieg bei einem Abstand von 2 Stunden. Ob sich der Interaktionsmechanismus von Ritonavir oder Verapamil bei Cobicistat durchsetzt, ist ungewiss. Es wird ein 2-stündiger Abstand mit Cobicistat zur Sicherheit empfohlen.¹⁶

Die DAAs sind theoretisch auch P-gp-Inhibitoren. Hier ist evtl. auch ein 2-stündiger Abstand sinnvoll.

Da die Dabigatran-Spiegel neben der theoretischen P-gp-Inhibition auch unter einer Niereninsuffizienz ansteigen können, sollte Dabigatran bei Patienten vermieden werden, die zusätzlich zu Ritonavir oder einem anderen P-gp-Inhibitor wie z.B. den DAAs eine Niereninsuffizienz aufweisen. Dabigatran wird eingesetzt, um das Risiko eines Wiederauftretens der tiefer venösen Thrombose oder Lungenembolie zu reduzieren.

Der Einsatz ist bis zu einer CrCL von < 50 ml/min möglich. Bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern liegt die Grenze des Einsatzes bei einer CrCL bei < 30 ml/min.^{12-14, 16}

Rivaroxaban ist kontraindiziert mit CYP3A4-Inhibitoren wie Ritonavir, da das Risiko von Blutungen erhöht ist. Unter einmaliger Gabe von Rivaroxaban und Ritonavir stiegen die Rivaroxaban AUC um 150 % und Cmax um 60 % an. Der Anstieg der Plasmaspiegel löste auch pharmakodynamische Effekte aus. Es wurde eine Inhibition des Faktor Xa beobachtet und eine PT-Prolongation. Diese Effekte werden mit allen CYP3A4-Inhibitoren wie z.B. Cobicistat erwartet. In einem Case Report wurden blutige Diarrhoen mit erhöhten Rivaroxaban-Spiegeln unter einer Salvage-Therapie mit Darunavir/Ritonavir in Zusammenhang gebracht. Bei diesem Patienten wurden zweifach erhöhte Rivaroxaban-Spiegel gemessen.^{12-14, 16}

Mit **Apixaban** wird ebenfalls von erhöhten Apixaban-Spiegel und verstärkten Blutungen ausgegangen. Es wurde ein zweifacher Anstieg von Apixaban unter Ketoconazol, einem starken CYP3A4-Inhibitor gemessen. In der amerikanischen Datenbank Clinical Pharmacology wird eine Dosisreduktion von 5 mg auf 2,5 mg empfohlen. Bekommt der Patient nur eine Dosis von 2,5 mg, ist eine Dosisreduktion schwierig, da keine geringeren

UNSERE EXPERTEN



Matthias Hoke



Leonie Meemken



Armin Rieger

Gastautor:

PD Dr. Matthias Hoke
 Facharzt für Innere Medizin und Angiologie
 Universitätsklinik für Innere Medizin II-Klinische Abteilung für Angiologie
 matthias.hoke@meduniwien.ac.at

Dosen zur Verfügung stehen. Folglich ist auf Dabigatran auszuweichen.

Für die NNRTIs gibt es bisher keine PK-Studien mit den NOAKs. Für Apixaban und Rivaroxaban ist aufgrund theoretischer Überlegungen davon auszugehen, dass sie unter den NNRTIs schneller abgebaut werden. Ein Case Report beschreibt eine verminderte Wirksamkeit von Rivaroxaban unter Nevirapin¹⁸. Ähnliche Effekte werden bei Efavirenz und Etravirin erwartet, da sie auch ein induktives Potential besitzen und somit den Abbau der beiden NOAKs ankurbeln¹⁶.

FAZIT

NOAKs haben sich in der Behandlung bei Vorhofflimmern und VTE gut bewährt und zeichnen sich vor allem durch ein besseres Sicherheitsprofil im Vergleich zu VKA aus. Der Wegfall von routinemäßigen Gerinnungskontrollen ist für die PatientInnen sicherlich ein zusätzlicher Vorteil in Punkto Lebensqualität. Die Gabe von NOAKs ist auch bei HAART möglich, wenn entsprechende Wechselwirkungen beachtet werden.

Tabelle 2: Interaktionspotential der oralen Antikoagulantien mit der ART^{12,16}

Antikoagulantien	INTERAKTIONEN MIT RTV/COBI	INTERAKTIONEN MIT NNRTIs	KOMMENTAR
*NOAKs			
Apixaban	Apixaban ↑ Bei Dosis 5 mg auf 2,5 mg halbieren Bei Dosis 2,5 mg kontraindiziert	Theoretisch: Apixaban ↓	NNRTIs vermeiden, Unter RTV, Cobi: Dosisreduktion, Dolutegravir, Raltegravir: möglich.
Dabigatran	RTV: Dabigatran AUC 6% ↓ bei gleichzeitiger Einnahme RTV: Dabigatran AUC 13% ↓ Einnahme 2h vor RTV	Theoretisch: Keine Interaktion	Mit HIV-PI bei gleichzeitiger Einnahme, Cobi in 2h Abstand mit Dabigatran möglich. NNRTIs, Raltegravir und Dolutegravir möglich.
Rivaroxaban	Kontraindiziert RTV: Rivaroxaban AUC 150% ↑ Inhibition Faktor Xa PT-Prolongation	Theoretisch: Rivaroxaban ↓	NNRTIs, RTV, Cobi vermeiden. Raltegravir, Dolutegravir möglich.

Referenzen

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-1151.
2. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *Engl J Med* 2011; 365:883-891.
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981-992.
4. Hsu JC1, Li Y, Marcus GM, et al. Atrial fibrillation and atrial flutter in human immunodeficiency virus-infected persons: incidence, risk factors, and association with markers of HIV disease severity. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2288-2295.
5. Auerbach E1, Abouafia DM et al. Venous and arterial thromboembolic complications associated with HIV infection and highly active antiretroviral therapy. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38:830-838.
6. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361:2342-2352.
7. Prins MH1, Lensing AW, Bauersachs R, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J*. 2013;11:21.
8. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369:799-808.
9. Van Es N, Coppens M, Schulman S, et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014;124:1968-1975.
10. Heimbuchel H1, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15:625-651.
11. Laut Erstattungskodex (Stand Sept 2015) und Fachinformationen der NOAKs in der jeweils aktuellen Fassung.
12. Clinical Pharmacology Datenbank
13. Hellwig T1, Gulseth M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with new oral anticoagulants: what do they mean for patients with atrial fibrillation? *Ann Pharmacother*. 2013;47:1478-87.
14. Egan G1, Hughes CA, Ackman ML. Drug interactions between antiplatelet or novel oral anticoagulant medications and antiretroviral medications. *Ann Pharmacother*. 2014;48:734-40.
15. Gordon LA, et al. Influence of separated and concomitant administration of ritonavir on the anticoagulant effect of dabigatran etexilate in healthy volunteers. (Abstract P_14) Clin Pharmacol Workshop.
16. Tseng Alice. Drug information table www.hivclinic.ca, General Hospital Toronto. 2015.
17. Barco S, Coppens M, van den Dool EJ, et al. Successful co-administration of dabigatran etexilate and protease inhibitors ritonavir/lopinavir in a patient with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2014;112:836-8.
18. Bates D, Dalton B, Gilmour J, et al. Venous Thromboembolism due to suspected interaction between rivaroxaban and nevirapine. *Can J Hosp Pharm* 2013;66:125-9

Mit freundlicher Unterstützung



WORKING ON BEHALF OF
ViiV HEALTHCARE IN HIV

BESUCHEN SIE UNS AUF DER WEBSEITE www.meettheexperts.at

Das Projekt „Meet the Experts“ ist ein Service der ÖAG, der Ärzten die Möglichkeit bietet, Fachärzten verschiedener Disziplinen Anfragen oder Rückfragen zu unseren Newsletter zu stellen. Trotz ihrer verschiedenen Fachrichtungen haben sie alle einen Bezug zur HIV-Therapie.

Wir freuen uns auf Ihre Anfragen.

IMPRESSUM:

ÖSTERREICHISCHE AIDS GESELLSCHAFT, Buchfeldgasse 4/14, 1080 Wien

Ansprechpartnerin für das Projekt Meet the Experts: Leonie Meemken, info@meettheexperts.at

Die Informationen sind nach bestem Wissen recherchiert worden. Durch die fortschreitende Forschung auf dem Gebiet HIV/Hepatitis kann keine Verantwortung und Haftung für die Vollständigkeit und Richtigkeit der Newsletter-Inhalte übernommen werden.

