



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

HFH – Hausärztliche Fortbildung Hamburg

DEUTSCHER
 HAUSÄRZTEVERBAND
Hausärzterverband Hamburg e.V.



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Institut für Allgemeinmedizin



Deutsche Gesellschaft für
Allgemeinmedizin und Familienmedizin



VEREIN HAUSÄRZTLICHER
INTERNISTEN e.V.



ÄRZTEKAMMER
HAMBURG
Körperschaft des öffentlichen Rechts

FORTBILDUNGS-AKADEMIE

Gerinnungshemmende Therapie - Indikation, Nutzen und Risiken

Moderation: Prof. Dr. med. Martin Scherer

Dienstag, 2. Juni 2015

Institut für Allgemeinmedizin

HFH 2. Juni 2015



Gerinnungshemmende Therapie - Indikation, Nutzen und Risiken

- **Prof. Dr. med. Martin W. Bergmann**

Leiter Interventionelle Kardiologie Cardiologicum Hamburg

Antikoagulation bei Vorhofflimmern

- **Dr. med. Hans-Otto Wagner**

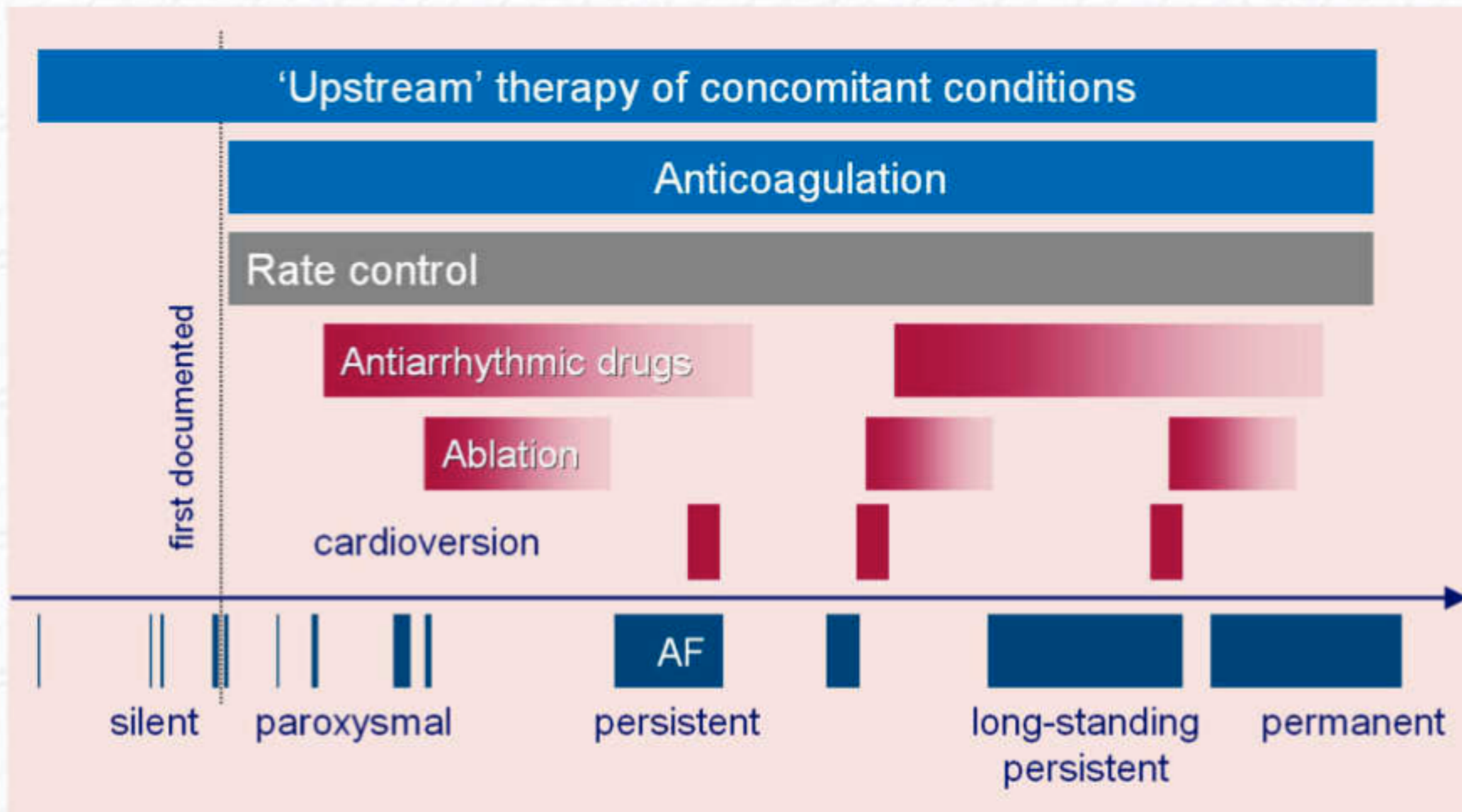
Institut für Allgemeinmedizin, UKE

Neue orale Antikoagulantien - Sicherheit ohne Kontrolle?

Gerinnungshemmende Therapie bei VHFli: Indikation, Nutzen, Risiko praktische Anwendung aus der Sicht des niedergelassenen Kardiologen

**Prof. Martin W. Bergmann
Cardiologicum Hamburg**

Natürlicher Verlauf des Vorhofflimmerns



AF = atrial fibrillation

Risk factor-based point-based scoring system - CHA₂DS₂-VASc

Risk factor	Score
Congestive heart failure/LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age ≥ 75 ans	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/thrombo-embolism	2
Vascular disease*	1
Age 65-74	1
Sex category [i.e. femal sex]	1
Maximum score	9

*Prior myocardial infarction, peripheral artery disease, aortic plaque. Actual rates of stroke in contemporary cohorts may vary from these estimates.

Schlaganfall-rate

CHA ₂ DS ₂ -VASc score	Patients (n=7329)	Adjusted stroke rate (%/year) ^b
0	1	0%
1	422	1.3%
2	1230	2.2%
3	1730	3.2%
4	1718	4.0%
5	1159	6.7%
6	679	9.8%
7	294	9.6%
8	82	6.7%
9	14	15.2%

weiblich & >75 Jahre
& art. Hypertonie

Fall-beispiel I

- Patientin 82 Jahre, weiblich, rüstig, 65kg
- asymptomatisches, paroxysmales Vorhofflimmern
- hypertoner Entgleisung mit thorakalen Beschwerden
- bisher Therapie mit ASS
- eingeschränkte Nierenfunktion mit GFR von 39ml/min

CHA₂DS₂-VASC



●●●● Telekom.de 23:35

Back CHA2DS2-VASc Score f... Info

Congestive Heart Failure/Left Ventricular Dysfunction?	No >
Hypertension?	Yes >
Age?	≥75 Years >
Diabetes Mellitus?	No >
Stroke, TIA or Thromboembolism?	No >
Vascular Disease?	No >
Gender?	Female >

Read by QxMD Your FREE personalized medical & scientific journal

●●●● Telekom.de 23:35

Back CHA2DS2-VASc Score f... Info

RESULTS

CHA2DS2-VASc Score

4

Risk Category

High Risk

Antithrombotic Recommendation

Oral Anticoagulation

Yearly Risk of Stroke

4.0 %

Read by QxMD Your FREE personalized medical & scientific journal



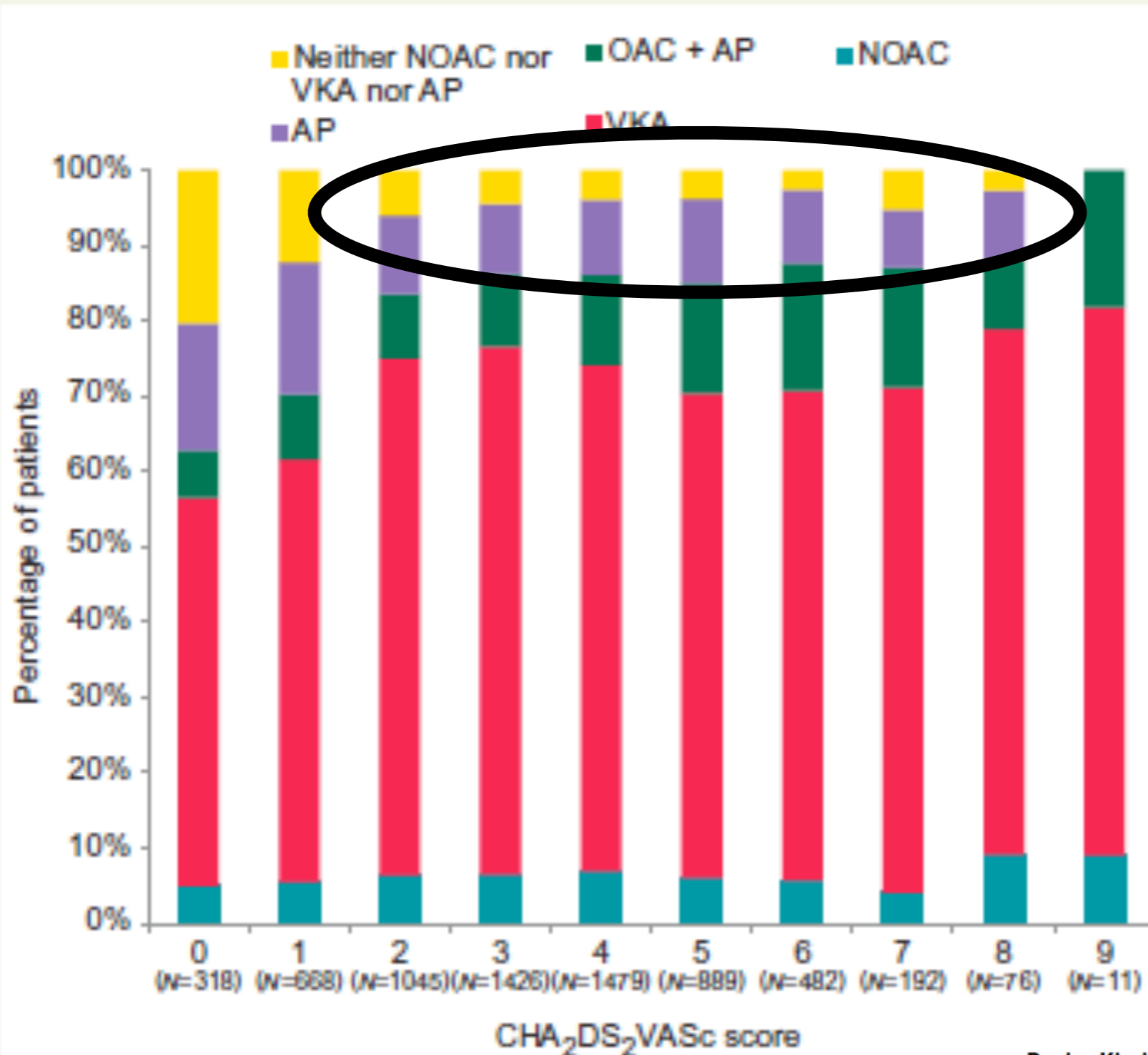
- A. ASS weiter
- B. ASS + Clopidogrel
- C. Marcumar mit INR 2-3
- D. direktes, orales
Antikoagulanzen



Rolle der Plättchenhemmung

	Substanz [vs. warfarin/DPI]	indication	vs. DPI	vs. Warfarin	primary efficacy
RE-LY	Dabigatranetexilat	AFib		x	superiority
ROCKET-AF	Rivaroxaban	AFib		x	non-inferior
AVERROES	Apixaban	AFib	x		superiority
ARISTOTLE	Apixaban	AFib		x	non-inferior
ENGAGE- AF	Edoxaban	AFib		x	non-inferior
SPORTIF III	Ximelagatran	AFib		x	non-inferior
SPORTIF V	Ximelagatran	AFib		x	non-inferior
ACTIVE A	ASS vs. ASS +Clopidogrel	AFib	x		negative
ACTIVE W	ASS+Clopidogrel	AFib	x		superiority
EINSTEIN-PE / DVT	Rivaroxaban	aVTE	x		
RE-COVER	Dabigatranetexilat	aVTE		x	

Euro-Heart Survey 2012 Vorhofflimmern: Therapie bei KH-Aufnahme



Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events—European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF)

AP: anti-platelet
OAC : oral anticoagulation (VKA or NOAC)
VKA: Vitamin-K antagonist
NOAC: new oral anticoagulation

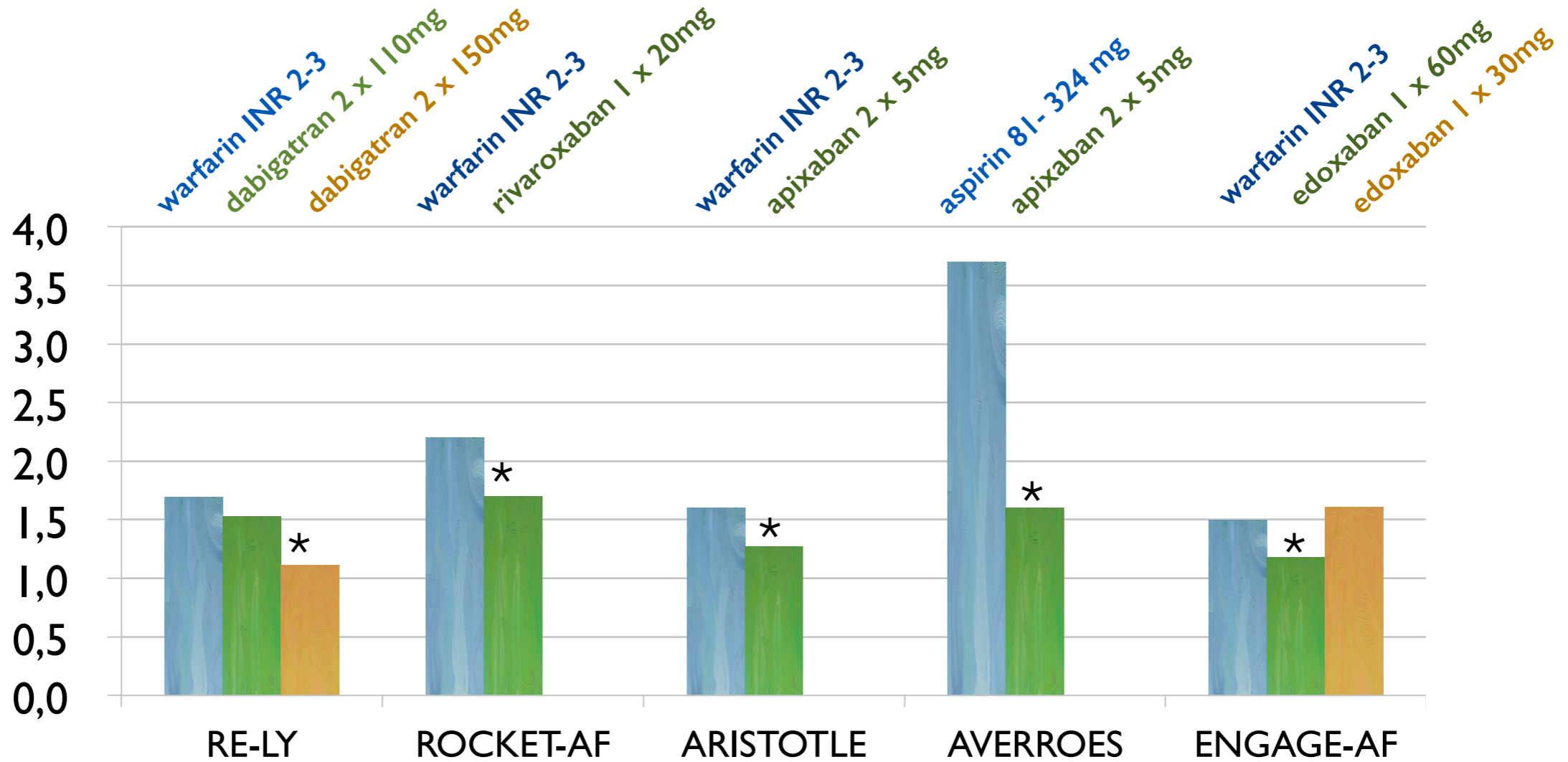
keine
ausreichende
Prophylaxe!

Paulus Kirchhof^{1,2*}, Bettina Ammentorp³, Harald Darius⁴, Raffaele De Caterina⁵, Jean-Yves Le Heuzey⁶, Richard John Schilling⁷, Josef Schmitt³, and Jose Luis Zamorano⁸

Europace Advance Access published October 1, 2013

Schlaganfall/Embolien unter DOAC's

Schlaganfall/periphere Embolien % pro Jahr



CHADS₂ score (mean) 2,1
HAS-BLED n/a

3,4
n/a

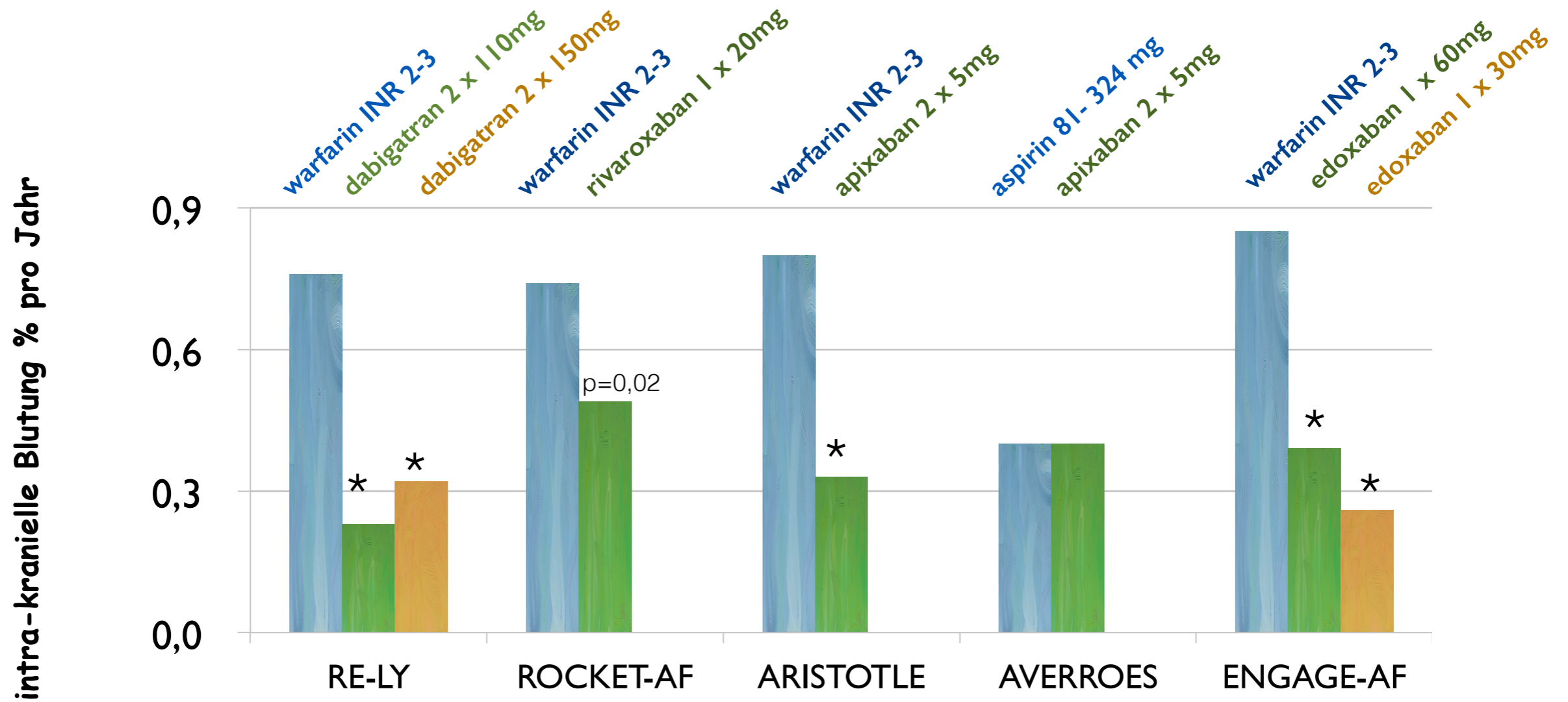
2,1
2.0

2,1
n/a

2,8
n/a

*p<0,01 - signifikanter Unterschied

intra-kranielle Blutungen unter DOAC's



CHADS ₂ score (mean)	2,1	3,4	2,1	2,1	2,8
HAS-BLED	n/a	n/a	2.0	n/a	n/a

*p<0,001 - hochsignifikanter Unterschied

neue Register-Daten zu Dabigatran 2014

US Medicare Daten

- Vergleich Blutungs- und Mortalitäts-Raten
- Verwaltungsdaten der Medicare-Leistungsempfänger
- Beobachtungsstudie in >134,000 Medicare-Patienten
- Medicare = Patienten ≥ 65 Jahre
- 37,500 Personenjahre Follow-up
- Adjustierung hinsichtlich beeinflussender Variablen/
Störfaktoren

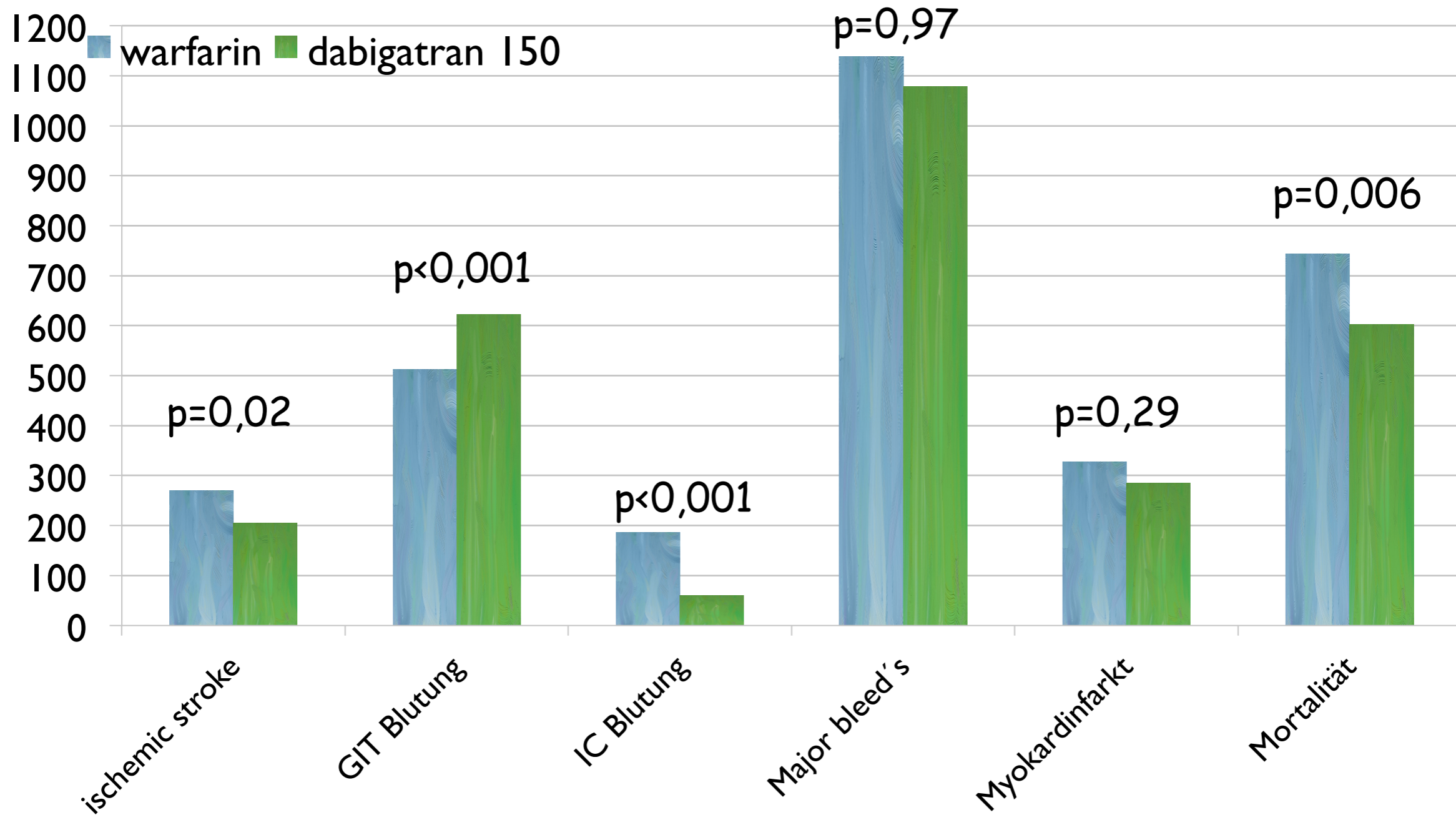
neue Register-Daten zu Dabigatran

US Medicare Daten

Characteristic	Dabigatran (%; n=67,207)	Warfarin (%; n=67,207)
Age-group		
65-74	42	41
75-84	43	43
85+	16	16
Female	51	52
Race/ethnicity		
White	92	92
Black	3	3
Other	5	5

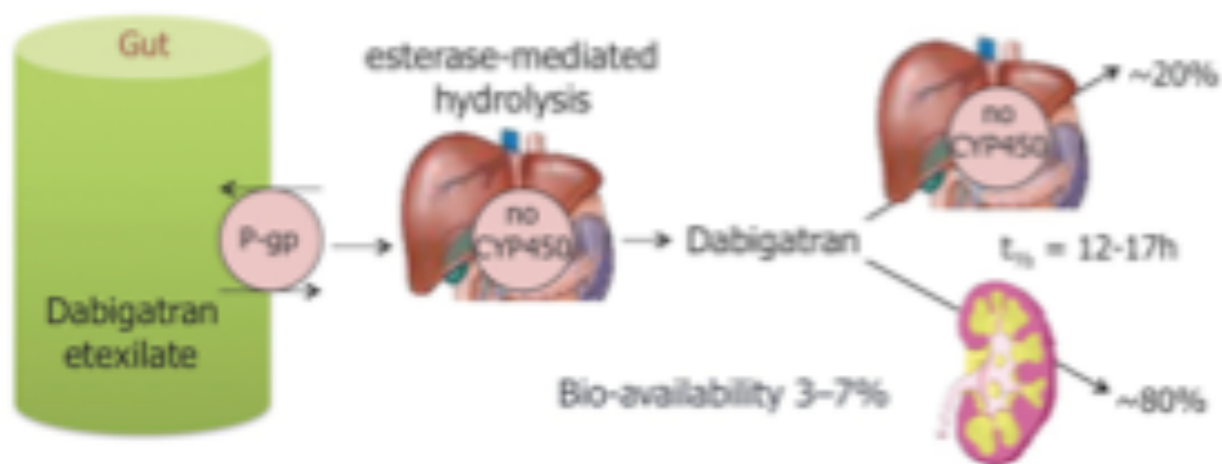
Register-Daten zu Dabigatran

US Medicare Daten: 2 x 67.202 gematchte Patienten Dabigatran 150mg vs Warfarin



EHRA/ESC consensus

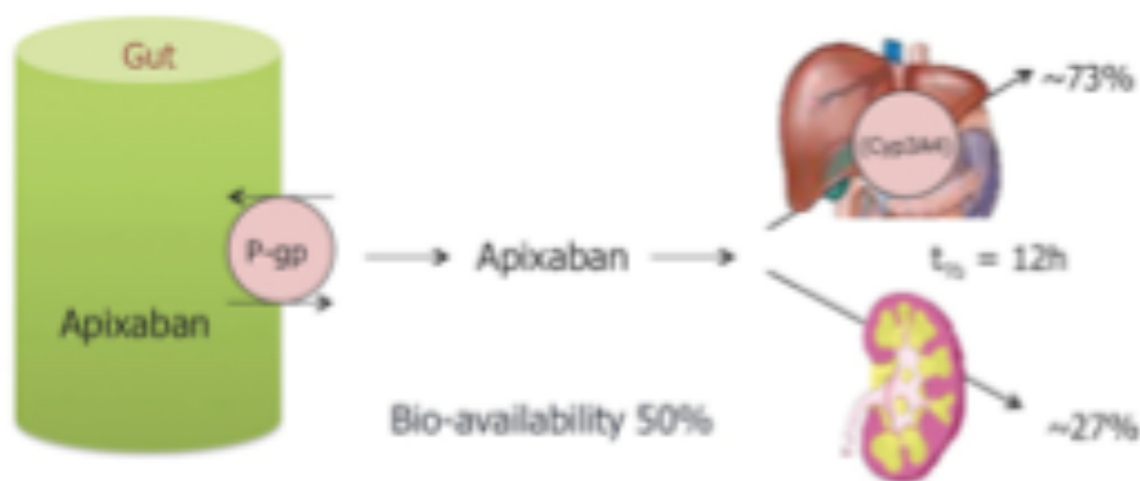
Dabigatran



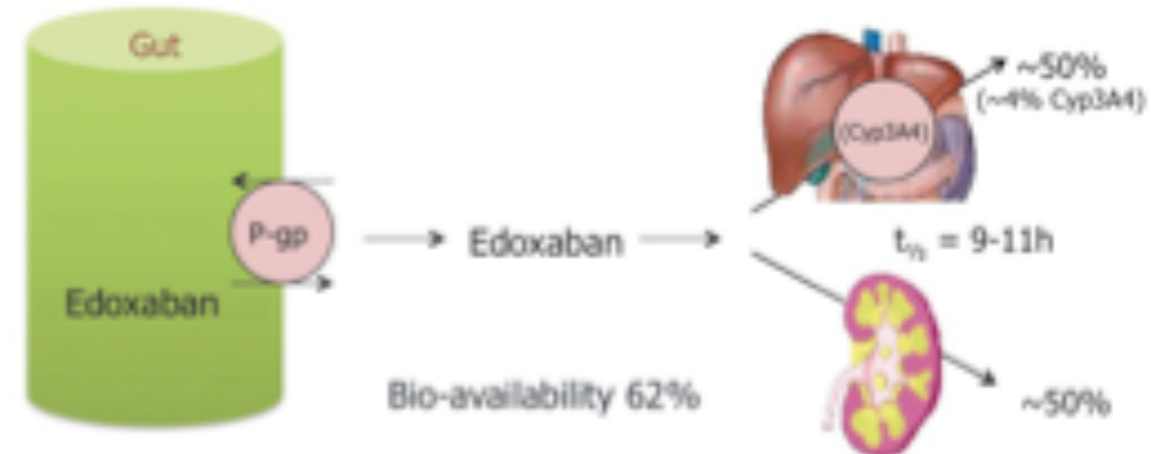
Rivaroxaban



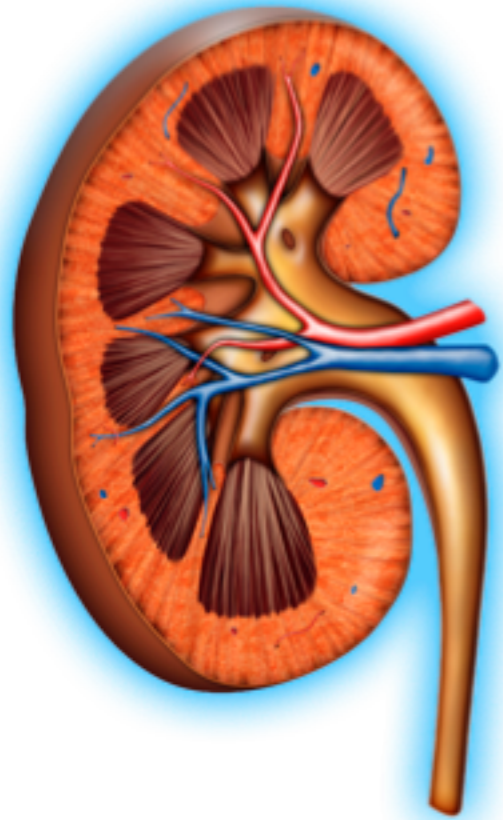
Apixaban



Edoxaban



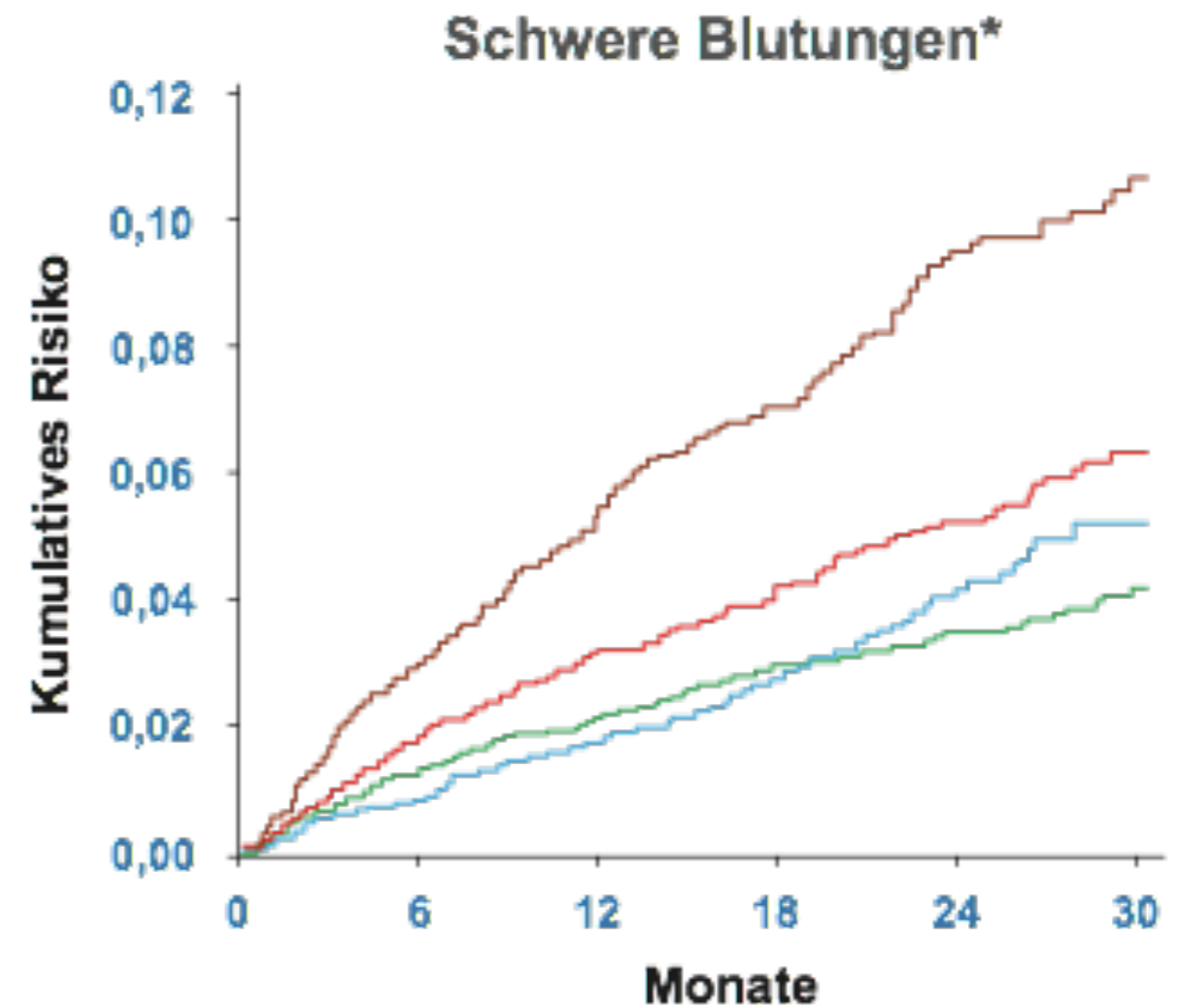
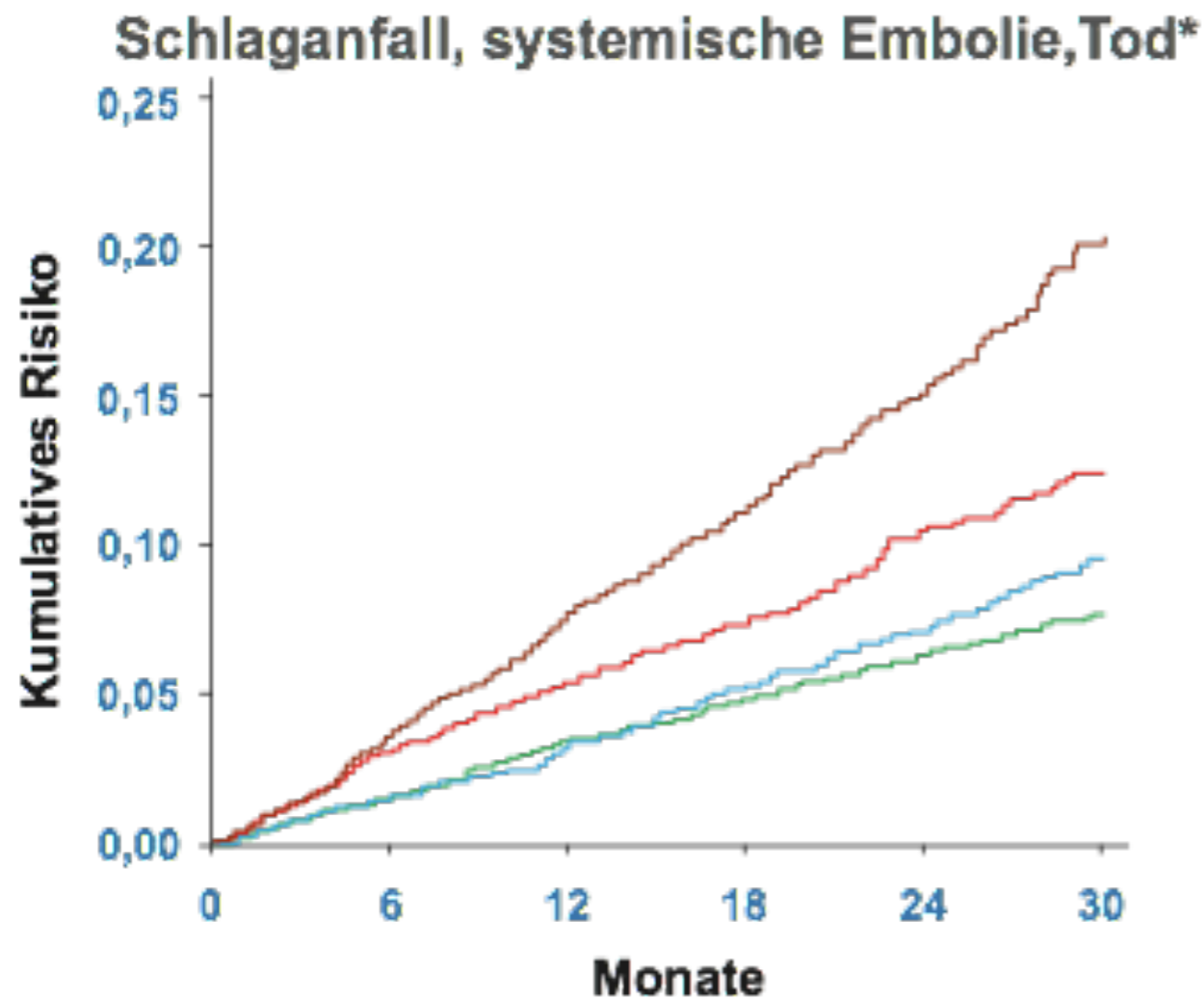
DOAC's und Niereninsuffizienz



- Dabigatran 80% renal eliminiert
- Dosisanpassung bis GFR 30ml/min
- wenn GFR < 30ml/min kontraindiziert

DOAC's und Niereninsuffizienz: Apixaban

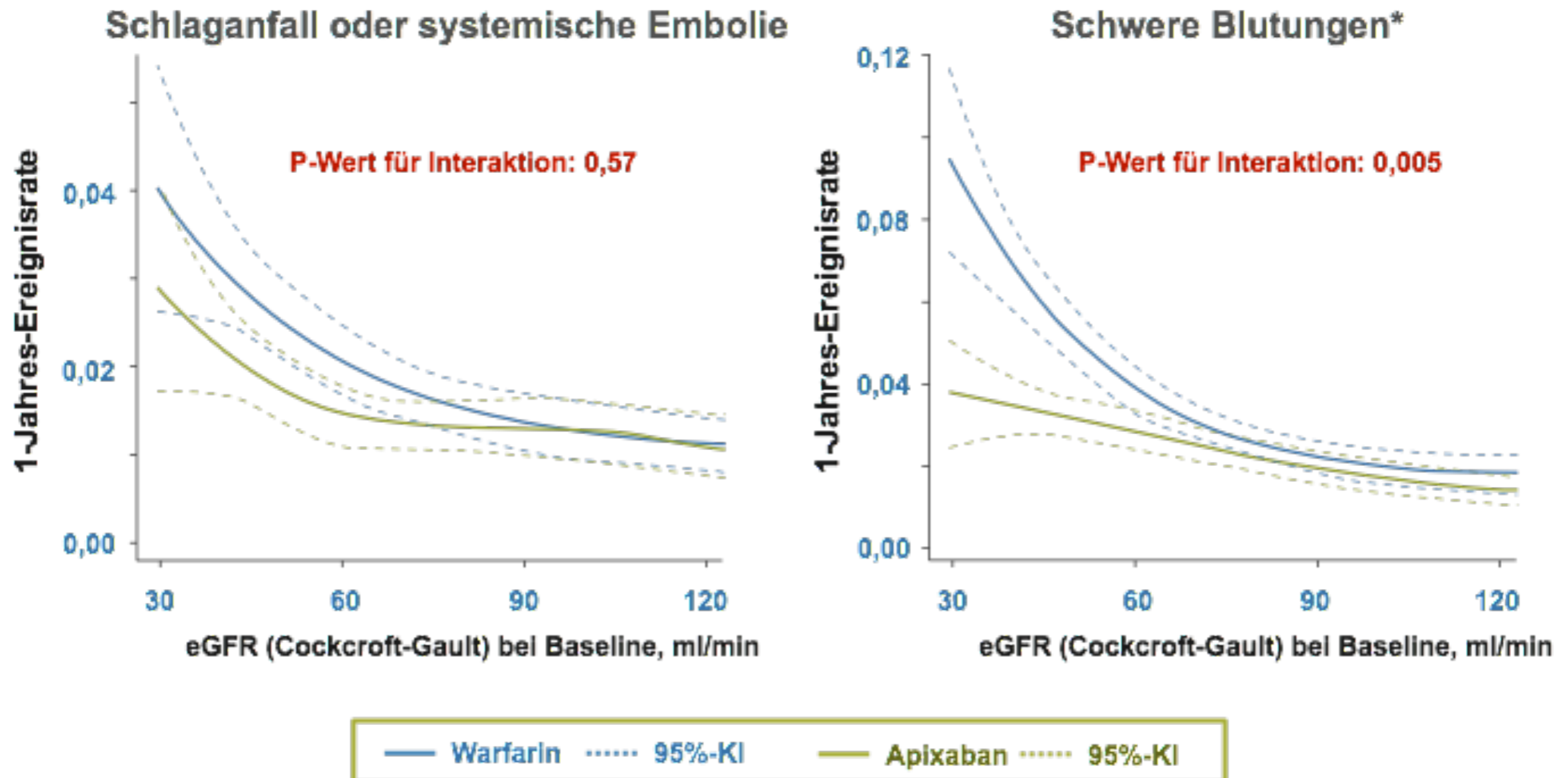
ARISTOTLE-Substudie



Cystatin-C-Quartile (mg/ml) ■ Gruppe 1: < 0,86 ■ Gruppe 2: 0,86–1,02 ■ Gruppe 3: 1,03–1,23 ■ Gruppe 4: > 1,23

* Sekundäre Endpunkte

DOAC's und Niereninsuffizienz: ARISTOTLE



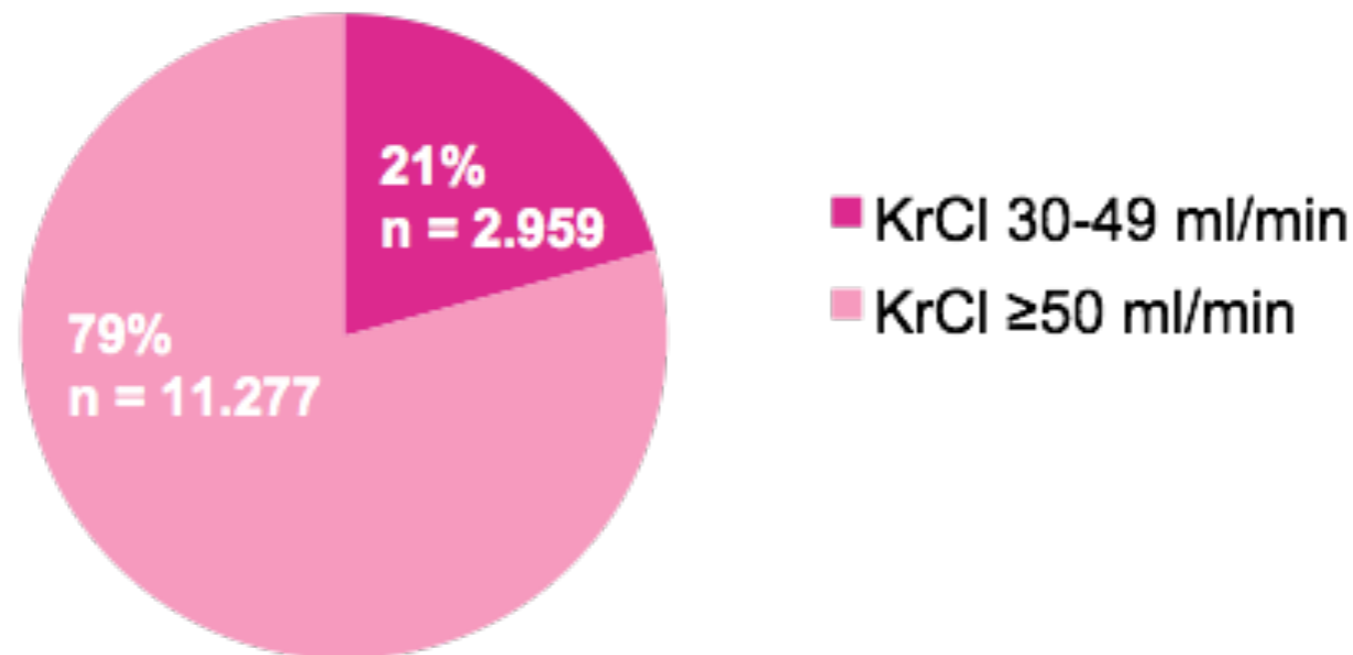
* Sekundärer Endpunkt

ROCKET-AF: Subgruppe Niereninsuffizienz

Angepasste Dosierung Rivaroxaban für niereninsuffiziente Patienten:

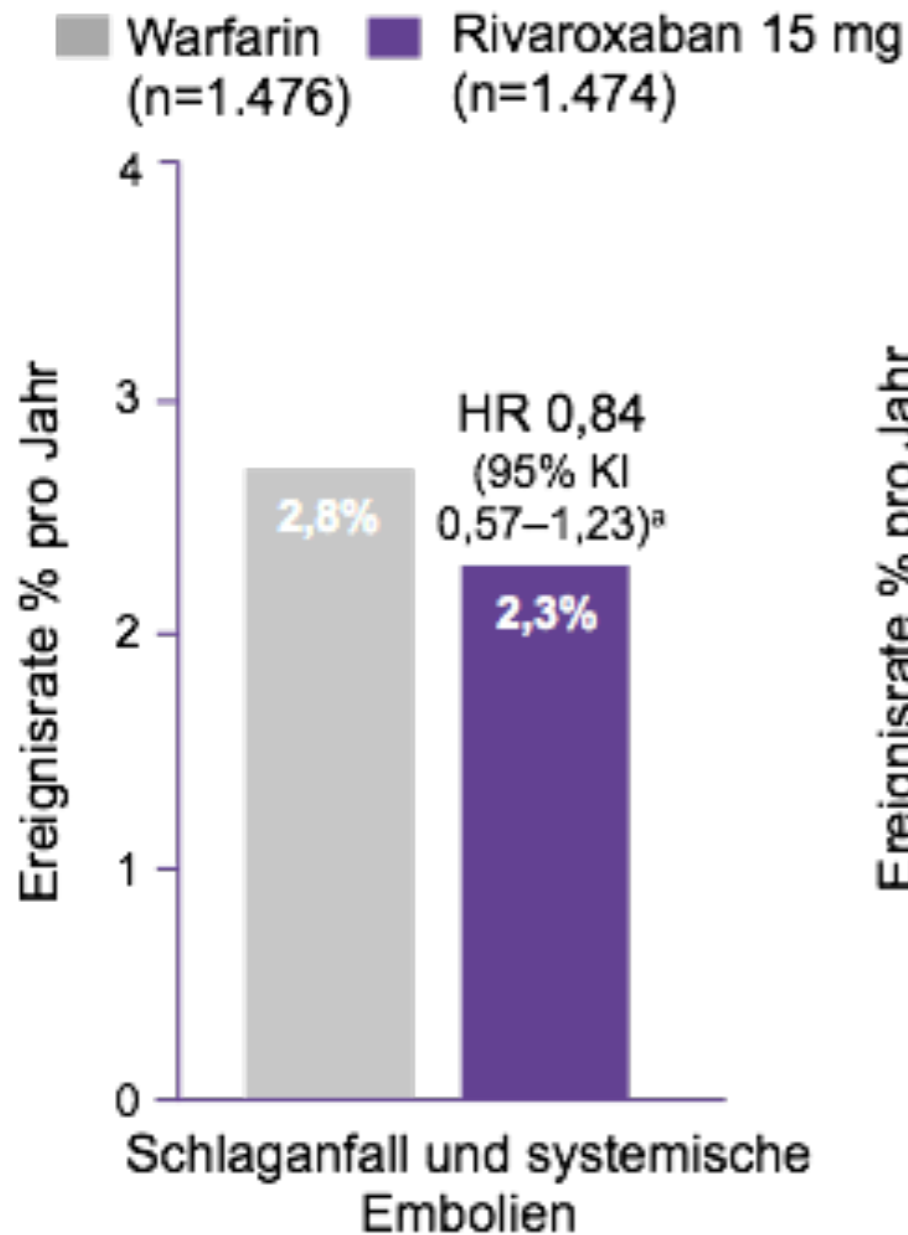
Patienten mit $KrCl$ 30 - 49 ml/min erhielten 1x tägl. 15 mg

Patienten mit $KrCl \geq 50$ ml/min erhielten 1x tägl. 20 mg

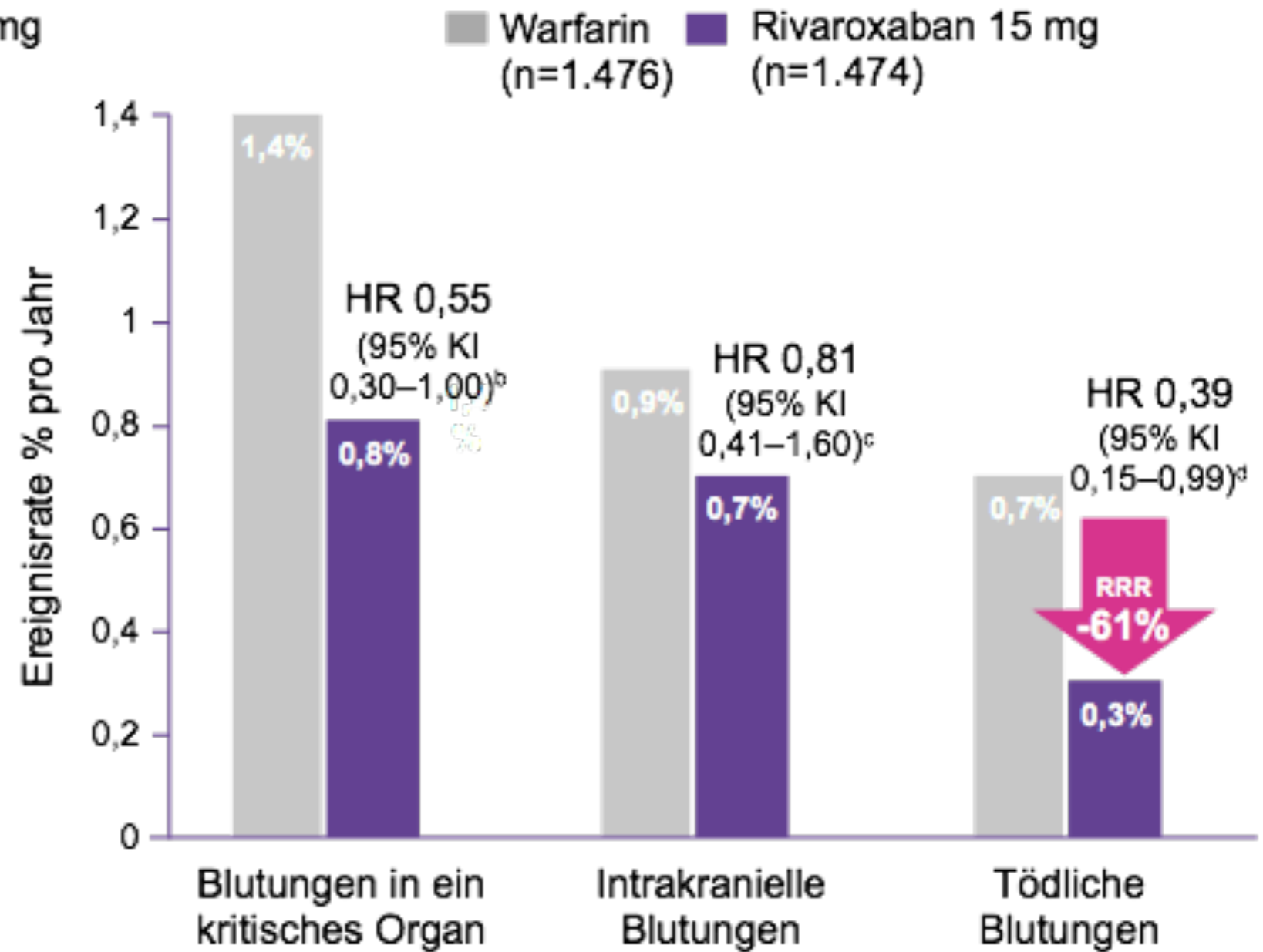


ROCKET-AF: Subgruppe Niereninsuffizienz

Primärer Wirksamkeitsendpunkt*



Relevante Sicherheitsendpunkte**



*Kreatinin-Clearance 30 - 49 ml/min; p-Werte für Interaktion: ^a0,76, ^b0,39, ^c0,51, ^d0,53
HR: hazard ratio, RRR: relative Risikoreduktion, KI: Konfidenzintervall

*per protocol, as-treated Population
**Sicherheitspopulation

EHRA/ESC consensus: Empfehlungen zur Gabe von DOAC bei Niereninsuffizienz

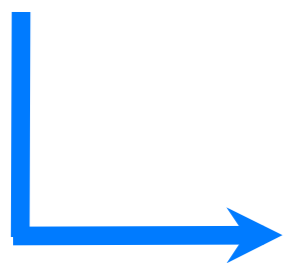
Dabigatran	Apixaban	Edoxaban *	Rivaroxaban
<p>When CrCl 30-49 ml/min, 150 mg BID is possible (SmPC) but 110 mg BID if 'high risk of bleeding' (SmPC) or 'recommended' (GL update)¹</p> <p>Note: 75 mg BID approved in US only **</p> <ul style="list-style-type: none"> -if CrCl 15-30 ml/min - if CrCl 30-49 ml/min -and other orange factor (e.g. verapamil) 	<p>CrCl 15-29 ml/min: 2.5 mg BID is possible</p> <p>Serum creatinine \geq 1.5 mg/dl in combination with age \geq80 years or weight \leq60 kg (SmPC) or with other yellow' factor: 2.5 mg BID</p>	<p>not available</p>	<p>15 mg OD when CrCl 15-49 ml/min</p>

* No EMA approval yet. Needs update after finalisation of SmPC ** No EMA indication. FDA recommendation based on pharmacokinetics. Carefully consider benefits and risks of this approach Note that 75 mg capsules are not available in Europe for AF indication.

1. Camm et al, Eur Heart J 2012;33:2719-47

Fall-beispiel I

- Patientin 82 Jahre, weiblich, rüstig, 65kg
- asymptomatisches, permanentes Vorhofflimmern
- hypertoner Entgleisung mit thorakalen Beschwerden
- bisher Therapie mit ASS
- eingeschränkte Nierenfunktion mit GFR von 39ml/min



Rivaroxaban 1 x 15mg/die

Start DOAC-Therapie

- Laborwerte Kreatinin + GOT/GPT
- klinische Kontrolle Blutung (Hb, Untersuchung) nach ca. 2-4 Wochen
- Verträglichkeit?

Therapie-Initiierung mit Dabigatranetexilat

Primäre Prävention



Neudiagnose Vorhofflimmern

Sekundäre Prävention



Nach akutem Schlaganfall

Start
Dabigatranetexilat

Maximale Plasmakonzentration ist nach 2 Stunden erreicht

Rasche Schlaganfallprävention

EHRA/ESC consensus: Pausierung DOAC-Therapie vor OP bei Niereninsuffizienz

	Dabigatran		Apixaban		Edoxaban *		Rivaroxaban	
	No important bleeding risk and/or local haemostasis possible: perform at trough level (i.e. ≥ 12 h or 24h after last intake)							
	Low risk	High risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl ≥ 80 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h	no data yet	no data yet	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 50–80 ml/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h	no data yet	no data yet	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 30–50 ml/min §	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h	no data yet	no data yet	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 15–30 ml/min §	not indicated	not indicated	≥ 36 h	≥ 48 h	no data yet	no data yet	≥ 36 h	≥ 48 h
CrCl < 15 ml/min	no official indication for use							

*no EMA approval yet.; Low risk: surgery with low risk of bleeding. High risk: surgery with high risk of bleeding § many of these patients may be on the lower dose of dabigatran (i.e. 2x110 mg/d) or apixaban (i.e. 2x2.5 mg/d), or have to be on the lower dose of rivaroxaban (15 mg/d).

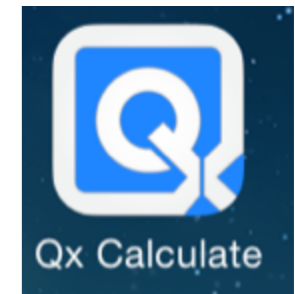
Risk factor-based point-based scoring system - CHA₂DS₂-VASc

Risk factor	Score	
Congestive heart failure/LV dysfunction	1	
Hypertension	1	X
Age ≥ 75 ans	2	
Diabetes mellitus	1	X
Stroke/TIA/thrombo-embolism	2	
Vascular disease*	1	
Age 65-74	1	X
Sex category [i.e. femal sex]	1	X
Maximum score	9	

= 4

*Prior myocardial infarction, peripheral artery disease, aortic plaque. Actual rates of stroke in contemporary cohorts may vary from these estimates.

CHA2DS2-VASc



Telekom.de 10:06

Back CHA2DS2-VASc Score f... Info

Congestive Heart Failure/Left Ventricular Dysfunction?	Yes >
Hypertension?	Yes >
Age?	≥75 Years >
Diabetes Mellitus?	No >
Stroke, TIA or Thromboembolism?	No >
Vascular Disease?	Yes >
Gender?	Male >

Read by QxMD Your FREE personalized medical & scientific journal

Telekom.de 10:06

Back CHA2DS2-VASc Score f... Info

RESULTS

CHA2DS2-VASc Score

5

Risk Category

High Risk

Antithrombotic Recommendation

Oral Anticoagulation

Yearly Risk of Stroke

6.7 %

Read by QxMD Your FREE personalized medical & scientific journal

HAS-BLED



Telekom.de 23:40

Back OAC Bleeding Risk - HA... Info

Abnormal Renal Function?	Yes >
Abnormal Liver Function?	No >
Age?	>65 Years >
Previous Stroke?	No >
Prior Major Bleeding or Predisposition?	No >
Labile INR (<60 % of time in therapeutic range)?	No >
Taking Drugs Predisposing to Bleeding?	Yes >

Read by QxMD Your FREE personalized medical & scientific journal

Telekom.de 23:46

Back OAC Bleeding Risk - HA... Info

Alcohol Use? No >

RESULTS

HAS-BLED Score

3

Estimated Bleeding Risk

High Risk

Estimated Rate of Major Bleeding with 1-Year of OAC

4.9-19.6 %

Read by QxMD Your FREE personalized medical & scientific journal

Optionen der Schlaganfall-prophylaxe

Diagnose Vorhofflimmern

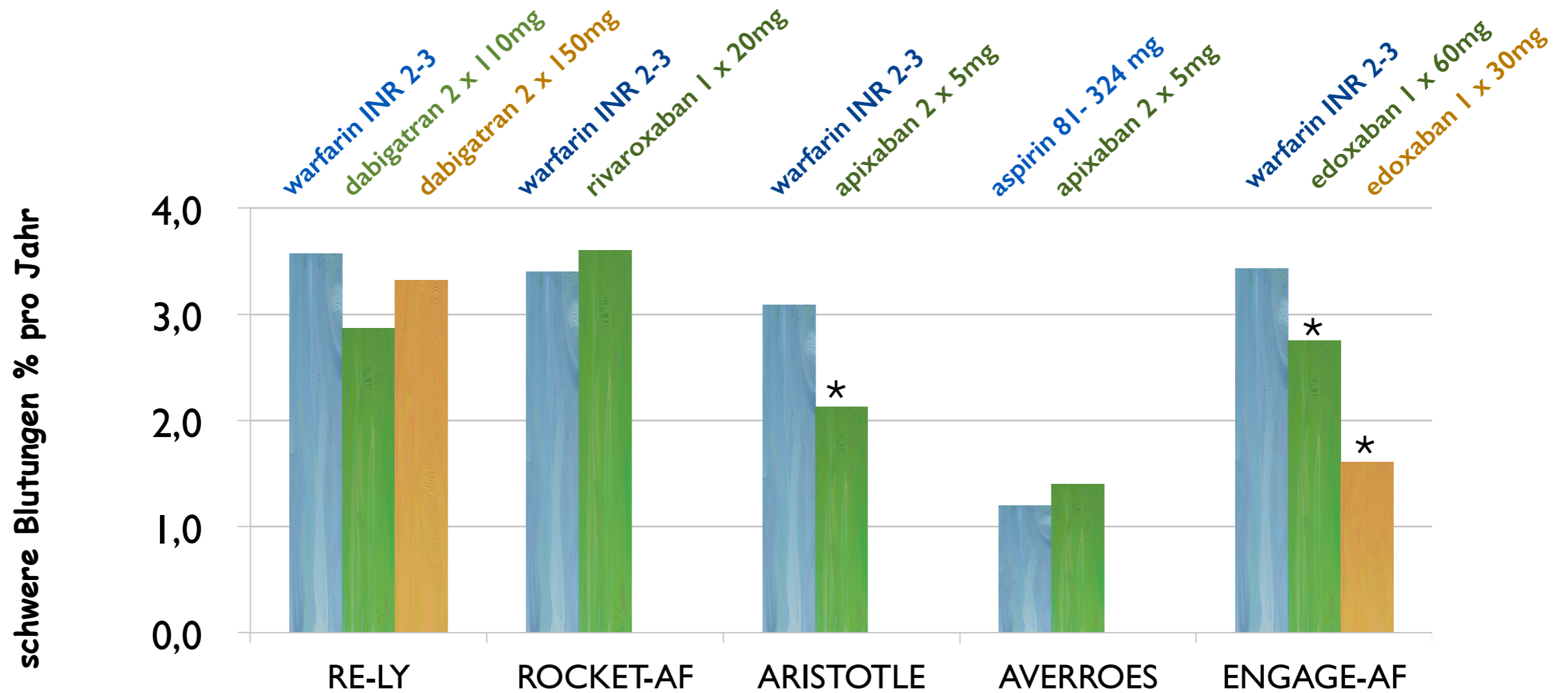
```
graph TD; A[Diagnose Vorhofflimmern] --> B[Marcumar]; A --> C[DOAC's]; A --> D[LAA Occluder + 3M ASS/Clopidogrel];
```

Marcumar

DOAC's

LAA Occluder
+ 3M ASS/Clopidogrel

schwere Blutungen unter DOAC's

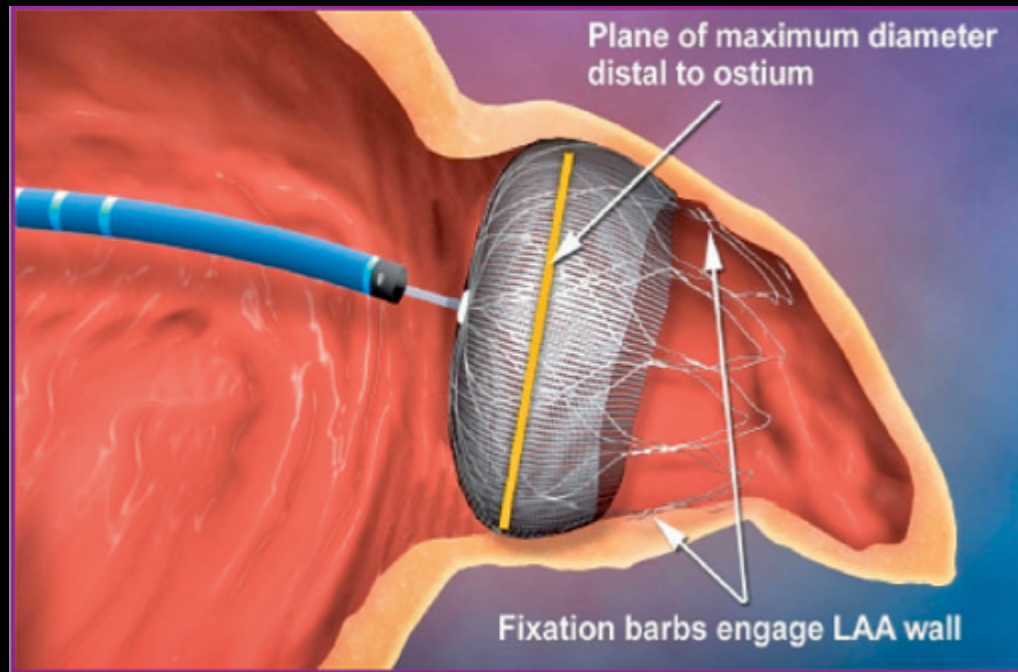


CHADS ₂ score (mean)	2,1	3,4	2,1	2,1	2,8
HAS-BLED	n/a	n/a	2.0	n/a	n/a

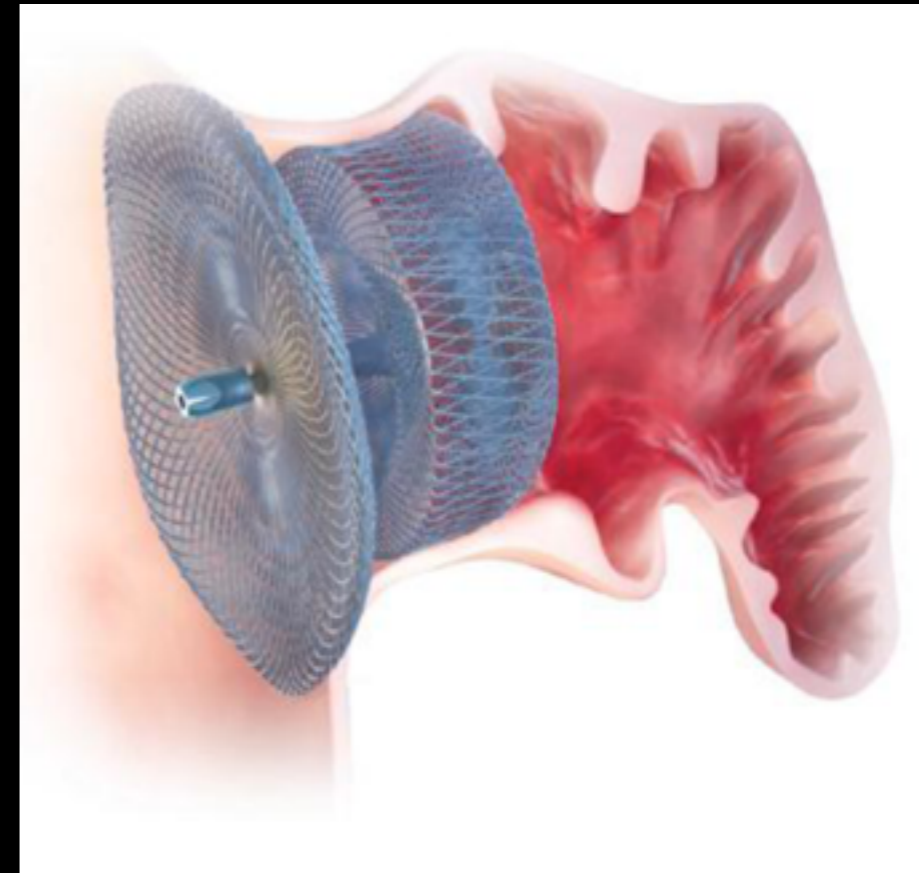
*p<0,001 - signifikanter Unterschied

LAA occluder Typen (CE mark 9/2013)

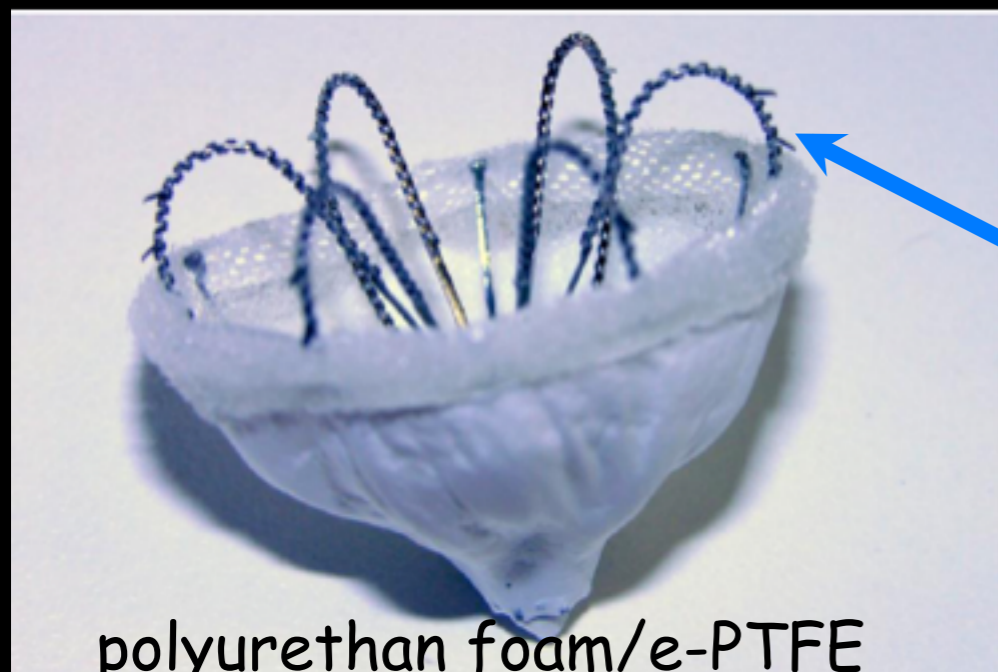
Watchman



ACP Cardiac plug

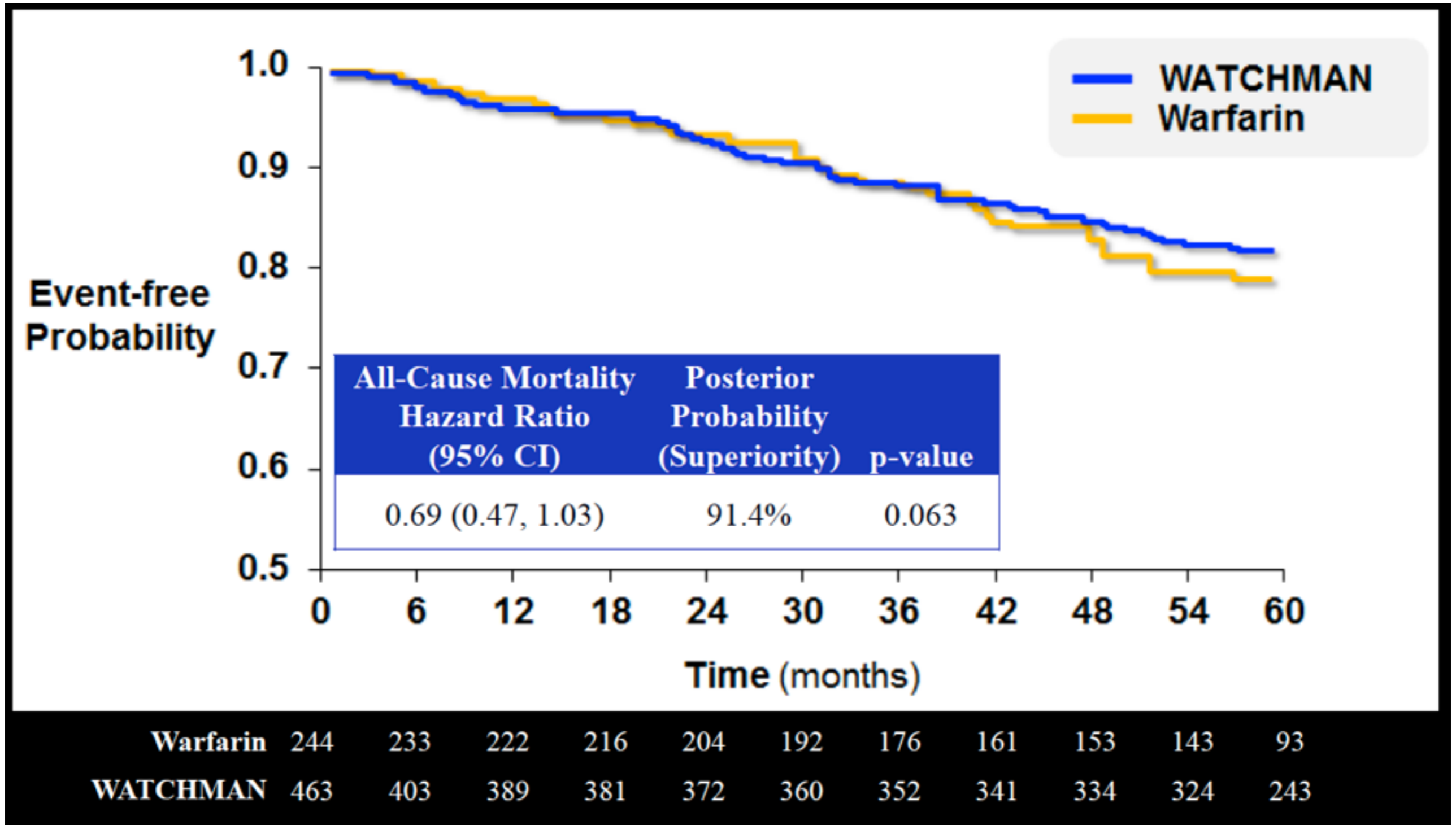


Coherex WaveCrest



roll-out anchors

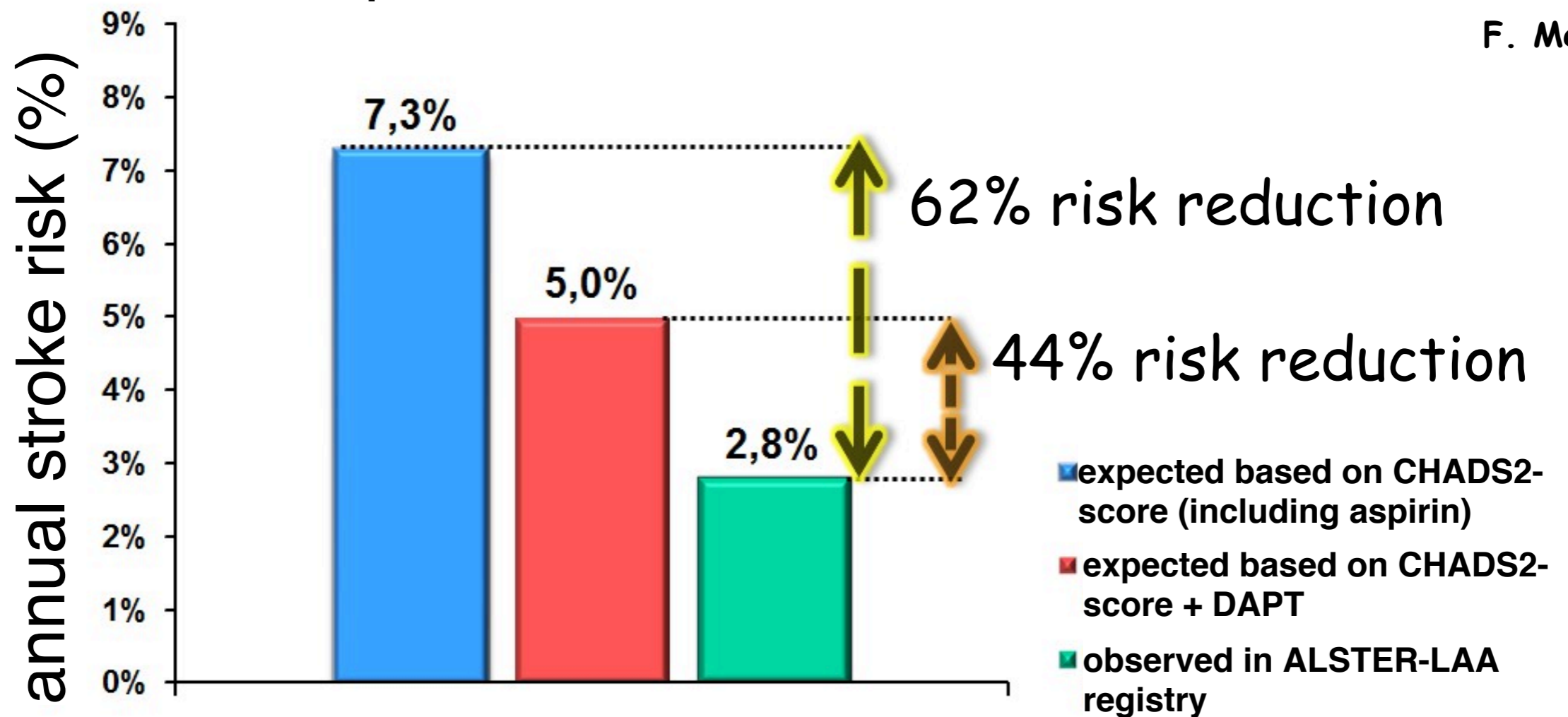
PROTECT-AF Ergebnisse TCT 2014



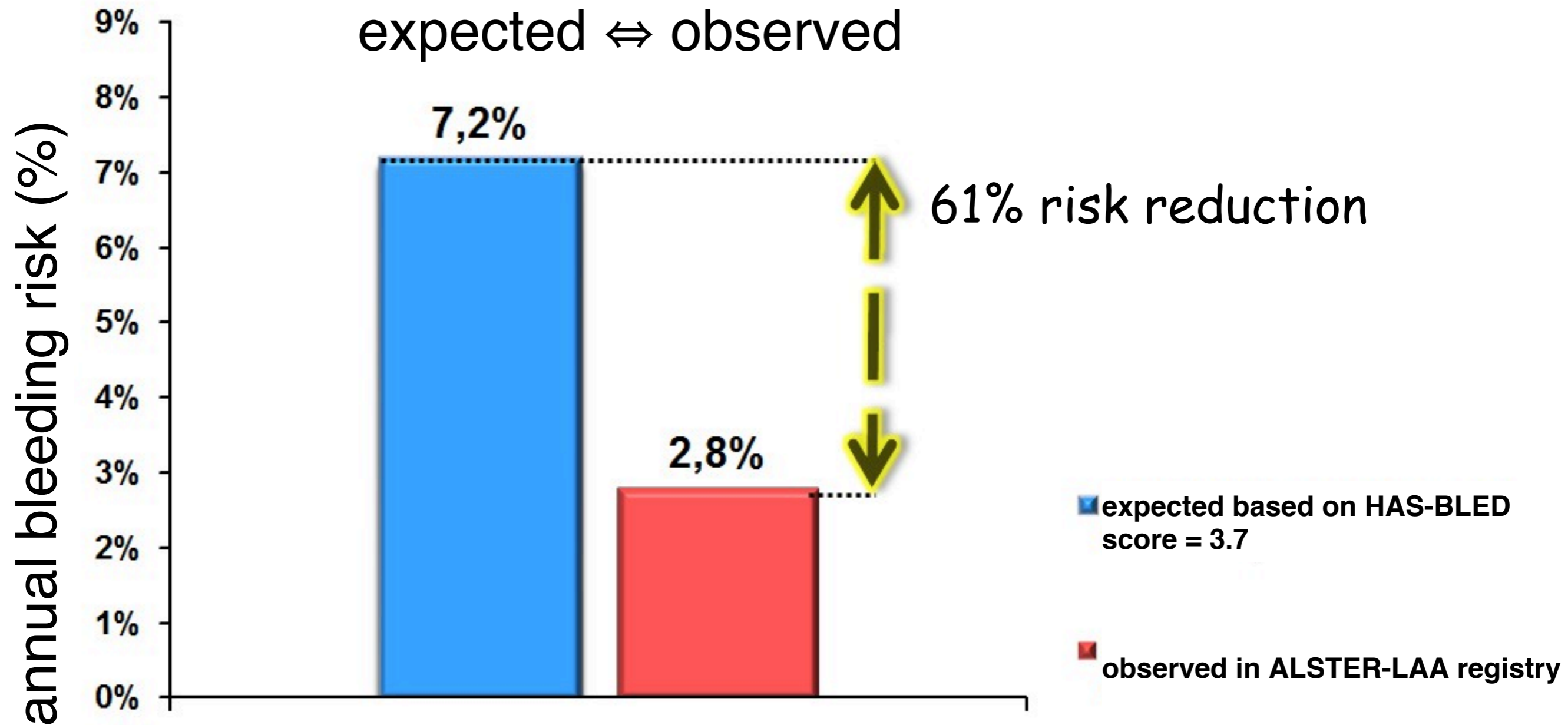
ALSTER-LAA registry 2014: stroke risk

expected ⇔ observed

F. Meincke



ALSTER-LAA registry 2014: bleeding risk



Studien LAA Verschuß: Watchman

Study	Dates of Enrolment	Enrolled Subjects	Sites	Follow-Up
Pilot (feasibility study)	Aug 2002 – Jan 2005	66	8	U.S. subjects completed 5 years; OUS subjects completed up to 9 years.
PROTECT AF (randomized)	Feb 2005 – Jun 2008	800	59	5 year FU completed.
CAP Registry	Aug 2008 – Jun 2010	566	26	Ongoing through 5 years
ASAP	Jan 2009 – Nov 2011	150	4	Ongoing through 2 years
PREVAIL (randomized)	Nov 2010 – Jun 2012	461	41	Ongoing through 5 years
CAP2 Registry	Sep 2012 – Mar 2014	578	49	Ongoing through 5 years

EWOLUTION registry

Registry on Watchman Outcomes in Real-Life Utilization

Study Design

- **observational = STANDARD CARE of patients**
- **prospective = 2 years of follow up \pm 3 months**
- **1,000 patients**
- **50 centers in Europe and Middle East**
- **14 countries:**
Austria, Belgium, France, Germany, Ireland, Italy, Netherlands, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, Spain, UAE, UK

Steering Committee

Martin Bergmann, D
Timothy Betts, UK
Lucas Boersma, NL (chair)

Corrado Tamburino, I
Emmanuel Teiger, F
Horst Sievert, D

EWOLUTION registry

REgistry on Watchman Outcomes in Real-Life Utalization



EWOLUTION

ENROLLMENT COMPLETED!!!

8-MAY-2015

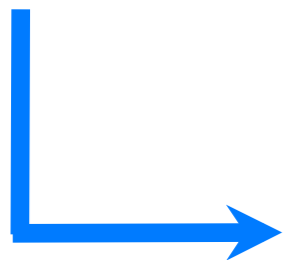
The **EWOLUTION** Team is pleased to announce the enrollment closure for **EWOLUTION REgistry on WATCHMAN Outcomes in Real-Life Utalization**

Dear **EWOLUTION** Study Investigators & Research Coordinators,

The goal has been reached, the recruitment period has come to an end. The first enrollment was performed on 28 October 2013....and today: we can confirm that we have achieved our target of 1000 patients!

Fall-beispiel II

- Patient 78 Jahre, männlich
- ischämische Herzinsuffizienz EF 39%, NSTEMI 11/2014
- pAVK mit Z.n. PTA A. fem. rechts 8/2013
- ASS Dauermedikation
- asymptomatisches, permanentes Vorhofflimmern
- Kreatinin transient bei 2,8mg/dl (GFR 28ml/min) während Dekompensation bei RR 160/95 mmHg

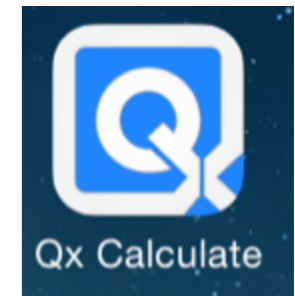


LAA occluder + ASS/Ticagrelor 11/2015

Fall-beispiel IV

- Patient 68 Jahre, männlich
- Diabetes mell., nicht insulinpflichtig
- paroxysmales Vorhofflimmern
- Ulcus-Blutung in der Anamnese, HP Eradikation 2013
- PCI LAD 11/2014, seitdem doppelte Plättchenhemmung

CHA2DS2-VASc



Telekom.de 23:45

Back CHA2DS2-VASc Score f... Info

Congestive Heart Failure/Left Ventricular Dysfunction?	No >
Hypertension?	No >
Age?	65-74 Years >
Diabetes Mellitus?	Yes >
Stroke, TIA or Thromboembolism?	No >
Vascular Disease?	No >
Gender?	Male >

Read by QxMD Your FREE personalized medical & scientific journal

Telekom.de 23:45

Back CHA2DS2-VASc Score f... Info

CHA2DS2-VASc Score

2

Risk Category

High Risk

Antithrombotic Recommendation

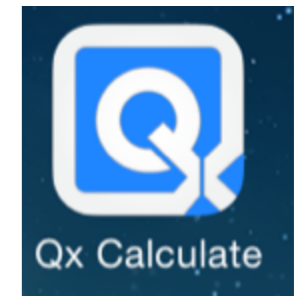
Oral Anticoagulation

Yearly Risk of Stroke

2.2 %

Read by QxMD Your FREE personalized medical & scientific journal

HAS-BLED



Telekom.de 23:46

Back OAC Bleeding Risk - HA... Info

Abnormal Renal Function?	No >
Abnormal Liver Function?	No >
Age?	>65 Years >
Previous Stroke?	No >
Prior Major Bleeding or Predisposition?	Yes >
Labile INR (<60 % of time in therapeutic range)?	No >
Taking Drugs Predisposing to Bleeding?	Yes >

Read by QxMD Your **FREE** personalized medical & scientific journal

Telekom.de 23:46

Back OAC Bleeding Risk - HA... Info

Alcohol Use? No >

RESULTS

HAS-BLED Score

3

Estimated Bleeding Risk

High Risk

Estimated Rate of Major Bleeding with 1-Year of OAC

4.9-19.6 %

Read by QxMD Your **FREE** personalized medical & scientific journal

Optionen der Schlaganfall-prophylaxe

Diagnose Vorhofflimmern

```
graph TD; A[Diagnose Vorhofflimmern] -- orange arrow --> B[Marcumar]; A -- blue arrow --> C[DOAC's]; A -- green arrow --> D["LAA Occluder + 3M ASS/Clopidogrel"];
```

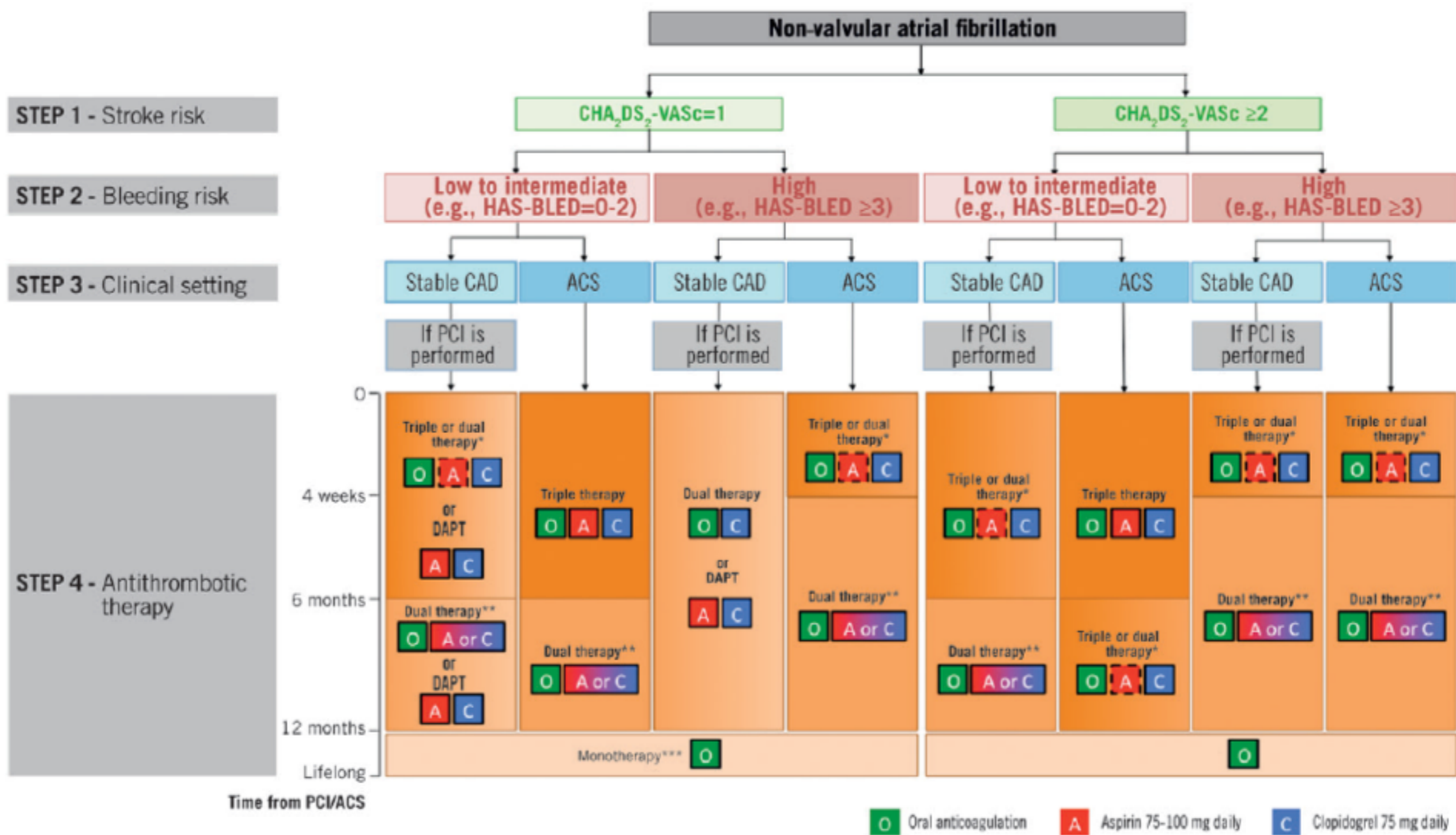
Marcumar

DOAC's

LAA Occluder
+ 3M ASS/Clopidogrel

EAPCI/EHRS Consensus Document 2014

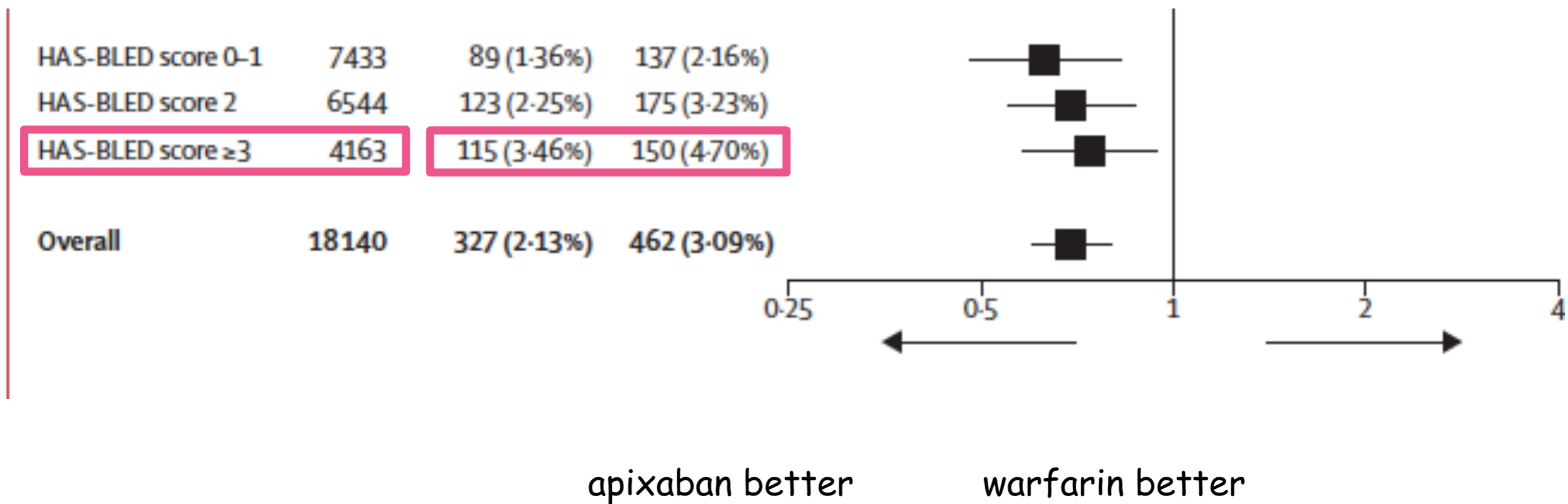
orale Antikoagulation bei PCI/akutem Koronarsyndrom



Blutung unter Apixaban

Subgruppen nach HAS-BLED score

apixaban warfarin



R.D. Lopes et al., Lancet 2012

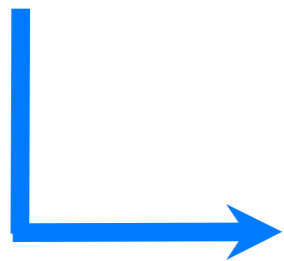
RE-LY subgroup analysis

Dabigatran + Plättchenhemmung

	Ereignisrate (%/Jahre)			HR (95 % KI)*	
	2 TAHs	1 TAH	0 TAH	1 TAH vs. 0 TAH	2 TAHs vs. 0 TAH
major bleedings					
D110	5,4	3,8	2,2	1,53 (1,21-1,92)	2,39 (1,53-3,74)
D150	5,5	4,3	2,6	1,81 (1,46-2,24)	2,16 (1,34-3,47)
Warfarin	6,3	4,6	2,8	1,50 (1,22-1,86)	2,34 (1,53-3,57)
minor bleedings					
D110	15,7	15,5	11,7	1,37 (1,22-1,53)	1,24 (0,92-1,68)
D150	20,9	16,8	13,4	1,18 (1,05-1,31)	1,85 (1,42-2,39)
Warfarin	24	19	14,4	1,35 (1,22-1,50)	1,42 (1,10-1,84)
extra-cranial bleedings					
D110	5	3,6	2	1,53 (1,20-1,94)	2,31 (1,45-3,69)
D150	5,5	3,8	2,4	1,77 (1,42-2,21)	2,32 (1,44-3,74)
Warfarin	5,6	3,7	2,2	1,40 (1,11-1,78)	2,31 (1,45-3,69)
intra-cranial bleedings					
D110	0,4	0,2	0,2	1,25 (0,53-2,95)	3,25 (0,72-14,6)
D150	0,2	0,5	0,2	2,06 (1,05-4,06)	0,00 (0,00-0,00)
Warfarin	0,7	1	0,7	1,84 (1,17-2,88)	2,02 (0,73-5,62)

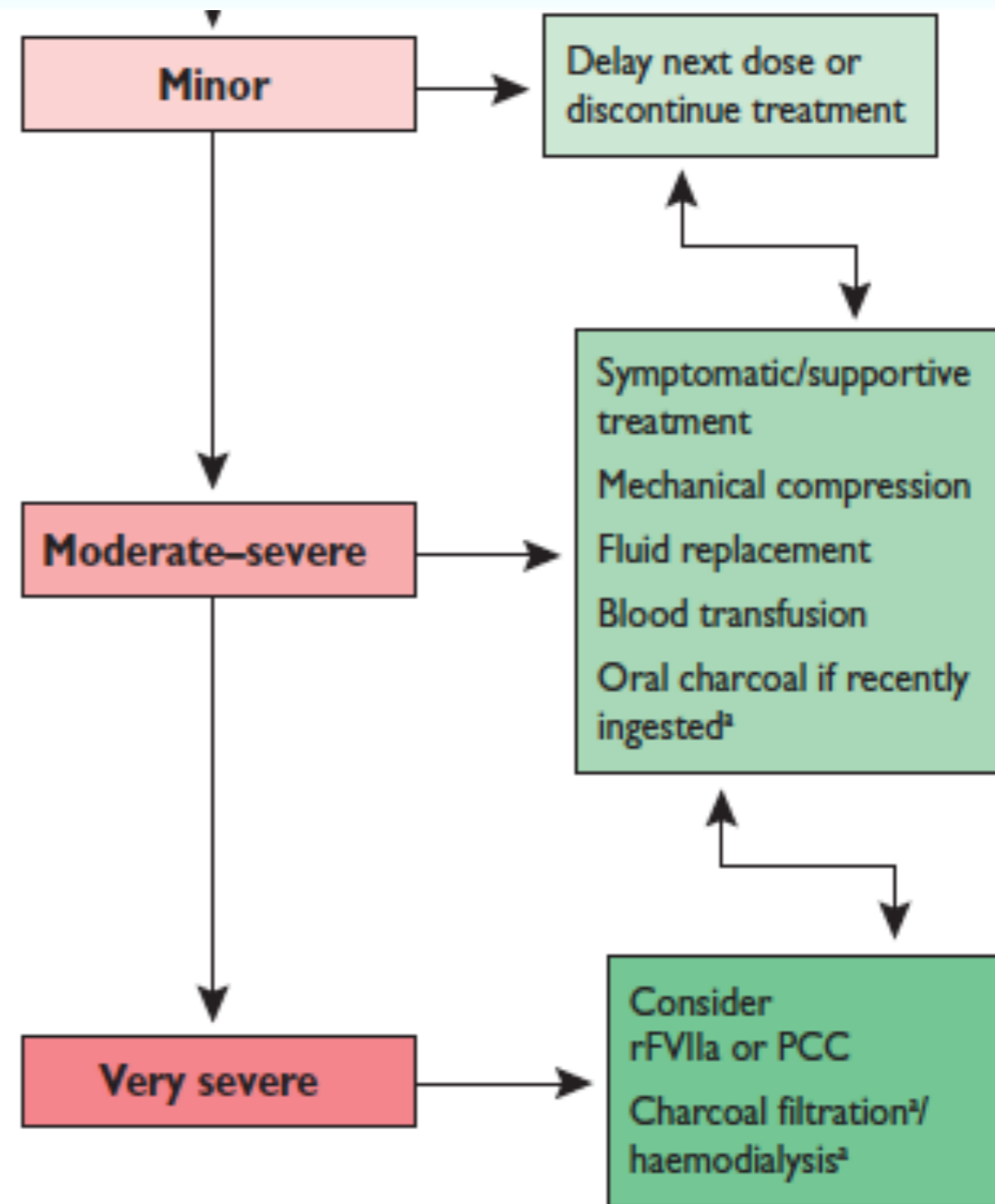
Fall-beispiel III

- Patient 68 Jahre, männlich
- Diabetes mell., nicht insulinpflichtig
- paroxysmales Vorhofflimmern
- Ulcus-Blutung in der Anamnese, HP Eradikation 2013
- PCI LAD 11/2014 NSTEMI, seitdem doppelte Plättchenhemmung



Apixaban 2 x 5mg + clopidogrel 11/2015
danach Apixaban 2 x 5mg

Blutung unter DOAC



Check haemodynamic status, basic coagulation tests to assess anticoagulation effect (e.g. aPTT for dabigatran, PT or anti Xa activity for rivaroxaban), renal function, etc.

aPTT = activated partial thromboplastin time; NOAC = novel oral anticoagulant;
 PCC = prothrombin complex concentrate; PT = prothrombin time;
 rFVIIa = activated recombinant factor VII.
²With dabigatran.

Blutung unter Dabigatran

- stoppen der Medikation - Halbwertszeit 12h
- PPSB, bei zusätzlicher Plättchenhemmung: TK's
- Hämodialyse
- Spiegel-bestimmung im Tal (10 - 16h nach letzter Dosis):
 - > 200 ng/ml assoziiert mit Blutungsrisiko

Laborwerte unter DOAC

Tab. 3: Beeinflussung von Gerinnungsmessungen durch DOAC				
Labormessung	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
INR/Prothrombinzeit	▲	▲▲	▲▲	▲▲
PTT (aPTT)	▲▲	▲	▲	▲
ACT	▲	-	-	-

Versäumte Einnahme



1. Einnahme

**Einnahme
versäumt**

**Einnahme nachholen bis zu 6 Stunden
nach versäumtem Einnahmezeitpunkt**

**Später?
Abwarten bis zur nächsten regulären Einnahme**

Keine Doppeldosis

2. Einnahme

Peri-operatives Management (1)

Unterbrechung der Dabigatranetexilat-Therapie vor elektiven chirurgischen Eingriffen bei Patienten mit normalem oder hohem Blutungsrisiko

Nierenfunktion (CrCl, ml/min)	Geschätzte Halbwertszeit (Stunden)	Zeit nach der letzten Dosis von Dabigatranetexilat vor der OP	
		Normales Blutungsrisiko	Hohes Blutungsrisiko oder schwere OP*
> 80	~13	24 Stunden	2 Tage
> 50 bis ≤ 80	~15	1-2 Tage	2-3 Tage
>30 bis ≤ 50	~18	2-3 Tage (> 48 Stunden)	4 Tage

Optionen der Schlaganfall-prophylaxe

Diagnose Vorhofflimmern

Marcumar

- vorab gute Einstellung
- regelmäßige Vorstellung erwünscht

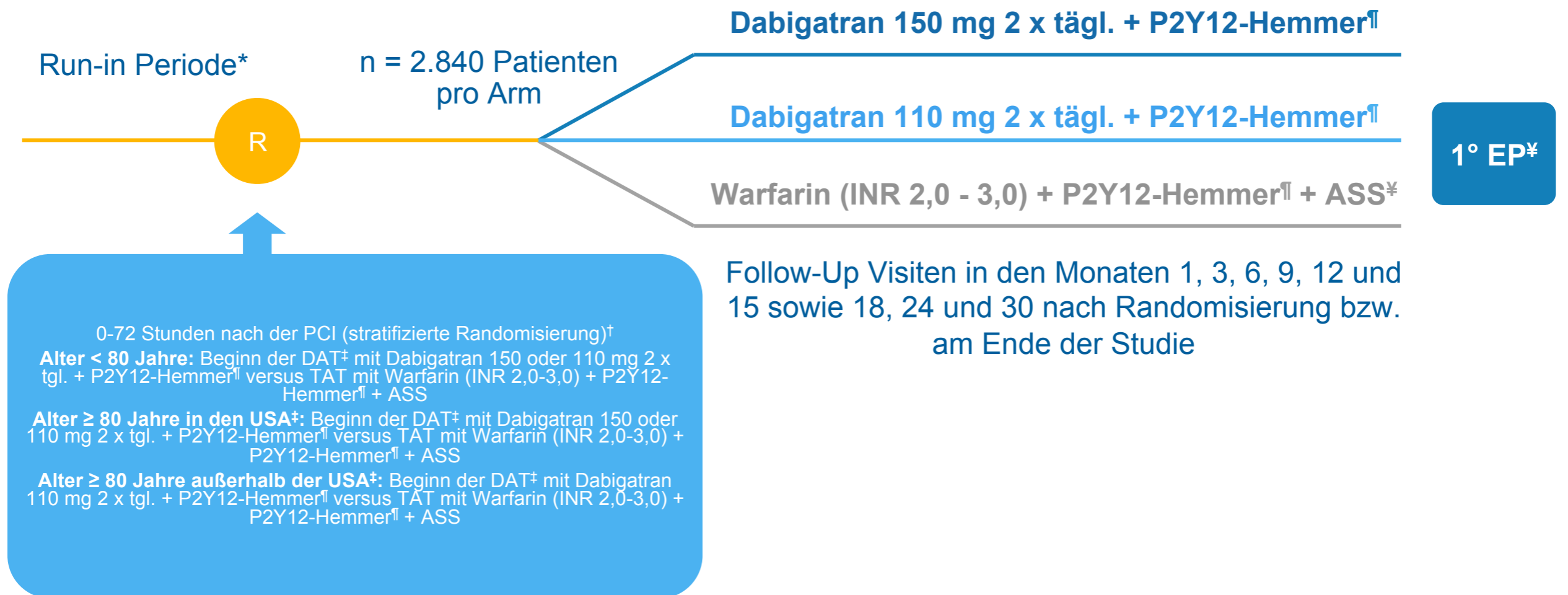
DOAC's

- Standard bei Neueinstellung
- auch Niereninsuffizienz
- kein bridging; Pausierung vor OP

LAA Occluder
+ 3M ASS/Clopidogrel

- Blutung in der Vorgeschichte
- DOAC nicht optimal
- akutes Koronarsyndrom

P2Y12 Inhibitor: Clopidogrel oder Ticagrelor



* Bewertung der Hoch- und Niedrigrisiko-Merkmale (Bridging während des Verfahrens [z. B. NMH, Bivalirudin, UFH] nach Ermessen des durchführenden Arztes)

† Die Randomisierung kann unmittelbar nach der PCI und bis zu 72 Stunden danach stattfinden; die erste Gabe des Prüfpräparats kann frühestens 6 Stunden nach Entfernen der Schleuse und gesicherter Hämostase und spätestens 72 Stunden nach der PCI (Stratifizierung nach Alter und geographischer Lage) erfolgen

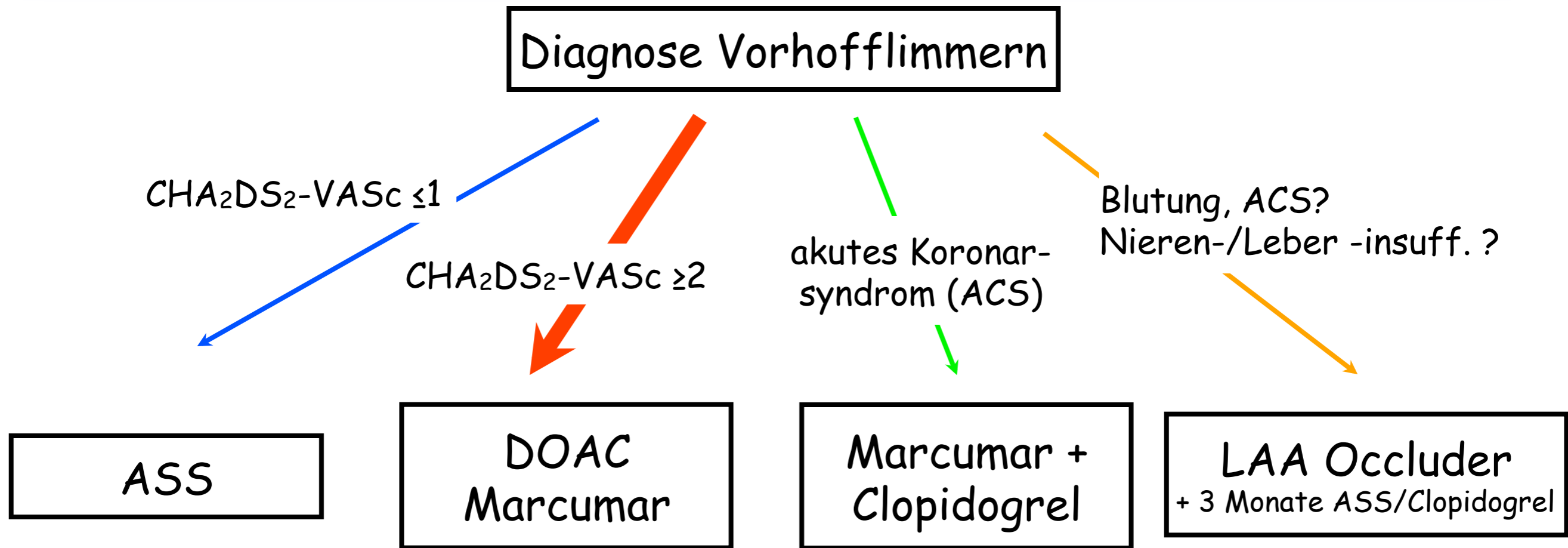
‡ ASS wird bei den auf Dabigatran randomisierten Patienten unmittelbar nach dem erfolgreichen Eingriff abgesetzt (sofortige Einleitung der DAT)

‡ ASS wird im Warfarinarm abgesetzt. BMS: Absetzen der ASS nach 1 Monat; DES: Absetzen der ASS nach 3 Monaten

¶ P2Y12-Hemmer (Clopidogrel oder Ticagrelor). Der P2Y12-Hemmer kann nach der 12-monatigen Nachbeobachtung nach Ermessen des Prüfarztes abgesetzt werden

DAT = duale antithrombotische Therapie; TAT = dreifache antithrombotische Therapie; EP = Endpunkt; INR = Internationale Normalisierte Ratio;
NMH = niedermolekulares Heparin; UFH = unfractioniertes Heparin
Adaptiert aus Cannon C. AHA 2013 und Boehringer Ingelheim Data on file

Schlaganfall-prophylaxe 2015



Marcumar: INR 2-3; ASS: 1 x 100mg; Clopidogrel 1 x 75mg;
 Rivaroxaban (Xarelto®): 1 x 20mg/die; reduziert: 1x15mg
 Dabigatran (Pradaxa®): 2 x 150mg/die; reduziert 2 x 110mg
 Apixaban (Eliquis®): 2 x 5mg/die; reduziert 2 x 2,5mg
 Edoxaban (Savaysa®): 1 x 60mg/die; reduziert 1 x 30mg



Neue orale Antikoagulantien in der ambulanten Versorgung

Sicherheit ohne Kontrolle?

Dr. med. Hans-Otto Wagner
Oberarzt am Fachbereich Allgemeinmedizin
Direktor Prof. Dr. med. M. Scherer





Arbeitgeber:

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf seit 2011
Landarzt in freier Praxis (bis 2011 selbständig)

Mitgliedschaften:

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM - Präsidium)
Hausärzterverband (HÄV Hamburg - Vorstand)
Ständige Leitlinienkommission der DEGAM
Arzneimittelkommission am Universitätsklinikum Giessen-Marburg (bis 2012)
Kuratorium Hausärztliche Fortbildung Hamburg der LÄK Hamburg
Mein Essen zahl ich selbst (MEZIS)
European Primary Care Cardiovascular Society (EPCCS)

Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen:

Evidenzbasierte Medizin und rationale Pharmakotherapie

Es ist meine politische Haltung, dass Ärzte ihre Einkommen transparent darstellen sollten, ihren Beruf frei von Interessen und Einflussnahme ausüben müssen und dass ein faires Gesundheitssystem solidarisch organisiert sein muss

Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften oder sonstige Tätigkeiten:

Lehr- und Autorentätigkeit für das Institut für Hausärztliche Fortbildung des HÄV
Dozent für die Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung der LÄK
Hausärztliche Fortbildung Hamburg
freie Autoren und Vortragstätigkeit
Tätigkeit als Sachverständiger



Dr. Connolly **reports receiving consulting fees, lecture fees, and grant support from**

Boehringer Ingelheim; Dr. Ezekowitz consulting fees, lecture fees, and grant support from **Boehringer Ingelheim** and **Aryx Therapeutics**, consulting fees from **Sanofi-Aventis**, and lecture fees and grant support from **Portola Pharmaceuticals**;

Dr. Yusuf consulting fees, lecture fees and grant support from **Boehringer Ingelheim** and consulting fees from **AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb**, and **Sanofi-Aventis**; Dr. Eikelboom, consulting fees, lecture fees, and grant support from **Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Sanofi-Aventis, and Glaxo-SmithKline**, consulting fees and lecture fees from **Eisai Pharmaceuticals, Eli Lilly, and McNeil**, and consulting fees from **Bristol-Myers Squibb, Corgenix Medical Corporation, and Daiichi-Sankyo**; Dr. Oldgren, consulting fees, lecture fees, and grant support from **Boehringer Ingelheim** and lecture fees from **AstraZeneca**; and Drs. Parekh and Xavier, grant support from **Boehringer Ingelheim**. Drs. Reilly, Varron, and Wang report **being employees of** **Boehringer Ingelheim**. Drs. Alings and Zhu report receiving consulting fees and grant support from **Boehringer Ingelheim**; Dr. Diaz, consulting fees from **GlaxoSmithKline**, lecture fees from **Sanofi-Aventis, GlaxoSmithKline, and Boehringer Ingelheim**, and grant support from **Boehringer Ingelheim**; Dr. Lewis, consulting fees from **Sanofi-Aventis, Bristol-Myers Squibb, and Boehringer Ingelheim** and grant support from **Boehringer Ingelheim**; Dr. Darius, consulting fees, lecture fees, and grant support from **Boehringer Ingelheim**, consulting fees from **Sanofi-Aventis and Bayer Schering Pharma**, and lecture fees from the **Medicines Company and Eli Lilly**; Dr. Diener, consulting fees and lecture fees from **Boehringer Ingelheim, Abbott, AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, CoAxia, D-Pharm, Fresenius, Glaxo-SmithKline, Janssen Cilag, Merck Sharp and Dohme, MindFrame, Neurobiological Technologies, Novartis, Novo-Nordisk, Paion, Parke-Davis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Sankyo, Servier, Solvay, Thrombogenics, Wyeth and Yamaguchi** and grant support from **Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Novartis, Janssen-Cilag, and Sanofi-Aventis**; Dr. Joyner, grant support from **Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Sanofi-Aventis, and Bristol-Myers Squibb**; and Dr. Wallentin, consulting fees, lecture fees, and grant support from **Boehringer Ingelheim**, consulting fees from **Regado and Athera**, lecture fees from **Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, and Eli Lilly**, and grant support from **AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, and Schering Plough**. No other potential conflict of interest relevant to this article was reported.



75-jährige Patientin kommt in die ZNA mit einem akuten Koronarsyndrom

PJ-Student erhebt die Anamnese („... nehmen sie blutverdünnende Medikamente?“)

„Nein“

Patientin bekommt Heparin und ASS i.v. und Clopidogrel 600mg oral

Tochter bringt 2 h später den Med.-Plan:

... **Xarelto[®]** ...



Wir haben mit den **NOAK** nicht mehr die „**Aura**“ des Marcumar® (= allein durch Ausweis und Kontrollen als „**gefährlich**“ bekannt)

Es besteht die Gefahr, dass diese Medikamente in ihre "**Gefährlichkeit**" in der **breiten Anwendung unterschätzt werden**



- **kein Monitoring nötig**
- **weniger intracranielle Blutungen (ICH)?**
- Compliance besser
- INR-Werte sind in Deutschland schlecht eingestellt
- zu wenige Patienten mit OAK (Untertherapie)
- **sind den VKA überlegen**
- **sind sicher im ambulanten Gebrauch**
- **die Indikation durch Studien überprüft**
- das fehlendes Antidot ist irrelevant
- es ist kein Bridging nötig
- über Marcumar existieren keine Daten?



- NOAK sind einfach und sicher?
- Indikation zur OAK (ESC-LL)
- weniger intracranielle Blutungen mit NOAK?
- DEGAM-LL
- „real-life“



am Montagmorgen kommt ein 76-jähriger Patient zu Ihnen in die Praxis, der bisher **bei Vorhofflimmern (VHF) mit Marcumar[®]** gut eingestellt war, jedoch gelegentlich INR-Werte im supratherapeutischen Bereich aufwies. Heute berichtet er über seit Samstag bestehendes **Zahnfleischbluten.**



Was machen Sie ?

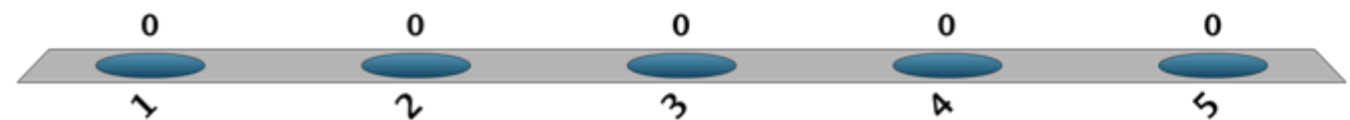
- A. Marcumar[®] -Pause
- B. zahnärztliche Vorstellung
- C. INR-Bestimmung sofort
- D. Marcumar[®] unverändert weiter





Was würden Sie machen, wenn der Patient ein **NOAK** einnehmen würde?

1. NOAK unverändert weiter
2. NOAK-Pause
3. INR-Bestimmung
4. Blutspiegelbestimmung
5. Kreatininbestimmung





**... ein Monitoring wäre
sinnvoll, steht aber
nicht zur Verfügung**

**The Effect of Dabigatran Plasma
Concentrations and Patient Characteristics
on the Frequency of Ischemic Stroke and
Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients**

The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of
Long-Term Anticoagulation Therapy)

Trotz Dosisanpassung an das Alter und die Nierenfunktion **schwanken
die Plasmaspiegel um den Faktor fünf.**

**Dabei korrelieren die Dabigatran-Spiegel direkt und hochsignifikant mit
der Rate schwerer Blutungen und invers mit der Rate an Schlaganfällen
und Embolien**

Deshalb halten wir nach wie vor ein durch INR-Monitoring gut
eingestellten Patient mit **Vitamin-K-Antagonisten für die sichere
Alternative**

(nach: arznei-telegramm 03/14)



Abbruchraten z.B.:

Dabigatran 110 mg	150 mg	Warfarin
At 2 yrs	21%	17%
(at 1 yr)	16%	10%

Adhärenz?

Kontrolle ?



Schlaganfallrisiko in Abhängigkeit vom Score

CHADS₂

C ardiac failure (HI)	1
H ypertension	1
A lter > 75	1
D iabetes	1
S troke oder TIA	2

max. 6 Punkte



Schlaganfallrisiko in Abhängigkeit vom Score

CHADS₂

C ardiac failure (HI)	1
H ypertension	1
A lter > 75	1
D iabetes	1
S troke oder TIA	2

max. 6 Punkte



CHA₂DS₂VASc

C ardiac failure (HI) oder LVEF ≤ 40%	1
H ypertension	1
A lter ≥ 75	2
D iabetes	1
S troke/TIA/ Thromboembolie	2
V askuläre Erkrankung	1
A lter 65 - 74	1
S ex (weiblich)	1

max. 9 Punkte



Schlaganfallrisiko in Abhängigkeit vom Score

66 jährige Patientin
Hypertonie
alter Myokardinfarkt

Tabelle 3: CHADS₂-Score und Schlaganfallrisiko

CHADS ₂ -Score	Patienten (n = 1733)	Adjustierte Schlaganfallrate (%/Jahr)* (95%-Konfidenzintervall)
0	120	1,9 (1,2-3,0)
1	463	2,8 (2,0-3,8)
2	523	4,0 (3,1-5,1)
3	337	5,9 (4,6-7,3)
4	220	8,5 (6,3-11,1)
5	65	12,5 (8,2-17,5)
6	5	18,2 (10,5-27,4)



Schlaganfallrisiko in Abhängigkeit vom Score

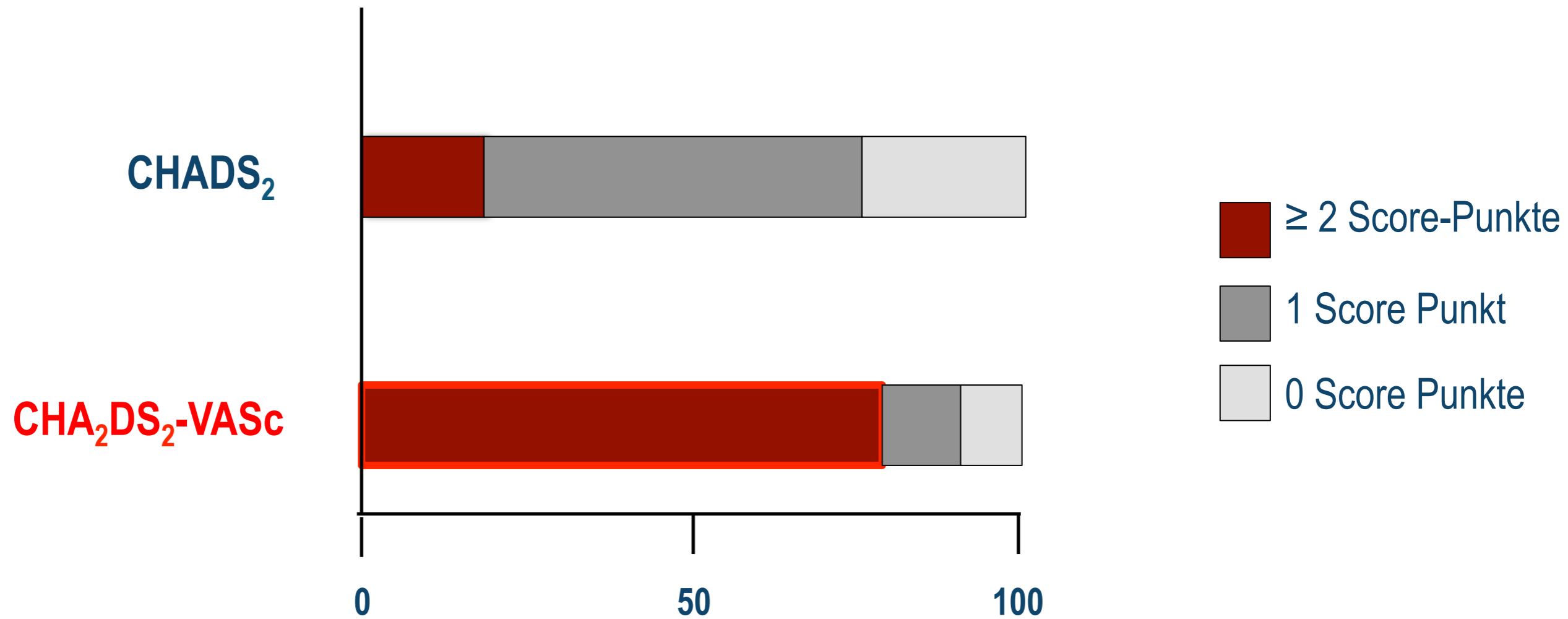
66 jährige Patientin
Hypertonie
alter Myokardinfarkt

Tabelle 3b: Adjustierte Schlaganfallinzidenz gemäß CHA₂DS₂-VASc-Score

CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	Patienten (n = 73538)	Schlaganfall- und Thrombembolierisiko (Ereignisrate in % nach 1 Jahr follow-up)
0	6369	0,78
1	8203	2,01
2	12771	3,71
3	17371	5,92
4	13887	9,27
5	8942	15,26
6	4244	19,74
7	1420	21,50
8	285	22,38
9	46	23,64



Ausweitung der OAK-Indikation



Adaptiert von Staa et al., *J Thromb Haemost.* 2011 Jan;9(1):39-48



Update der Leitlinie der European Society of Cardiologists
(ESC):

**Orale Antikoagulation für alle Patienten mit einem
CHA2DS2-VASc-Score von 1 oder höher (mit Ausnahme für
Frauen, die allein wegen des Geschlechts einen Punktwert von
1 erreichen)**

Ob eine solche **Herabsetzung der Interventionsschwelle** und
damit Indikationsausweitung für eine orale Antikoagulation
mehr nützt als schadet, **ist bislang weder für die NOAK
noch für VKA durch adäquate klinische Studien bewiesen.**



Eine 81-jährige Dame erleidet durch einen Sturz auf glattem Boden ein subdurales Hämatom.

(Med.: u.a. Marcumar[®] wegen VHF)

Sie wird mehrfach transkraniell punktiert, insgesamt 80 ml altes Blut gewonnen.

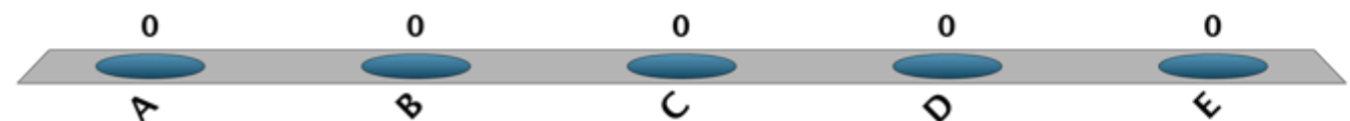
Bekannt sind Vorhofflimmern, Diabetes mellitus, Hypertonie

Die Patientin wird mit NMH (halbe Dosis) entlassen



wie geht's nach der Heparin-Phase weiter?

- A. ASS
- B. keine Gerinnungshemmung
- C. Heparin auf Dauer
- D. erneute orale Antikoagulation mit Marcumar[®]
- E. erneute orale Antikoagulation mit Pradaxa[®]





	ARISTOTLE		ROCKET AF		RE-LY (All ITT-analysis)		
Primary Endpoints: Stroke and systemic embolism %/ year (n patients)	Apixaban	Warfarin	Riva.	Warfarin:	D 110 mg	D 150 mg	Warfarin:
	1.27 (212)	1.6 (265)	2.1 (269)	2.4 (306)	1.54 (183)	1.11 (134)	1.71 (202)
	ITT: RRR: - 21% HR: 0.79 P=0.01		ITT: RRR: - 12% HR: 0.88 p= 0.117 (superiority) Per Protocol: 1.7 (188) vs. 2.2 (241); RRR: -21%		ITT RRR - 10% HR: 0.90 p=0.30 (NI)	ITT RRR -35% HR: 0.65 p<0.001 (NI + Sup)	
Ischemic or unspecific stroke	ITT: 0.97 (162) vs. 1.05 (175) RRR: - 8% p=0.42		On safety on treatment: 1.34 (149) vs. 1.42 (161) RRR: -6% p=0.581		1.34 (159) RRR + 11% p=0.03	0.92 (111) RRR - 24% p=0.03	1.21 (143)
Hemorrhagic stroke	ITT: 0.24 (40) vs 0.47 (78) RRR: - 49% p<0.001		On safety on treatment: 0.26 (29) vs, 0.44 (50) RRR: - 41% p=0.024		0.12 (14) RRR- 69% p<0.001	0.1 (12) RRR- 74% p<0.001	0.38 (45)
Disabling or fatal stroke	0.5 (84) vs. 0.71 (117) -29% (hazard ratio, 0.71; 95% CI, 0.54 to 0.94) p= ? (not in the publication)		Disab.: 0.39 (43) vs. 0.50 (57) -23 %; p=0.188 Death: 0.42 (47) vs. 0.59 (67) -29 %; p=0.075		0.94 (112) - 7% p=0.61	0.66 (80) - 34% p= 0.004	1.0 (119)



Outcomes (% per year)				
	Warfarin	Dabigatran 150	Dabigatran 110	Warfarin
	(n = 6022)	(n = 6076)	(n = 6015)	(n = 7133)
		(RR, 95% CI; P value)	(RR, 95% CI; P value)	
Stroke/systemic embolism	1.69	1.11 (0.66, 0.53–0.82; P for superiority <0.001)	1.53 (0.91, 0.74–1.11; P for non-inferiority <0.001)	2.4
Ischaemic stroke	1.2	0.92 (0.76, 0.60–0.98; P = 0.03)	1.34 (1.11, 0.89–1.40; P = 0.35)	1.42
Haemorrhagic stroke	0.38	0.10 (0.26, 0.14–0.49; P <0.001)	0.12 (0.31, 0.17–0.56; P <0.001)	0.44
Major bleeding	3.36	3.11 (0.93, 0.81–1.07; P = 0.31)	2.71 (0.80, 0.60–0.93; P = 0.003)	3.4
Intracranial bleeding	0.74	0.30 (0.40, 0.27–0.60; P <0.001)	0.23 (0.31, 0.20–0.47; P <0.001)	0.7
Extracranial bleeding	2.67	2.84 (1.07, 0.92–1.25; P = 0.38)	2.51 (0.94, 0.80–1.10; P = 0.45)	–

weniger Intracraniale Blutungen (ICH) im Vergleich zu Warfarin pro 100 Patientenjahre = Prozent pro Jahr:

ca. 0,5



- **Conditions associated with an increased risk of bleeding**
 - Major surgery within the previous month
 - Planned surgery or intervention within the next 3 months
 - **History of intracranial, intraocular, spinal, retroperitoneal or atraumatic intra-articular bleeding**
 - Gastrointestinal hemorrhage within the past year
 - Symptomatic or endoscopically documented gastroduodenal ulcer disease in the previous 30 days
 - Hemorrhagic disorder or bleeding diathesis
 - Need for anticoagulant treatment of disorders other than atrial fibrillation
 - Fibrinolytic agents within 48 hours of study entry
 - Uncontrolled hypertension (systolic blood pressure greater than 180 mm Hg and/or diastolic blood pressure greater than 100 mm Hg)
 - Recent malignancy or radiation therapy (within 6 months) and not expected to survive 3 years



- Die geringe überlegene Wirksamkeit und die selteneren Blutungen waren abhängig von der Güte der INR-Einstellung in der VKA-Vergleichgruppe (TTR= Time in therapeutic range < 70 %)
- Vorteile bei TTR >65 % nicht mehr erkennbar
- Viele der eingeschlossenen Patienten hatten einen CHADS-Score von 0-1 (laut Leitlinien bis dahin keine Indikation zur Antikoagulation)



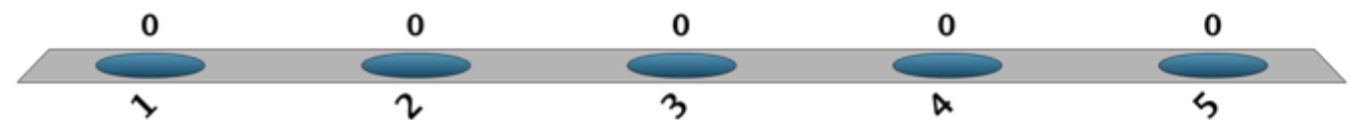
Am Montagmorgen ruft das Pflegeheim an. Eine multimorbide Patientin, 81 Jahre, nimmt seit dem letzten Krankenhausaufenthalt wegen neu entdecktem VHF das NOAK **Xarelto**[®] (*obwohl Sie als ihr Hausarzt, der die Patienten lange kennt, nach Entlassung eigentlich mit dieser Entscheidung ein schlechtes Bauchgefühl hatten*)

- ... die Patientin habe seit Samstag **starken Durchfall**



Was würde sie jetzt interessieren?

1. ist sie exsikkiert
2. wurde Xarelto[®] richtig resorbiert
3. wie ist die Nierenfunktion
4. wie ist der Blutspiegel von Rivaroxaban
5. anderes





Was machen Sie?

1. Xarelto[®] unverändert weiter
2. Xarelto[®] -Pause
3. Kreatinin (GFR)-Bestimmung
4. Rivaroxaban-Spiegel





Prescribing patterns of novel oral anticoagulants following regulatory approval for atrial fibrillation in Ontario, Canada: a population-based descriptive analysis

Yan Xu BSc, Anne M. Holbrook MD PharmD MSc, Christopher S. Simpson MD, Dar Dowlatshahi MD PhD, Ana P. Johnson PhD

See related commentary in CMAJ by Connors and colleagues at www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.121901

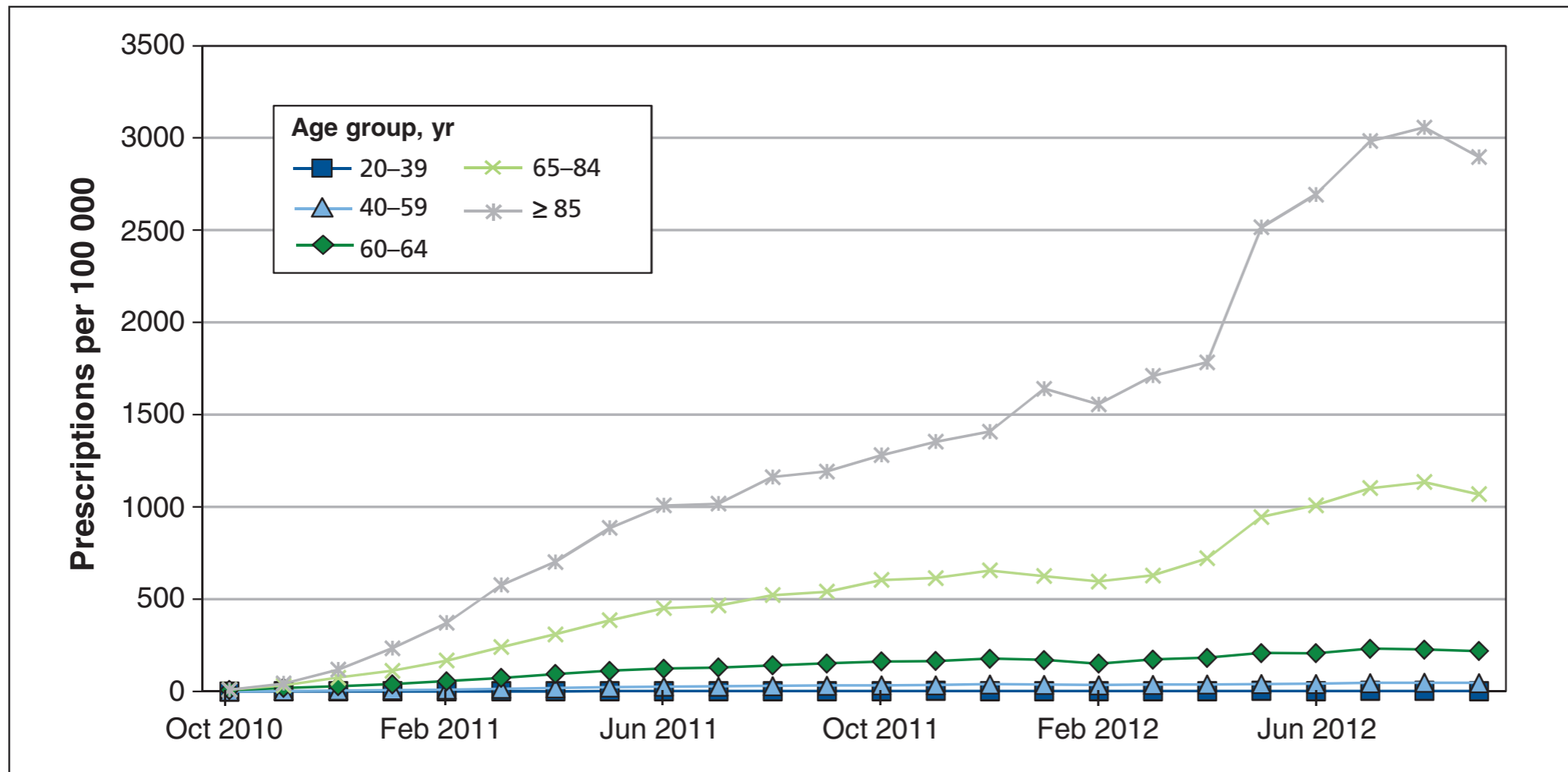


Figure 2: Age-stratified monthly prescription rates for dabigatran in Ontario among adults aged ≥ 20 , adjusted by population.

Interpretation: We observed rapid growth in the uptake of the novel oral anticoagulants since their approval for use in patients with atrial fibrillation, especially among those aged 85 years or more. This increase in use in the oldest group, a population at high risk of bleeding, signals the need to evaluate outcomes of use of novel oral anticoagulants in the clinical setting.

... zum
Nachdenken

die
Hochbetagten
bekommen die
NOAK !?



Warnung! Informationen ... um das Risiko von Blutungen zu verringern

Die örtlichen Vertreter der Zulassungs

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Boehringer Ingelheim International GmbH, Bayer Pharma AG

Arzneimittel	Eliquis® (Apixaban)	Pradaxa® (Dabigatranetexilat)	Xarelto® (Rivaroxaban)
Örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Bayer Vital GmbH
Adresse	Arnulfstr. 29 80636 München	Binger Strasse 173 55216 Ingelheim	Kaiser-Wilhelm-Allee 70 51368 Leverkusen
Telefonnummer	0800-075 20 02	0800-77 90 900	0800-927 35 86
E-Mail-Adresse	medwiss.info@bms.com	info@boehringer- ingelheim.de	medical- information@bayer.com
Webseite	www.eliquis.de	www.pradaxa.de	www.xarelto.de

- **Ein spezifisches Antidot für Eliquis®, Pradaxa® oder Xarelto® ist zur Zeit nicht verfügbar.**
- **Eine Nierenfunktionsstörung kann eine Gegenanzeige darstellen oder Anlass zur Überlegung geben, das Arzneimittel nicht anzuwenden**



Warnung! ...die folgenden Gegenanzeigen
haben sie jedoch gemeinsam

- Akute, klinisch relevante Blutungen.
- **Läsionen oder klinische Situationen, die als signifikanter Risikofaktor einer schweren Blutung angesehen werden** (z. B. kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien beinhalten).
- Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen



European Heart Journal Advance Access published April 26, 2013



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/eh134

1

EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary[†]

Hein Heidbuchel^{1*}, Peter Verhamme¹, Marco Alings², Matthias Antz³, Werner Hacke⁴, Jonas Oldgren⁵, Peter Sinnaeve¹, A. John Camm⁶, and Paulus Kirchhof^{7,8}

2



3

DEGAM S1-Handlungsempfehlung Neue orale Antikoagulantien (bei nicht valvulärem Vorhofflimmern)

Version 1.0 (August 2013)



Deutsche Gesellschaft für
Allgemeinmedizin und Familienmedizin

Autoren: H.-O. Wagner und A. Liesenfeld

Konzeption und wissenschaftliche Redaktion: M. Scherer, C. Muche-Borowski, A. Wollny

Stand 2013 © DEGAM www.degam-leitlinien.de

DEGAM Leitlinien

Hilfen für eine gute Medizin



DEGAM S1-Handlungsempfehlung Neue orale Antikoagulantien (bei nicht valvulärem Vorhofflimmern)

Version 1.0 (August 2013)



Versorgungsproblem:

Als Standard für die orale Antikoagulation gilt die Behandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA)¹. Zusätzlich sind jetzt neuere Wirkstoffe, die sogen. neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) für die Indikation nicht-valvuläres Vorhofflimmern zugelassen². Zum Gebrauch dieser NOAK gibt es unterschiedliche Empfehlung und Bewertungen.

Diese Empfehlung und der folgende Algorithmus enthalten Ratschläge der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) zum Einsatz der NOAK und gelten ausschließlich für den ambulanten, hausärztlichen Versorgungsbereich. Die Hinweise sollen Hausärztinnen und Hausärzte bei notwendigen Entscheidungen in der täglichen Praxis unterstützen. Sie erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit und gelten nur solange, bis neuere Empfehlungen sie ablösen.

Bitte prüfen Sie Aktualisierungen immer auf der Internetseite der DEGAM <http://www.degam.de>.

Diese Handlungsempfehlung bezieht sich ausschließlich auf Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, bei denen eine Indikation zur längerfristigen Antikoagulation nach dem CHADS₂- oder CHA₂DS₂VASc-Score besteht.

Chancen und Risiken der NOAK:

Die NOAK stellen eine Option für diejenigen Patienten dar, für die VKA nicht infrage kommen (siehe Seite 2). Es ist keine regelmäßige Gerinnungskontrolle erforderlich (und nicht möglich).

Vor und während der Anwendung der NOAK soll in jedem Fall die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Goult, <http://www.medcalc.com>) überprüft werden. Dosisanpassungen sind je nach eingesetzter Substanz und Komorbidität erforderlich bei Niereninsuffizienz, höherem Alter, bestimmten Komedikamenten, niedrigem Körpergewicht, Magen-Darm-Anamnese, hohem Blutungsrisiko.

Indikation, Kontraindikationen, Dosierungsempfehlungen und Warnhinweise der Fachinformationen sind genau zu beachten. Jeder Patient mit NOAK soll einen Patientenausweis erhalten, über die Risiken der Therapie, die Notwendigkeit regelmäßiger ärztlicher Kontrollen und über das Problem eines fehlenden Antidots aufgeklärt werden.



DEGAM S1-Handlungsempfehlung
Neue orale Antikoagulantien
(bei nicht valvulärem Vorhofflimmern)

Autoren: H.-O. Wagner und A. Liesenfeld
Konzeption und wissenschaftliche
Redaktion: M. Scherer, C. Muche-
Borowski, A. Wollny

Option für diejenigen Patienten, für die VKA nicht infrage kommen

Vor und während der Anwendung der NOAK soll in jedem Fall die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Goult, <http://www.medcalc.com>) überprüft werden



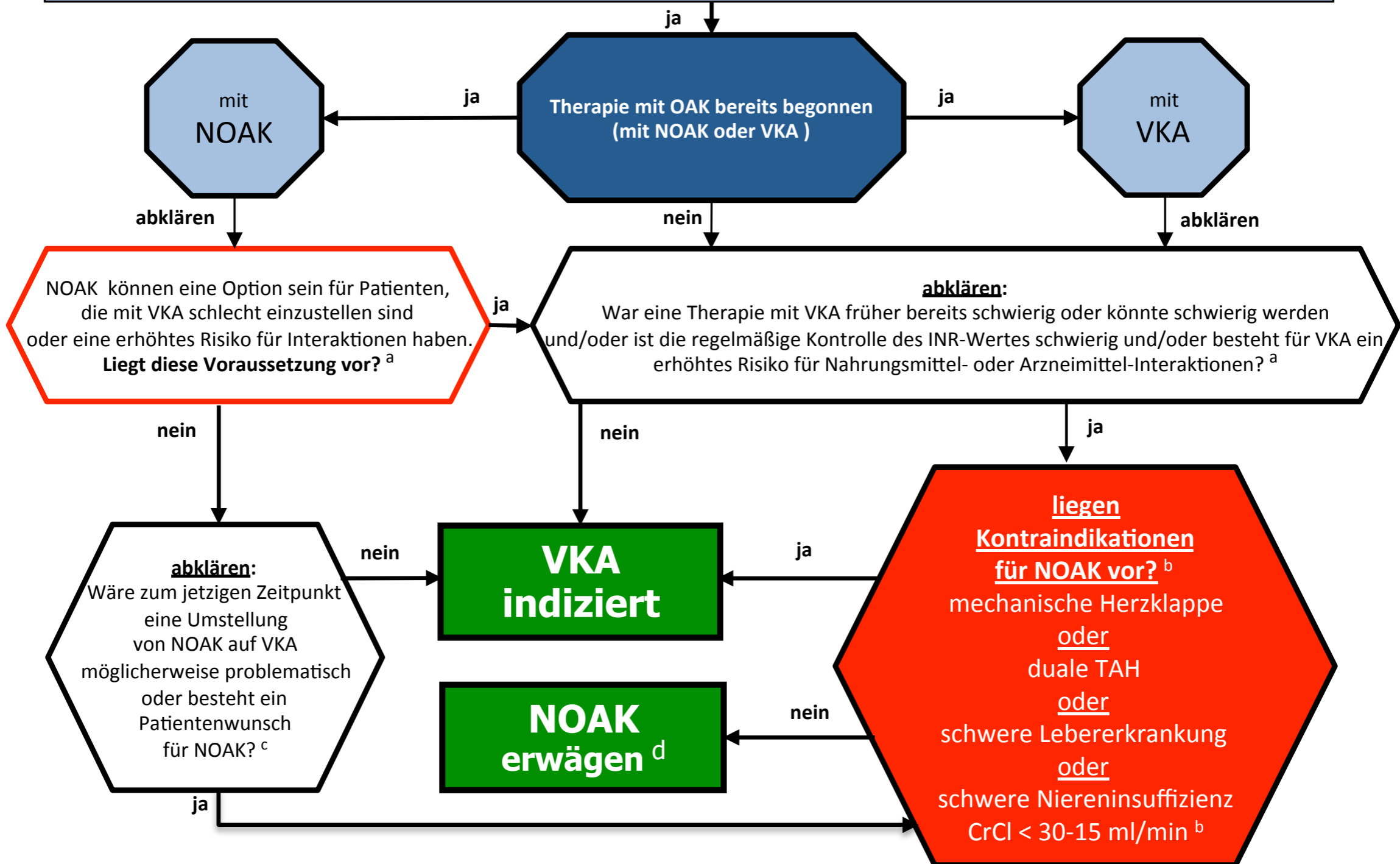
Die Cockcroft-Gault-Formel

$$C_{Cr} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht}}{72 \times S_{Cr}} \times (0,85 \text{ falls weiblich})$$

Die Cockcroft-Gault-Formel überschätzt die glomeruläre Filtrationsrate, wurde aber in den NOAK-Studien zugrunde gelegt

Orale Antikoagulation bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern

(Bei gegebener Indikation nach CHADS₂-/CHA₂DS₂VASc-Score und gemeinsamer Entscheidung mit dem Patienten)





(Bei

m Vorho
r Entscheidu

NOAK können eine Option sein für Patienten,
die mit VKA schlecht einzustellen sind
oder eine erhöhte Risiko für Interaktionen haben.

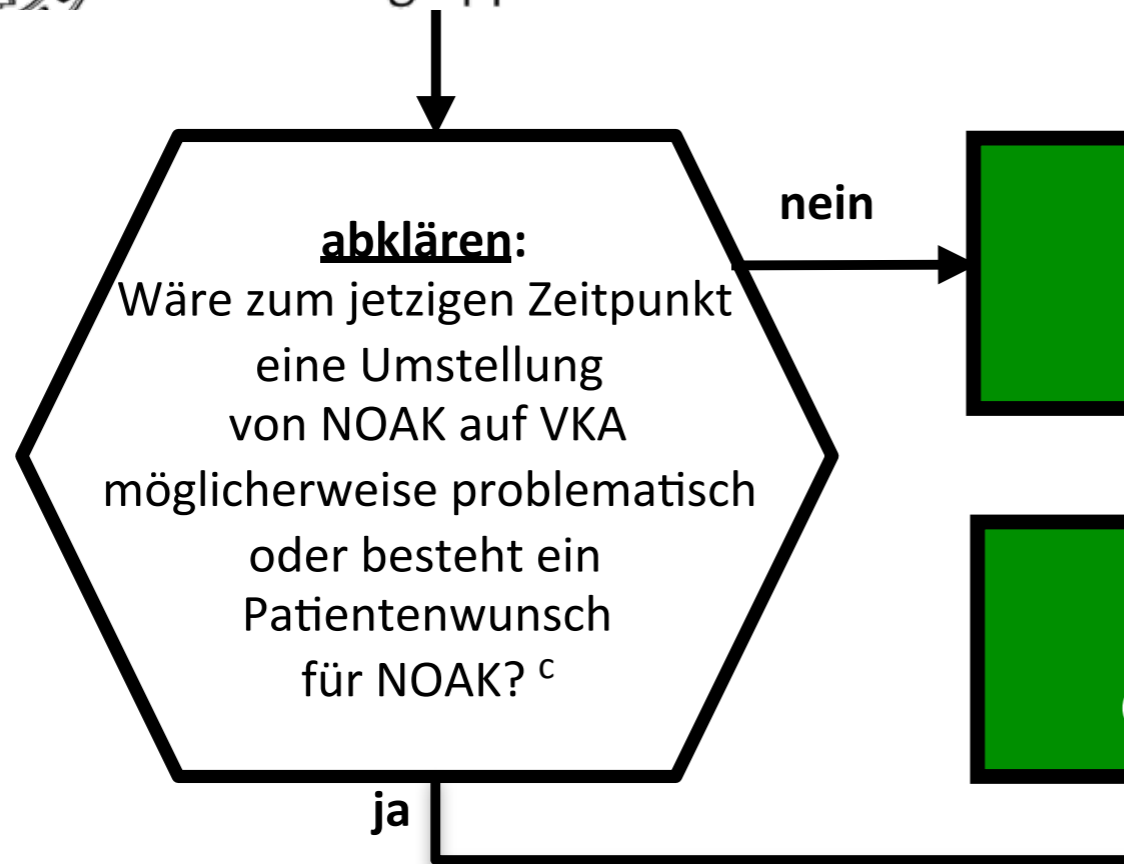
Liegt diese Voraussetzung vor? ^a

NOAK können
die mit
oder eine erhöhte
Liegt die

erklären:
bereits schwierig
s INR-Wertes
smittel- oder Ar

nein

nein

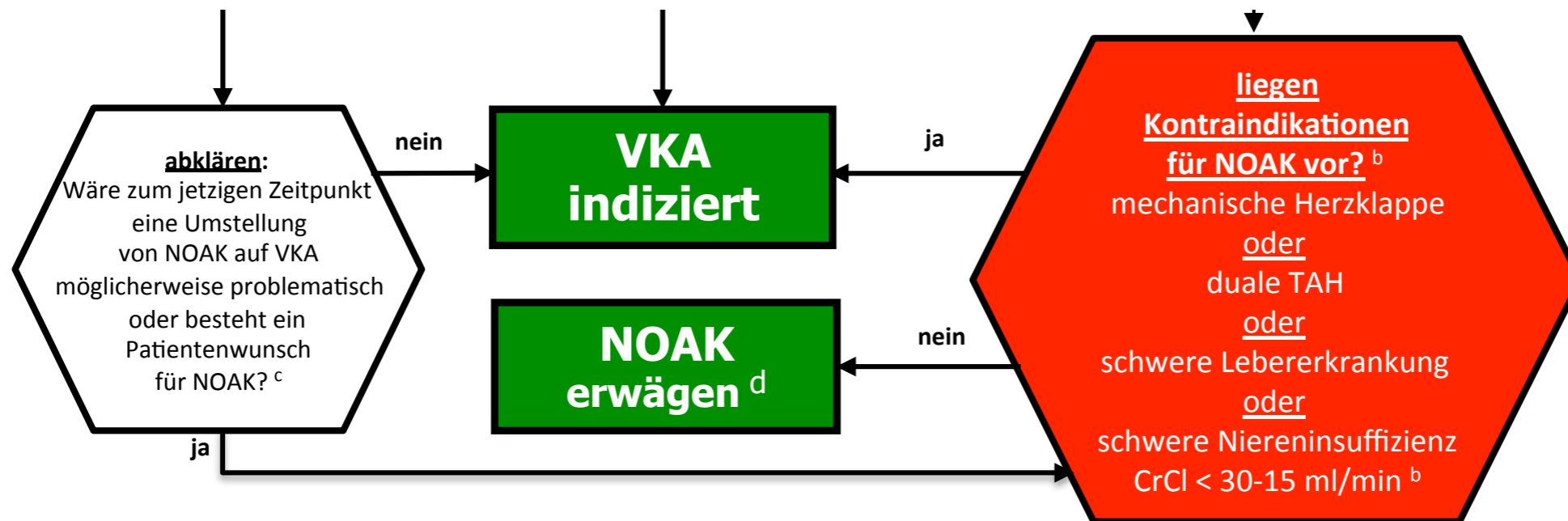


^c Grundsätzlich sollte eine Umstellung von NOAK auf VKA gut überlegt und geplant werden. Prinzipiell besteht in Umstellungsphasen ein erhöhtes Risiko, sowohl für Blutungen wie auch für Thromboembolien.

*Von **Dabigatran** auf **VKA*** wenn CrCl ≥ 50 ml/min: VKA drei (zwei bei ≥ 30 bis < 50 ml/min) Tage parallel. INR-Test frühestens zwei Tage nach Ende von NOAK.

*Von **Rivarorban** oder **Apixaban** auf **VKA**:* VKA parallel bis INR $\geq 2,0$. INR-Test frühestens 24 Stunden nach Ende von NOAK

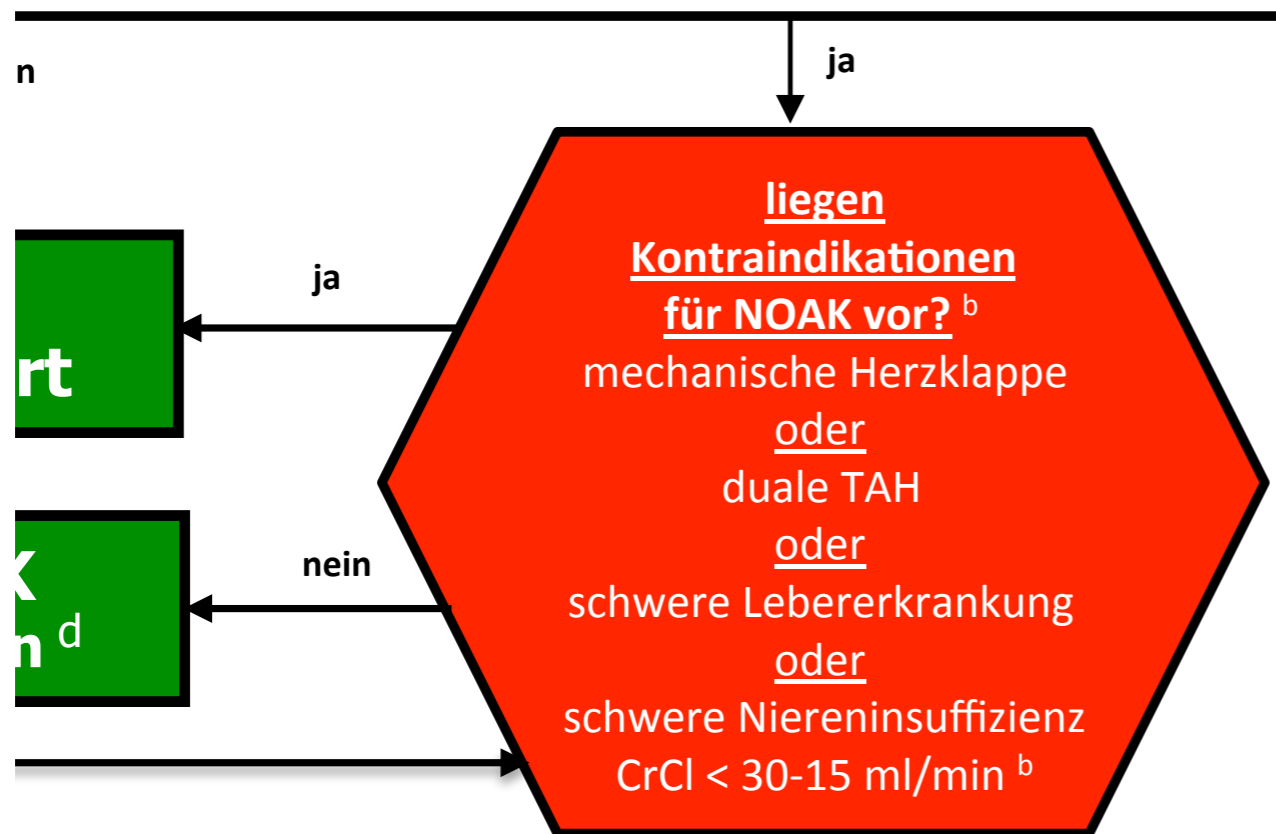
Keine Indikationen!



OAK: Orale Antikoagulantien; **NOAK:** Neue orale Antikoagulantien; **VHF:** Vorhofflimmern; **VKA:** Vitamin-K-Antagonisten;
CrCl: Kreatininclearance; **TAH:** Thrombocytenaggregationshemmung; **NSAR:** nicht-steroidale Antirheumatika;
INR: International Normalized Ratio

^a keine Indikationen für NOAK: gute Einstellbarkeit mit VKA (INR stabil im therapeutischen Bereich), erhöhte Blutungsgefährdung/erhöhter HAS BLED-Score, <http://www.medcalc.com> >2 (cave: fehlendes Antidot), Blutung unter VKA bei INR im Zielbereich

Kontraindikationen!



^b weitere Kontraindikationen für NOAK: Schwangerschaft, Stillperiode, Kinder und Jugendliche, systemische Antimykotika, Makrolidantibiotika, HIV-Proteaseinhibitoren, Dialyse, CrCl < 30 ml/min bei Dabigatran, sonst < 15 ml/min, hohes Blutungsrisiko



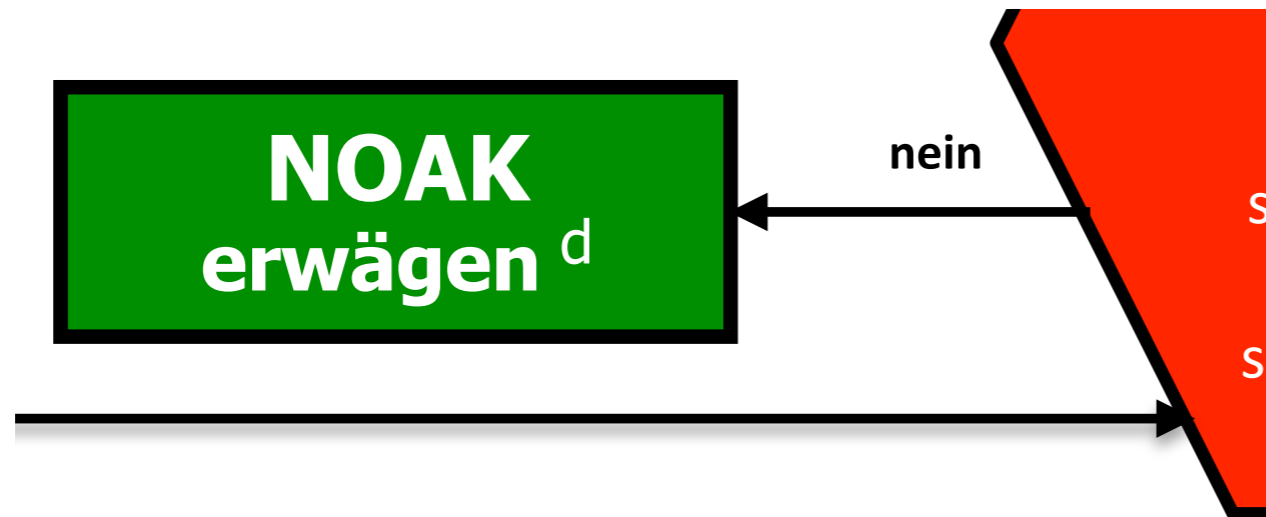
^a keine Indikationen für NOAK:

gute Einstellbarkeit mit VKA (INR stabil im therapeutischen Bereich),
erhöhte Blutungsgefährdung/erhöhter HAS BLED-Score, <http://www.medcalc.com> >2
(cave: fehlendes Antidot),
Blutung unter VKA bei INR im Zielbereich

^b weitere Kontraindikationen für NOAK:

Schwangerschaft, Stillperiode, Kinder und Jugendliche, systemische Antimykotika,
Makrolidantibiotika, HIV-Proteaseinhibitoren, Dialyse,
CrCl < 30 ml/min bei Dabigatran, sonst < 15 ml/min, hohes Blutungsrisiko

Vorsicht



^d NOAK nur nach eingehender Prüfung (gemeinsame Entscheidungsfindung).

Gegen NOAK sprechen: Alter > 80 Jahren, Körpergewicht < 60 kg, Niereninsuffizienz (Dosisreduktion oder Kontraindikation), Polymedikation, unsichere Therapietreue, TAH- und/oder NSAR-Einnahme, Multimorbidität, Magen- und Blutungsanamnese



NOAK sind Option für diejenigen Patienten, für die VKA nicht infrage kommen

NOAK nur nach eingehender Prüfung (gemeinsame Entscheidungsfindung)

Gegen NOAK sprechen:

Alter > 80 Jahren, Körpergewicht < 60 kg, Niereninsuffizienz (Dosisreduktion oder Kontraindikation),

Polymedikation,

unsichere Therapietreue,

TAH- und/oder NSAR-Einnahme,

Multimorbidität,

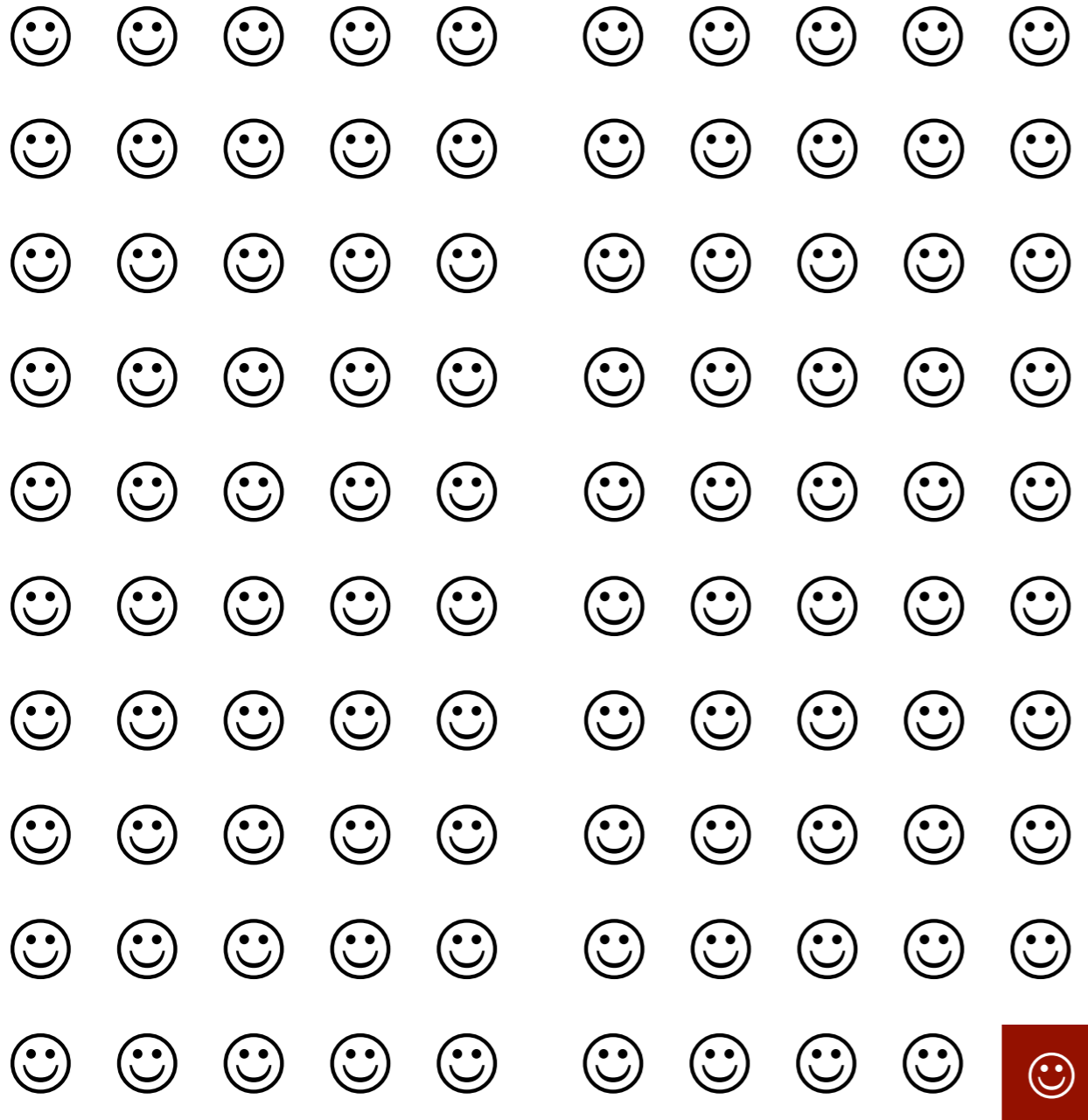
Magen- und Blutungsanamnese



- NOAK sind einfach und sicher?
- Indikation zur OAK (ESC-LL)
- weniger intracranielle Blutungen mit NOAK?
- DEGAM-LL
- „real-life“

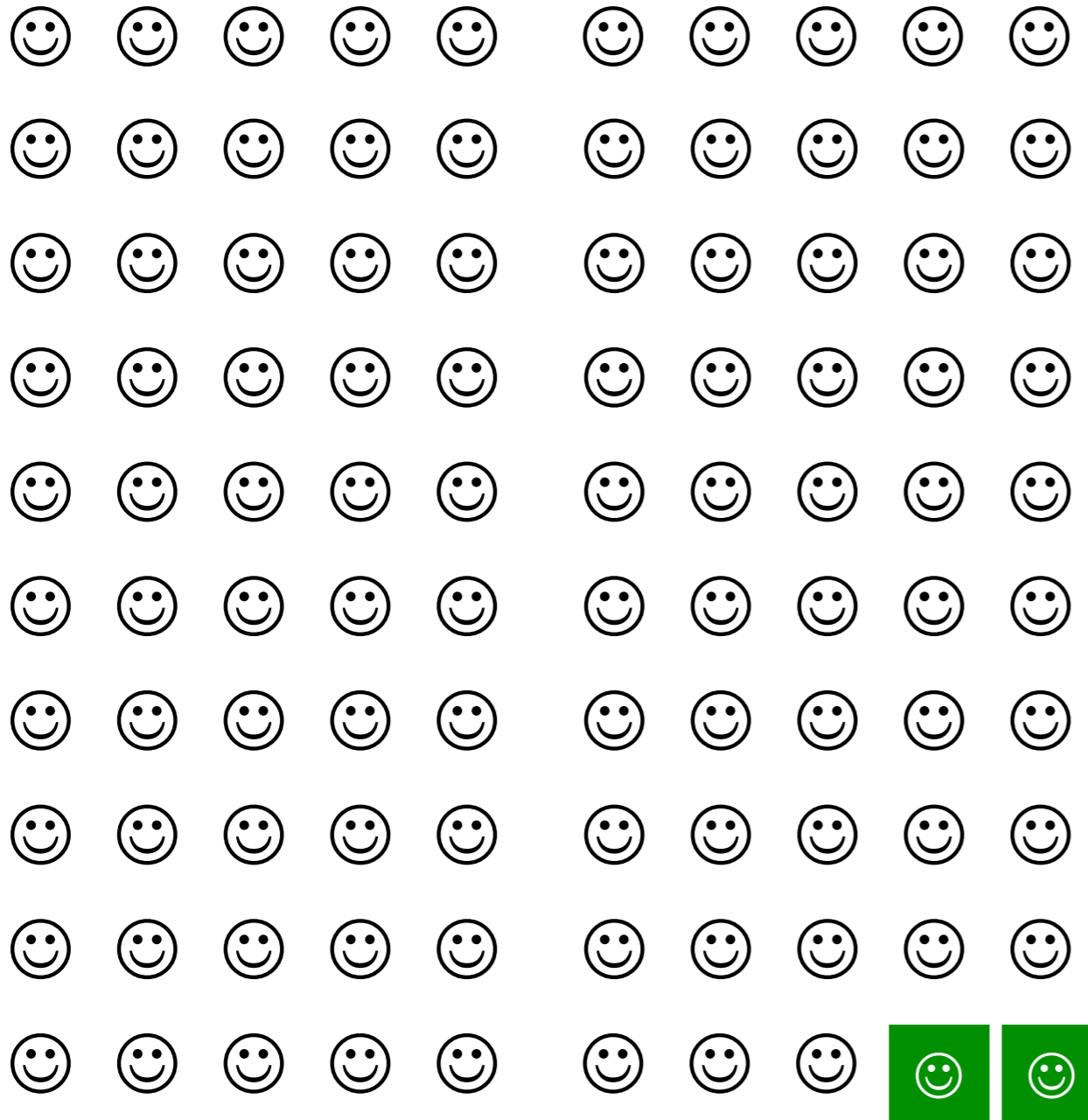


- Dabigatran war assoziiert mit einem **erhöhten Risiko für gastrointestinale und vaginale Blutungen**, Hämaturie, Hämarthros und Hämoptyse. Sie hatten jedoch eine **geringere Rate an intrakranieller Blutung**, Epistaxis und nicht anderweitig spezifizierte Blutung.
- **Diese Studie zeigt, wie wichtig Daten über Medikamentensicherheit im „Real-Life- Setting“ nach deren Zulassung sind**
- Besondere **Vorsicht** ist geboten bei der Verschreibung jeglicher oraler Antikoagulantien bei Patienten **mit Niereninsuffizienz, Alter über 75 Jahren (was für viele Hausarztpatienten zutrifft)** und **zusätzlicher Plättchenhemmertherapie** sowie bei Afroamerikanern.



Intracraniale Blutungen

 Dabigatran
Warfarin

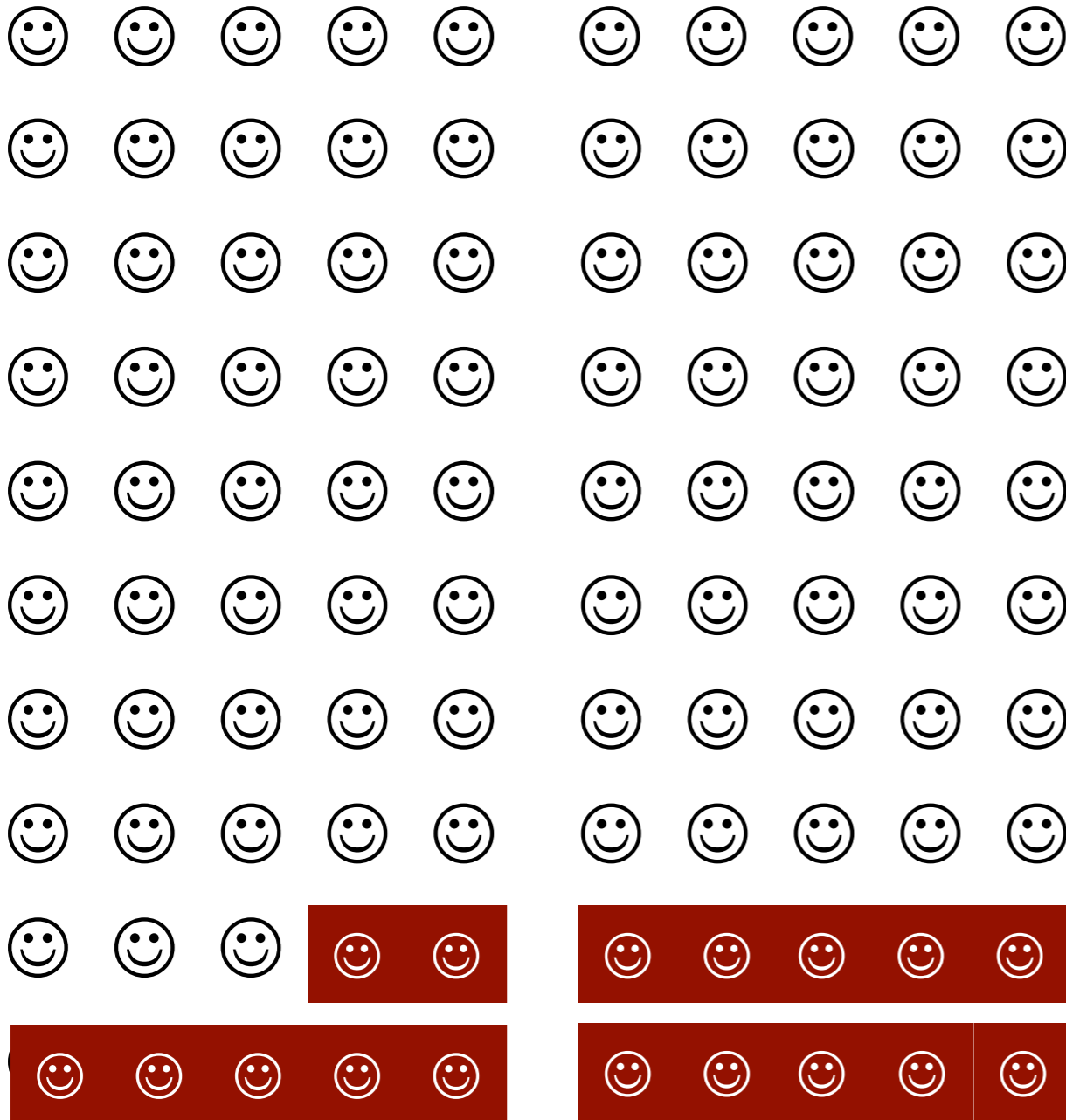


Intracraniale Blutungen

Dabigatran

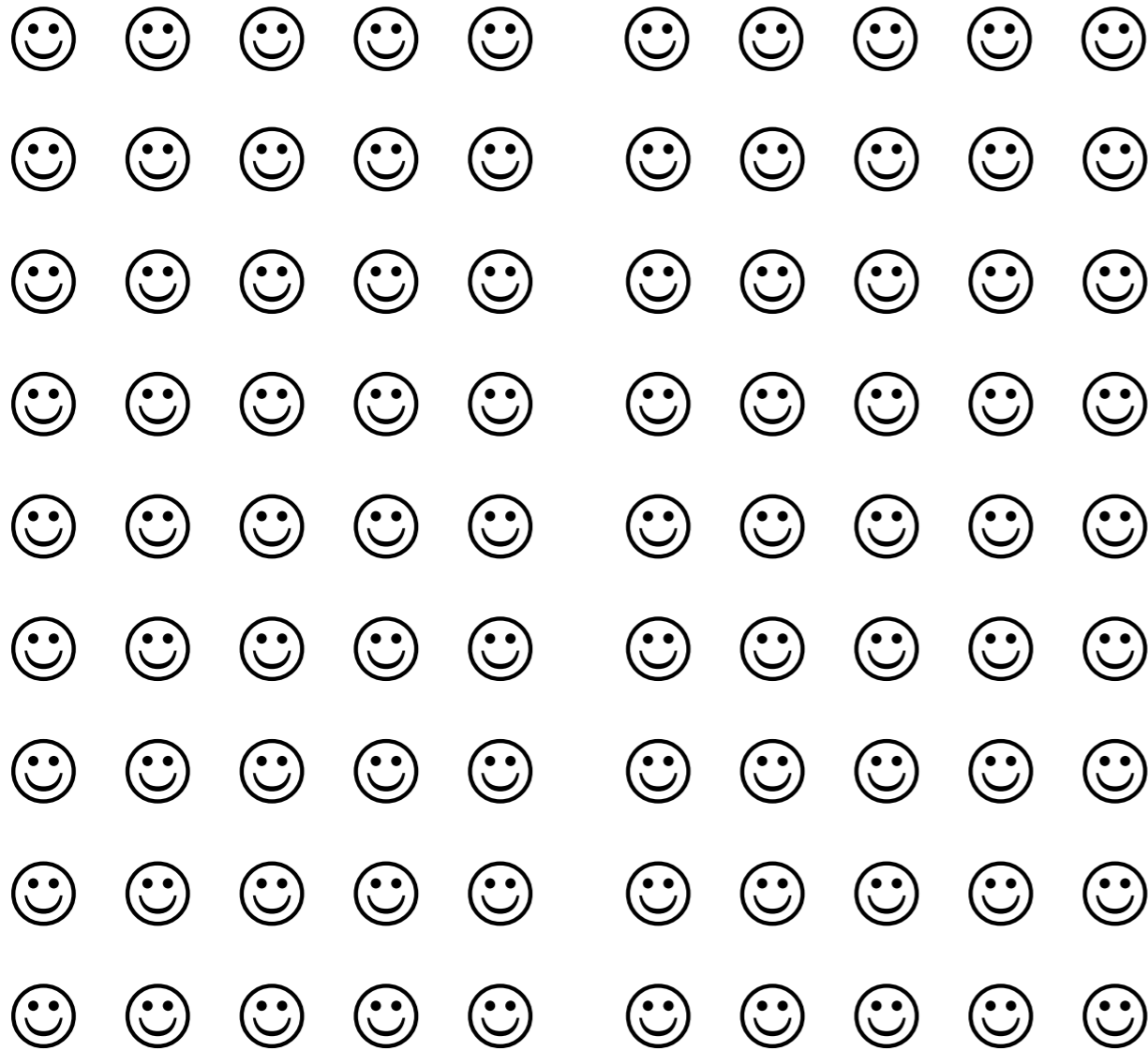


Warfarin



Gastrointestinale Blutungen

 Dabigatran
 Warfarin



Gastrointestinale Blutungen

Dabigatran
 Warfarin



Kritikpunkte am Marketing der pharmazeutischen Unternehmer

- die NOAK werden aggressiv beworben
- riskante Schwankungen des Blutspiegels von Dabigatran in der RE-LY-Studie wurden nicht mitgeteilt
- Spezialistische Klinikabteilungen und niedergelassene Kardiologen und Neurologen stellen Patienten ohne Rücksprache mit den Hausarzt auf die NOAK ein
- **das Haftungsrisiko (Blutungen) liegt beim Hausarzt**
- **das Budget- und Arzneimittelregress-Risiko liegt beim Hausarzt**



- Wir halten **Cumarine weiter für den Standard**, wenn bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern eine orale Antikoagulation indiziert ist.
- Wenn unter Cumarinen nachweislich keine gute INR-Einstellung gelingt, regelmäßige INR-Kontrollen nicht möglich sind oder spezifische Kontraindikationen oder Interaktionsrisiken für Cumarine vorliegen, sehen wir in Apixaban (ELIQUIS) derzeit die beste Alternative.
- Rivaroxaban (XARELTO) empfehlen wir aufgrund der Datenlage nicht. Für uns ist unverständlich und nur durch das forcierte Marketing erklärbar, dass es unter den neuen Mitteln die höchsten Verordnungszahlen aufweist.¹⁷
- **Behauptungen, dass die neuen oralen Antikoagulantien neuer Standard seien, erachten wir als Kampagne zur Verunsicherung der Ärzte, die den Absatz der teuren neuen Mittel fordern soll.**