

NOAK: Messung von Serumspiegeln und der Anti-Faktor-Xa-Aktivität zur Steuerung der Dosierung?

Von den neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) verspricht die Werbung, sie seien einfacher anzuwenden als Vitamin-K-Antagonisten, weil ihr gerinnungshemmender Effekt besser vorauszusagen ist und sie in fixen Dosen ohne regelmäßige Gerinnungskontrollen eingenommen werden können.

Die Erfahrung zeigt jedoch, dass eine solche „blinde“ Behandlung mit NOAK ihre Probleme hat: denn blutet ein Patient oder hat er einen Hb-Abfall, kann nicht ohne weiteres nachgemessen werden, ob er möglicherweise zu stark antikoaguliert ist. Aus einer Post-hoc-Analyse der RE-LY-Studie ist bekannt, dass bei fixen Dabigatran-Dosen die Wirkstoffkonzentrationen im Serum interindividuell erheblich schwanken, etwa um den Faktor 5 (1). Dabei bestätigte sich: hohe Dabigatran-Serumspiegel bewirken eine starke Gerinnungshemmung und sind mit vermehrten Blutungen assoziiert, besonders bei älteren und niereninsuffizienten Patienten.

Mit diesem Wissen haben die Autoren und der pharmazeutische Unternehmer Daiichi Sanyo des kurz vor der Zulassung in der EU stehenden vierten NOAK, Edoxaban (Lixiana[®]), ihre große Phase-III-Studie ENGAGE AF zum Vorhofflimmern bereits anders konzipiert (2). Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko erhielten generell die halbe Dosis. Als Risikopatienten gelten nach ENGAGE AF solche mit einer Kreatinin-Clearance von 30-50 ml/min, einem Körpergewicht \leq 60 kg oder einer Komedikation, die mit Edoxaban über das P-Glykoprotein (PGP) interagiert (z.B. Verapamil, Chinidin, Dronedaron). Von den > 21.000 eingeschlossenen Patienten mit Vorhofflimmern wurde nach diesen Kriterien ein Viertel als „Risikopatienten“ klassifiziert (5.356 Patienten; 25,4%).

ENGAGE AF hatte drei Behandlungsarme: Warfarin (INR 2-3) oder Edoxaban in zwei Basisdosierungen (Hochdosis: einmal 60 mg/d oder Niedrigdosis: einmal 30 mg/d). Bei den Risikopatienten wurde die zugeloste Edoxaban-Dosis halbiert (von 60 auf 30 mg bzw. von 30 auf 15 mg/d). Somit gab es am Ende vier Edoxaban-Gruppen. Das klinische Ergebnis von ENGAGE AF mit den unterschiedlichen Dosierungen ist in Tab. 1 wiedergegeben.

Die Dosisreduktion innerhalb der zwei Edoxaban-Arme führte jeweils zu etwas häufigeren Schlaganfällen und systemischen Embolien (SSE; s. Tab. 1). Interessant ist, dass die Risikopatienten mit der geringsten Edoxaban-Dosis (15 mg/d) noch ähnlich wirksam behandelt waren wie Risikopatienten, die INR-gesteuert Warfarin erhielten (SSE 2,36% vs. 2,21%; Hazard ratio = HR: 1,07), aber deutlich weniger Blutungen als unter Warfarin erlitten: Major Blutung: 1,5% vs. 4,85% (HR: 0,31) und intrazerebrale Blutungen 0,14% vs. 1,26% (HR: 0,11). Das bedeutet, dass bei Risikopatienten das Verhältnis von Nutzen zu Risiko deutlich zu Gunsten des sehr niedrig dosierten Edoxaban ausfällt.

Die Beziehung zwischen Blutungen und den Edoxaban-Serumkonzentrationen bzw. der Anti-Faktor-Xa-Aktivität wurde nun in einer Post-hoc-Analyse von ENGAGE AF untersucht (3). Bei 6.780 von 14.069 mit Edoxaban behandelten Patienten wurden die Serumspiegel und bei 2.865 die resultierende Anti-Faktor-Xa-Aktivität gemessen. Die Messungen erfolgten einen Monat nach der Randomisierung, im Median 20 Stunden nach der letzten Einnahme (Talspiegel).

Die medianen Edoxaban-Serumkonzentrationen lagen je nach verabreichter Dosis zwischen 12,4 und 36,1 mg/ml und die mediane Anti-Faktor-Xa-Aktivität zwischen 0,27 und 0,64 IU/ml. Eine Halbierung der eingenommenen Dosis resultierte in einer 29%igen bzw. 35%igen Reduktion (Hochdosis/Niedrigdosis) der Edoxaban-Serumkonzentration und in einer 20%igen bzw. 25%igen Minderung der Anti-Faktor Xa-Aktivität (Tab. 1).

In der Hochdosisgruppe kam es bei den Risikopatienten – trotz Halbierung der Dosis und niedrigerer Edoxaban-Serumspiegel bzw. Anti-Faktor-Xa-Aktivität – zu mehr Blutungen als bei den Nicht-Risikopatienten (Tab. 1). Die Autoren folgern aus dieser Beobachtung, dass die Orientierung an diesen Messwerten durchaus fehlleiten kann. Sie halten die Berücksichtigung von klinischen Risikofaktoren zur Dosisfindung eines NOAK für mindestens ebenso wichtig.

Nach einem speziellen Rechenmodell steigt die Wahrscheinlichkeit von Blutungen (Major-Blutungen) innerhalb von drei Jahren mit höheren Edoxaban-Serumkonzentrationen linear an. Sie beträgt bei 10 ng/ml durchschnittlich 5%, bei 30 ng/ml 6%, bei 50 ng/ml 7% und bei 100 ng/ml 10%. Bei Risikopatienten ist diese Kurve jedoch deutlich steiler. Somit schneiden sich die Kurven von Nutzen und Risiko früher. Interessant ist auch die Beobachtung, dass sich die Rate intrazerebraler Blutungen ziemlich lange um 1% bewegt und sich das Konfidenzintervall erst ab Edoxaban-Konzentrationen von 50-60 ng/ml weitet. Dies weist darauf hin, dass die seltener auftretenden intrazerebralen Blutungen möglicherweise ein relativ dosisunabhängiger Vorteil von NOAK im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten sind.

Fazit: Eine Post-hoc-Analyse der ENGAGE-AF-Daten zeigt, dass bei Patienten mit Vorhofflimmern und erhöhtem Blutungsrisiko aus Sicherheitsgründen stets die niedrigste effektive Edoxaban-Dosis gewählt werden sollte. Die Messung von Edoxaban-Serumkonzentrationen oder Gerinnungswerten zur Dosisfindung kann zumindest im Hochdosisbereich irreführend sein, weil hier keine gute Korrelation der Messungen mit den Blutungsereignissen gefunden wurde. Eine Dosisfindung über klinische Risikofaktoren (eingeschränkte Nierenfunktion, Körpergewicht \leq 60 kg oder eine interagierende Komedikation) wird von den Autoren als wahrscheinlich ausreichend angesehen. Ob dies bei längerer Therapie sicher ist, muss prospektiv überprüft werden.

Literatur

1. Reilly, P.A., et al (RE-LY = **R**andomized **E**valuation of **L**ong-term **A**nticoagulation therap**Y**): J. Am. Coll. Cardiol. 2014, **63**, 321. [Link zur Quelle](#)
2. Giugliano, R., et al. (ENGAGE AF-TIMI 48 = Effective anticoagulation with Factor Xa – Next Generation in **A**trial **F**ibrillation – **T**hrombolysis **I**n **M**yocardial **I**nfarction 48): N. Engl. J. Med. 2013, **369**, 2093 [Link zur Quelle](#). AMB 2014, **48**,12 [Link zur Quelle](#) ; AMB 2014, **48**, 41 [Link zur](#)

[Quelle](#); AMB 2014, **48**,71. [Link zur Quelle](#)

3. Ruff C.T., et al. (ENGAGE AF-TIMI 48 = Effective anticoagulation with Factor Xa – Next Generation in Atrial Fibrillation– Thrombolysis In Myocardial Infarction 48): Lancet 2015, **385**, 2288. [Link zur Quelle](#)

Tabelle 1
ENGAGE-AF-Studie. Klinische Ergebnisse und Laborbefunde bei verschiedenen Edoxaban-Dosierungen und bei klinischen Risikofaktoren für Blutungen (nach 3)

Klinische und Laborparameter	Hochdosis Edoxaban		Niedrigdosis Edoxaban		Warfarin	
	Ohne Dosisreduktion (60 mg/d)	Risikopatienten mit Dosisreduktion (30 mg/d)	Ohne Dosisreduktion (30 mg/d)	Risikopatienten mit Dosisreduktion (15 mg/d)	INR-Ziel 2,0-3,0	Risikopatienten INR-Ziel 2,0-3,0
Zahl der Patienten	5.251	1.784	5.249	1.785	5.249	1.787
Schlaganfall oder systemische Embolie (SSE)	1,00%	1,79%	1,38%	2,36%	1,29%	2,21%
Letalität (alle Ursachen)	1,36%	2,00%	1,14%	2,22%	1,44%	2,37%
Major-Blutungen	2,66%	3,05%	1,65%	1,50%	3,02%	4,85%
Tödliche Blutungen	0,17%	0,34%	0,14%	0,11%	0,27%	0,74%
Intrazerebrale Blutungen	0,34%	0,57%	0,29%	0,14%	0,73%	1,26%
Gastrointestinale Blutungen	1,53%	1,45%	0,81%	0,83%	1,16%	1,47%
Mediane Edoxaban-konzentration (ng/ml)	36,1 (19,4-62,0)	27,0 (14,6-44,6)	18,4 (10,1-32,3)	12,4 (7,30-21,0)	---	---
Mediane Anti-Faktor-Xa-Aktivität (IU/ml)	0,64 (0,37-1,12)	0,51 (0,30-0,83)	0,35 (0,21-0,57)	0,27 (0,18-0,45)	---	---