

# Ärztekreis Nidderau

Frankfurt, 22. April 2015

## Antikoagulation im Dialog - Praxisrelevantes aus Diagnostik und Therapie.

gesponsert von:  Bristol-Myers Squibb

[www.prof-wendt.de](http://www.prof-wendt.de)



Kardiocentrum Frankfurt 

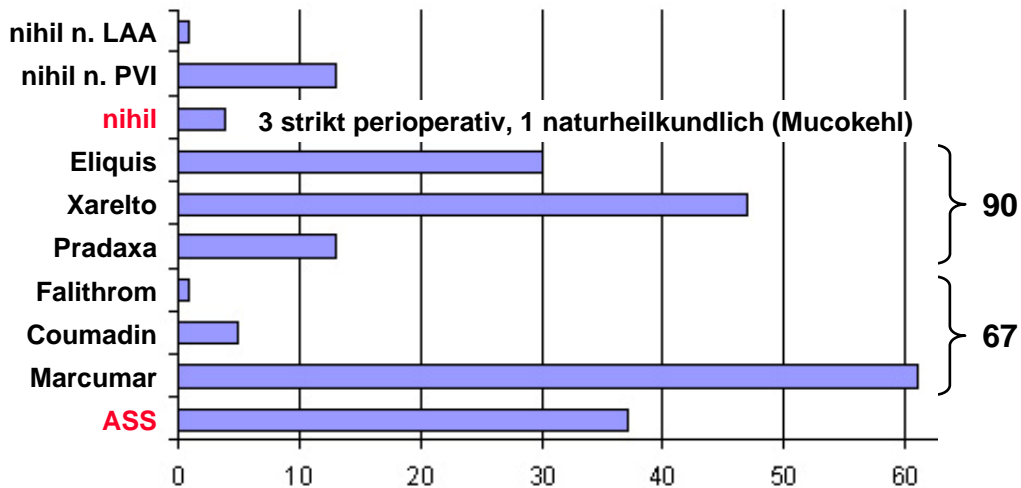
## Offenlegung etwaiger Interessenkonflikte

Prof. Dr. Th. Wendt Partner im Kardiocentrum  
freier Gutachter  
Buchautor

<u>Offenlegung finanzieller Beziehungen zu:</u>		<u>Offenlegung unvergüteter Tätigkeiten für:</u>	
AstraZeneca	Scientific Board	Akademie der LÄKH	Sachverständiger
➤ Bayer Health Care	Referententätigkeit	Deutsche Herzstiftung	Mitglied des Wiss. Beirats
Berlin Chemie	Referententätigkeit	Förderverein der DGPR	stellv. Vorsitzender
➤ Boehringer Ingelheim	Referententätigkeit	Hess. Fußballverband	AG cv-screening
➤ Bristol-Myers Squibb	Referententätigkeit	Hessischer Rundfunk	Sachverständiger
Daiichi Sankyo	Referententätigkeit	Hess. Tennisverband	Anti-Dopingbeauftragter
➤ Pfizer	Referententätigkeit	J.W.Goethe-Universität	apl.-Professur
Sanofi	Referententätigkeit		
Solvay	Referententätigkeit		



## Thromboemboliemanagement bei meinen N = 212 Patienten mit nv-VHF (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥1)



### Kasuistik 1: G., Ursula, 72 Jahre

- Anamnese: herzgesund, unauffälliges cv-RF-Profil, keine Med. Immer wieder einmal on/off-Herzrasen um 120, das nach 15 min bis 5 Std. spontan sistiert.
- Neurologischer check: „weiße Pünktchen“ in der cMRT → ASS
- Kardiologisches prä-gyn-OP-Konsil: Empfehlung zur OAK wegen Verd. auf VHF und cMRT-Befund bei CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc-score von 2 (Alter, Geschlecht).
- Kommt mit der Frage nach dem weiteren Procedere.

## Kasuistik 1: G., Ursula, 72 Jahre

---

- Ruhe-EKG: SR
- Bel.-EKG: bis 100 Watt opB
- Langzeit-EKG: durchgehend SR, wenige sVES/VES
- Echo: Vorhof 2,9cm, AI I°, E=A, IVS 11mm
- Carotis-Doppler: IMD 0,7
- Labor: TSH normal
- Empfehlung: ???
- Procedere: ???



## Kasuistik 2: F., Antje, 73 Jahre

---

- Anamnese: Herzgesund, abgesehen von leicht erhöhtem Cholesterin unauffälliges cv-RF-Profil.
- Vor 5 Monaten BET. Nach 1. Chemotherapiezyklus Panzytopenie → VHF, spontan konvertiert.
- Kardiologisches Konsil: Empfehlung zur OAK wegen VHF bei CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc-score von 2 (Alter, Geschl.).
- Kommt mit der Frage nach dem weiteren Procedere.



## Kasuistik 2: F., Antje, 73 Jahre

---

- Ruhe-EKG: SR
- Bel.-EKG: noch zu schwach
- Langzeit-EKG: durchgehend SR, wenige sVES/VES
- Echo: MI I°, E = A, sonst opB
- Labor: TSH ok, Hb 9,7, Lipaseerhöhung
- Abd.-Sono: Pankreaszysten
- Empfehlung: ???
- Procedere: ???



## Kasuistik 3: B., Gerda, 77 Jahre

---

- Anamnese: Gut eingestellte Hypertonie. Vor einem Jahr 1. Episode von unregelmäßigem Herzjagen mit on/off-Phänomen, spontan zurückgesprungen. 2. Episode idem.
- Ruhe- und Langzeit-EKG: durchgehend SR
- Echo: keine hypertensive Herzkrankheit
- Labor: TSH normal
- Kardiologe: Verordnung von Eliquis 2x5mg wegen dringendem VHF-Verdacht bei CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc-score von 4 (Hypertonie, Alter, Geschlecht).



## Gliederung

---

- Epidemiologische Vorbemerkungen
- Diagnostik
- Risikostratifikation
- Erfahrungen mit Marcumar
- Daten zu den 3 DOACs
- Auflösung der drei Kasuistiken
- 7 take home messages



## Vorhofflimmern: Häufigkeit und Ursachen

---

- die häufigste, bedeutsame Herzrhythmusstörung  
2 % der Bevölkerung (*Wilke et al. Thromb Haemost 2012; 107:1053 - 65*)
- Nimmt mit dem Alter zu  
(3% der 60- bis 80-jährigen, > 6% der > 80 J.)
- Lebenszeitrisiko ab 40: 25%! *Lloyd-Jones et al. Circulation 2004; 110: 1042-1046*
- Betrifft Herzranke *und* Herzgesunde
- 8% der Hypertoniker innerhalb von 7 Jahren
- 8% nach großem Infarkt innerhalb von 4 Jahren
- 40% der Patienten mit Herzinsuffizienz
- Hyperthyreose
- Ausdauersport...



## Mögliche Ausdauersportspätfolge

---



**VHF-Risiko  
10-fach erhöht !**

**Mont et al,  
Euorapace 2009;  
11 (1): 11 - 17**



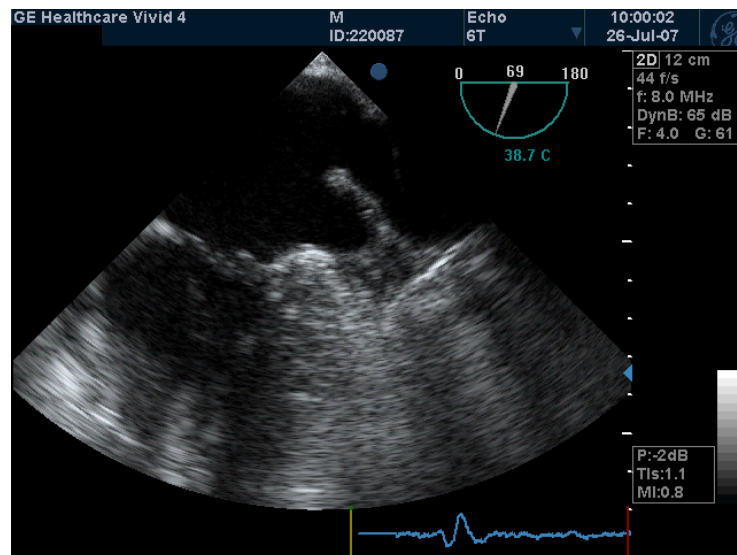
## Vorhofflimmern: Bedeutung

---

1. **Häufigste behandlungsbedürftige Rhythmusstörung**
2. **Eine eigentlich harmlose Rhythmusstörung mit einer riskanten Problematik...**



## Thrombenbildung im linken Vorhof



## Schlaganfallrisiko aufgrund von Vorhofflimmern 5-fach erhöht



Rechtshirniger,  
kardioembolischer Apoplex,  
Kopfwangswendung nach  
rechts, Neglect links



4 Wochen später

## Ischämischer Schlaganfall bei VHF meist schwerwiegender als aus anderer Ursache

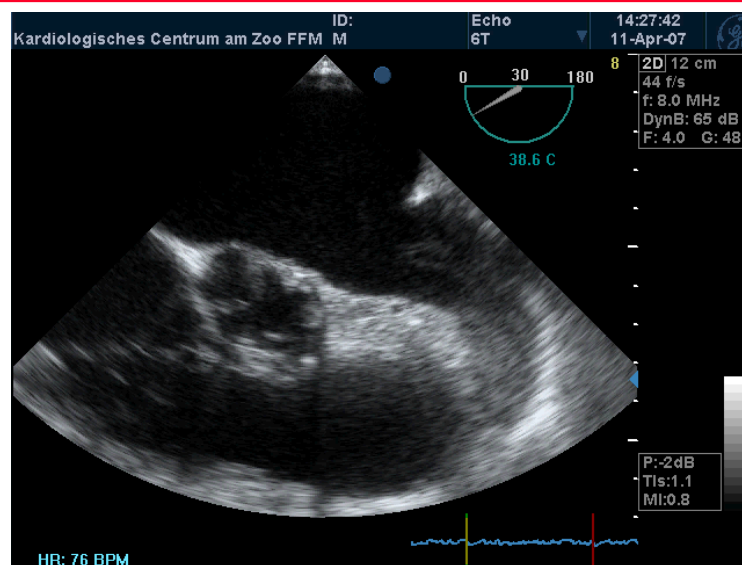
- Höhere Mortalität<sup>1</sup>
- Längere Krankenhausaufenthaltsdauer<sup>1</sup>
- Stärkere bleibende Defizite<sup>2</sup>
- Höheres Rezidivrisiko<sup>2</sup>
- Höhere Versorgungskosten<sup>2</sup>

1) Lip et al. Lancet 2012; 379:648–61.

2) Camm et al. Eur Heart J 2010; 31:2369–429.



## Schlierenbildung im linken Vorhof-Ohr





## Repetitive SCI durch Vorhofflimmern

---



# JACC

JOURNAL of the AMERICAN COLLEGE of CARDIOLOGY

[Home](#)[Current Issue](#)[All Issues](#)[Just Accepted](#)[Online Before Print](#)

Volume 62, Issue 21, November 2013 >

Clinical Research: Heart Rhythm Disorders: Editorial Comment | November 2013

### Atrial Fibrillation, Silent Cerebral Ischemia, and Cognitive Function\* FREE

Steven Shea, MD<sup>†</sup>, Marco Di Tullio, MD<sup>†</sup>

[\[+\] Author Information](#)

*J Am Coll Cardiol.* 2013;62(21):1998-1999. doi:10.1016/j.jacc.2013.06.025



## Kognition durch SCI beeinträchtigt

---

**180 Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem VHF wiesen eine höhere Prävalenz von stummen, im MRT gesicherten cerebralen Ischämien (SCI) auf, was mit der im Vergleich zu den 80 Kontroll-Pat. verminderten kognitiven Leistungsfähigkeit korrelierte.**

*Gaita F et al. JACC 2013; 62: 1990 - 1997*



## **Vorhofflimmern - Zwischenfazit Epidemiologie**

---

- **hohe (und steigende) Prävalenz (2%)**
- **auch Herzgesunde und (frühere) Ausdauersportler**
- **Schlaganfallrisiko bei VHF 5-fach erhöht**
- **Höhere: Mortalität, Rezidivrisiko, Residuen, Kosten**
- **SCI durch paroxysmales Vorhofflimmern !?!**
- **SCI an Demenz beteiligt !?!**



## **Gliederung**

---

- ✓ **Epidemiologische Vorbemerkungen**
- **Diagnostik**
  - **Risikostratifikation**
  - **Erfahrungen mit Marcumar**
  - **Daten zu den 3 DOACs**
  - **Auflösung der drei Kasuistiken**
  - **7 take home messages**



## Diagnostik – warum?

---

### „Kryptogener“ Schlaganfall bei asymptomatischem, paroxysmalem Vorhofflimmern !!!



## VHF-Diagnostik: Anamnese (Symptome)

---

- völlig beschwerdefrei, Zufallsbefund beim RR-messen
- Herzstolpern, unregelmäßiges Herzjagen
- Typisches on/off-Phänomen
- Unruhegefühl, Angst
- Luftnot, ggfls. Angina pectoris, Schwindel
- verminderte Leistungsfähigkeit (HZV – 20%)
- „Wiederanspringen“ nach VH-Flimmerattacke 😊
- anschließendes Wasserlassen
- bei 24% ist ein Schlaganfall das Primärsymptom !



## VHF-Diagnostik: Anamnese (mögliche Auslöser)

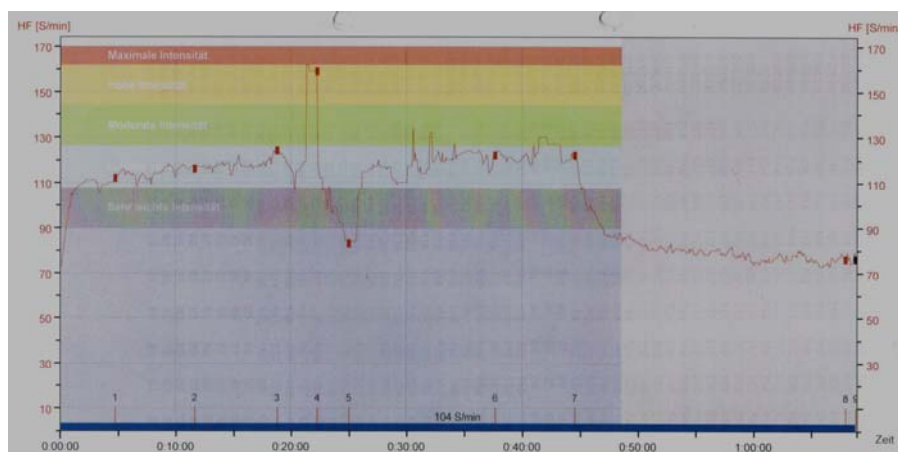
---

- psychische Erregung
- in Ruhe, im Schlaf (!)
- Magenüberblähung
- Durchfall, Fieber, Diuretika
- Wetterwechsel
- Alkohol → holiday heart syndrome
- langjährige Kortisontherapie
- 20% nach Herz-OP
- körperliche Anstrengung...



## VHF-Diagnostik: Pulsuhr-Ausschrieb

---



Sp.B, 56 J., freies Lauftraining mit Pulsuhr, 11.08.2012

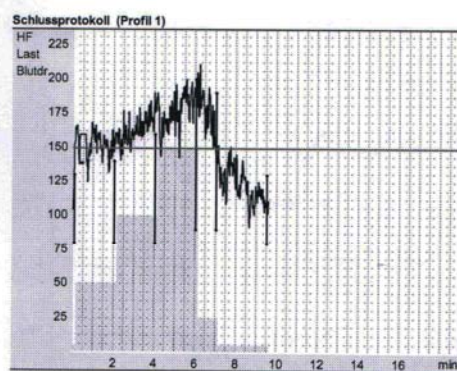




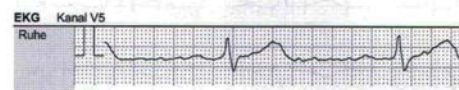
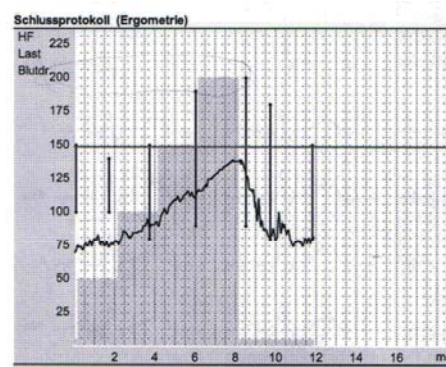
## VHF-Diagnostik: Bel.-EKG



## VHF-Diagnostik: Bel.-EKG (Dr. KP, 50 J.)



22.08.2011



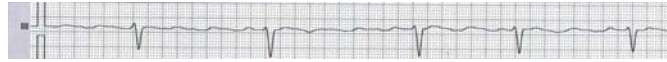
15.01.2013  
(1 Jahr nach PVI)





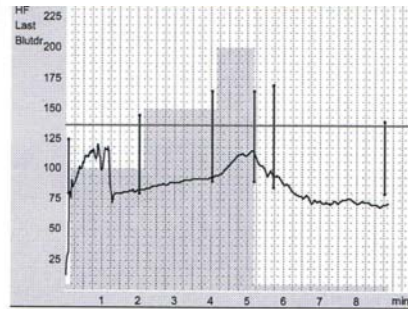
## VHF-Diagnostik: Bel.-EKG (CW, 63 J.)

Ruhe-EKG

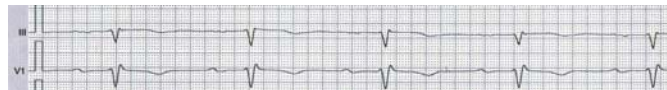


AA 77/min

Bel.-EKG



EKG post Bel.



SR 65, AV-Block I°



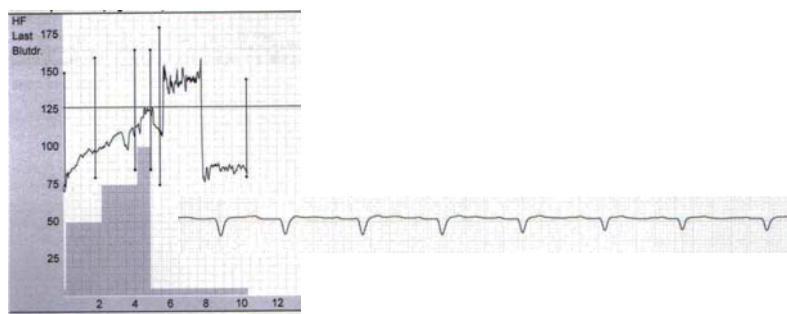
## VHF-Diagnostik: Bel.-EKG (HA, 73 J.)

Ruhe-EKG

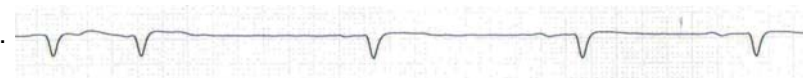


SR 76/min

Bel.-EKG

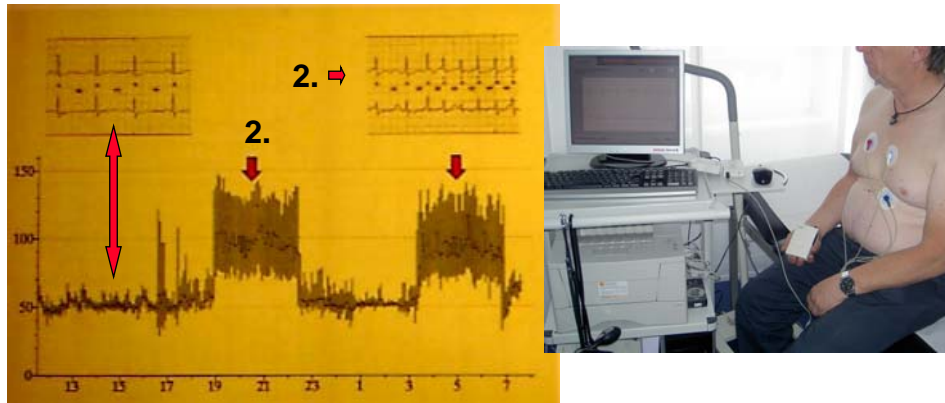


EKG 3. Erh.-Min.



## VHF-Diagnostik: 24-h-Langzeit-EKG

---



## VHF-Diagnostik: 7-Tages-Langzeit-EKG

---



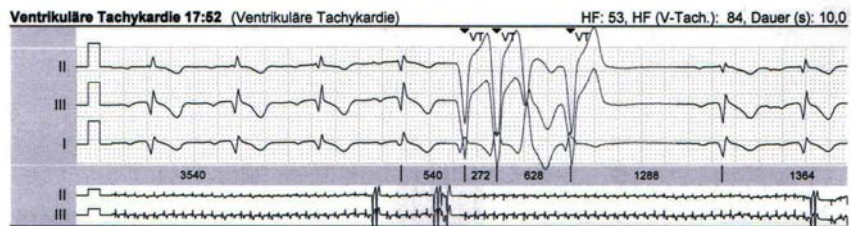
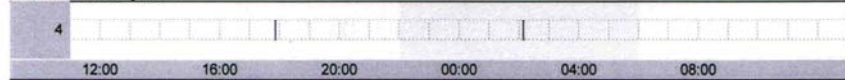


## VHF-Diagnostik: 7-Tages-Langzeit-EKG

---

Kardiocentrum Frankfurt      Peter      Patienten-Nr. 517022  
Roßmarkt 23      Langzeit EKG      Geburtsdatum 17.12.1934  
60311 Frankfurt      Auswertung 28.01.2013

### Ventrikuläre Tachykardie



Herzrasen beim telefonieren



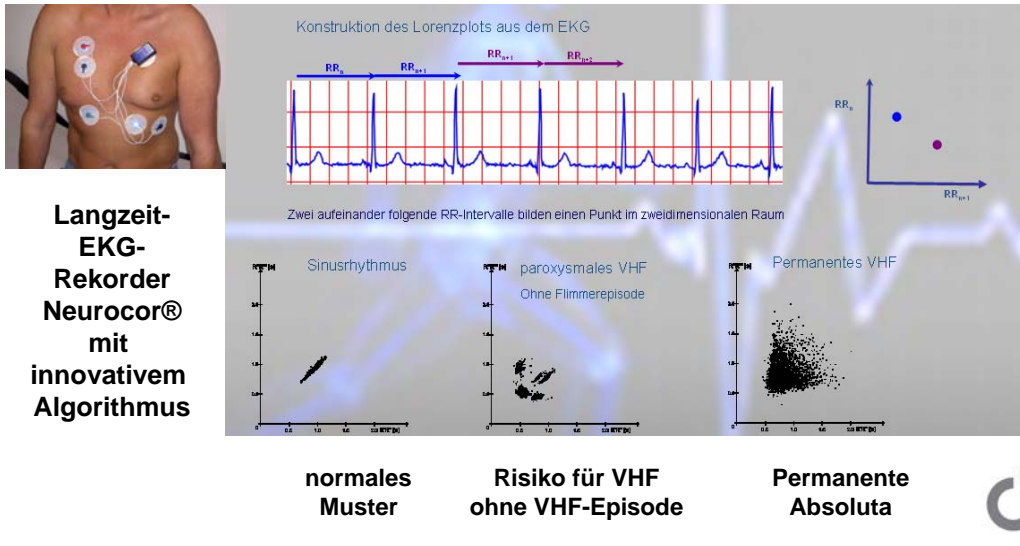
## Vorhofflimmern ja oder nein?

---

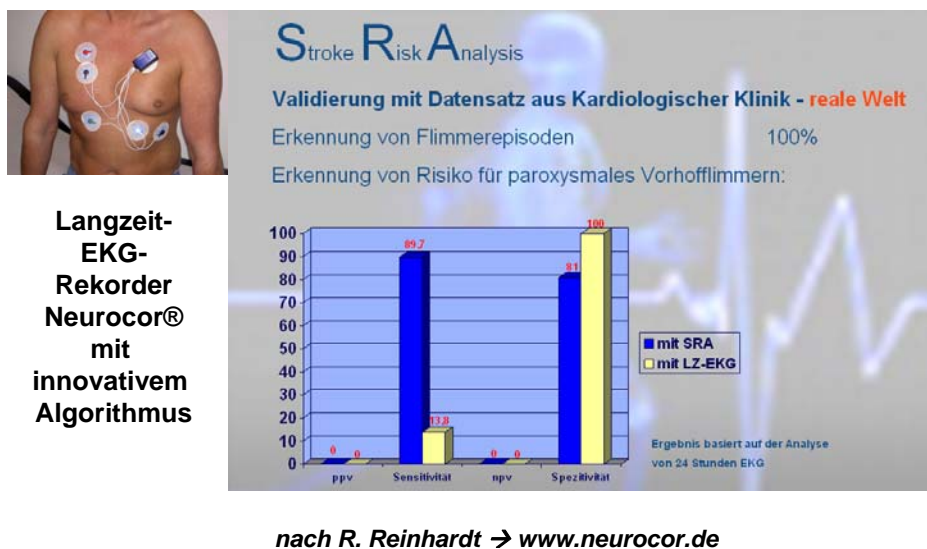
...noch einmal  
7 Tage speichern?



## Quantitative Erfassung der atrialen ektopischen Aktivität → Stroke Risk Analysis



## Quantitative Erfassung der atrialen ektopischen Aktivität → Stroke Risk Analysis



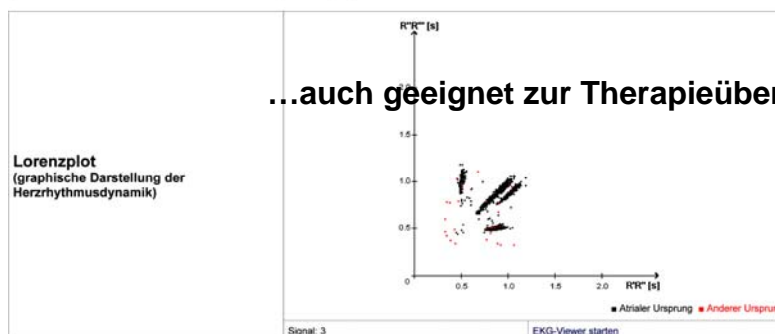
## VHF-Suchdiagnostik: Kasuistik CW

**CW, 63 J.:** kardiovaskulär gesund, keine cv-Med.  
**Anamnese:** Herzklopfen als walk through-Symptomatik  
**Ruhe-EKG:** SR  
**Bel.-EKG:** unauffällig bis 275 Watt  
**Echo:** Normalbefund  
**Carotis-D.:** unauffällig  
**ENDO PAT:** keine endotheliale Dysfunktion  
**SRA:** signifikante Anzeichen für Vorhofflimmern



## VHF-Suchdiagnostik: Kasuistik CW

SRA - Analyseergebnis	<input type="checkbox"/>	Sinusrhythmus
	<input type="checkbox"/>	Andere Herzrhythmusstörungen
	<input type="checkbox"/>	Atriale Herzrhythmusstörungen Überprüfung auf paroxysmales Vorhofflimmern erforderlich.
	<input checked="" type="checkbox"/>	Signifikante Anzeichen für paroxysmales Vorhofflimmern
	<input type="checkbox"/>	Signifikante Anzeichen für akutes Vorhofflimmern



## Vorhofflimmern ja oder nein?

---

...ist damit die  
Verdachtsdiagnose  
gesichert?



## VHF-Suchdiagnostik: externer event-Rekorder

---



## VHF-Suchdiagnostik: externer event Rekorder

---

Patienten-Nam <sup>e</sup> :	██████████, Claus	Geburtsdatum:	10.09.1949
Patienten-Nu <sup>m</sup> mer:	532114	Geschlecht:	männlich
Größe:		Gewicht:	
Aufzeichn.-Start:	24.01.2013 21:37:09	Schrittmacher:	

CardioCall: EKG-Aufzeichnung mit Bemerkungen Seite 7



Herzklopfen beim Lesen



## Vorhofflimmern ja oder nein?

---

...und wenn der  
Event-Rekorder  
nichts gezeigt  
hätte?



## VHF-Suchdiagnostik: EKG übers Spezial-handy

---



## VHF-Suchdiagnostik: HeartScan EKG-Gerät

---

Abklärung vermutlich kardial bedingter Beschwerden

### EKG-Selbstmonitoring erleichtert Diagnose und Therapie

Herzrhythmusstörungen nehmen zu. Die frühzeitige Erkennung und Behandlung von Rhythmusstörungen ist jedoch oft schwierig – vor allem wenn sie zunächst nur intermittierend auftreten und das Standard-EKG, manchmal auch das Langzeit-EKG keine pathologischen Befunde für glaubwürdige Beschwerden zeigen. Mit einem neuen handlichen kabellosen EKG-Monitor kann der Patient bei Beschwerden selbst sein EKG aufzeichnen. Bei intermittierenden (paroxysmalen) Rhythmusstörungen kann dieses Vorgehen die Diagnose sichern.

**D**ie 38-jährige Patientin klagt über gelegentlich auftretendes Herzschnellen und Kurzatmigkeit – doch weder im Ruhe- noch im Langzeit-EKG in der Praxis sind Auffälligkeiten zu erkennen. Sie ist aber trotzdem sehr besorgt, drängt auf weitere Abklärung.

Dies ist einer von vielen möglichen Fällen, in denen sich der Einsatz des kabellosen portablen EKG-Monitors Omron HCG-801-E HeartScan® lohnt, meint Prof. Heinrich Holzgrevé, Arzt,

Wissenschaftler und Hochschullehrer im Fachgebiet Innere Medizin, der seit einigen Jahren in einer kardiologischen Praxis in München tätig ist.

Das Ein-Kanal-Hand-EKG-Gerät hat etwa die Größe eines Handys, besitzt einen kleinen Monitor und eine SD-Speicherkarte. Nach einer kurzen Einweisung nimmt die Patientin mit den unklaren kardialen Beschwerden das Gerät mit und trägt es für 2 bis 3 Wochen stets bei sich. Verspürt sie wieder die typischen Symptome, schaltet sie das EKG-Gerät

ein, legt ihren rechten Zeigefinger auf die beiden Elektroden an der rechten Seite des Gerätes und setzt es mit der Geräte-Unterseite, an der sich die Brustelektrode befindet, direkt unter dem Brustansatz auf. 28 Sekunden lang zeichnet das Gerät dann ein EKG auf. Um eventuelle asymptotische Veränderungen zu erfassen,



Kaum größer als ein Handy: das HeartScan-EKG-Gerät

Können die Patienten zusätzlich regelmäßig kontrollierte Diagnostik durchführen. Wir hatten



## VHF-Suchdiagnostik: HeartScan EKG-Gerät



E, RM: 70 J. Lebt teils Dschungel von Malaysia, teils in Ffm.



## VHF-Suchdiagnostik: 12 Kanal-Anfalls-EKG

erhältlich  
seit 2013



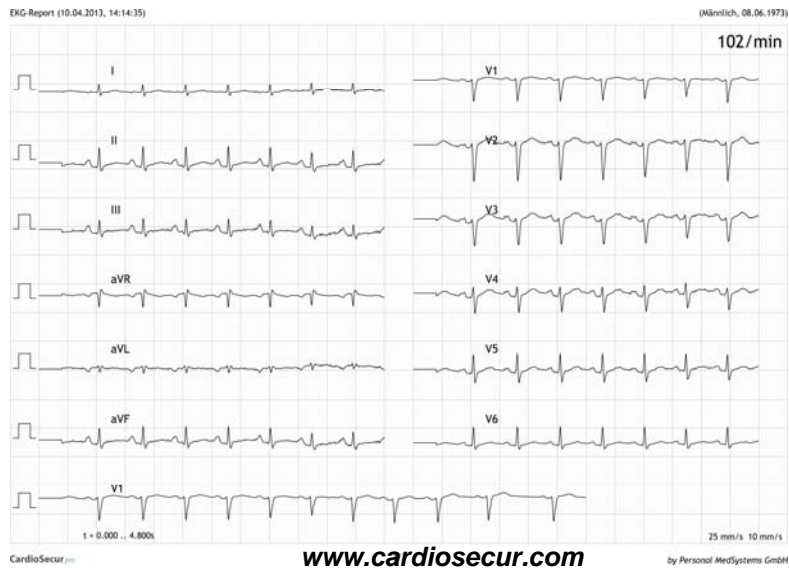
- für iPhone und iPad
- über 4 Elektroden (EASI)
- 12-Kanal-EKG (plus V7 bis V9)

[www.cardiosecur.com](http://www.cardiosecur.com)





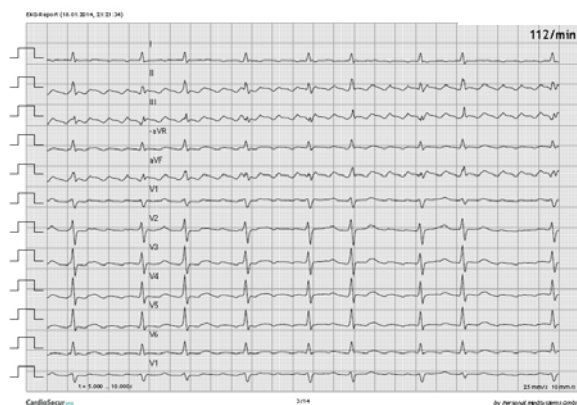
## VHF-Suchdiagnostik: 12 Kanal-Anfalls-EKG



## VHF-Suchdiagnostik: Gelegenheits-EKG

**S., Dieter**  
**55 J.**  
**keine Vorerkrankungen**  
**asymptomatisch**  
**keine Medikation**

**Gelegenheits-EKG**  
**am 18.01.2014**  
**im Rahmen der**  
**RHS-Studie:**





## VHF-Suchdiagnostik: interner event-Rekorder



## Auslesen eines Schrittmachers (WK, 71 J.)

Schrittmacher-Kontrolle vom 17.12.2012

Implantiertes Aggregat: Symphony DR - 2550 DDDR, Seriennummer 709WG304

implantiert am 22.06.2007 bei AVB I-III

Implantierte Sonden:

RA: St. Jude Medical 1788TC mit der Seriennummer 00BAM49985, implantiert am 22.06.2007

RV: St. Jude Medical IsoFlex S 1636T mit der Seriennummer 00UX048460, implantiert am 22.06.2007

Eigenrhythmus: Vorhofflimmern, Eigenfrequenz <30 /min.

Reizschwelle: RV 0,5 V bei 0,4 ms,

Gemessene Amplitude: RA 0,4 mV RV 0 mV

Batteriestatus: bol Batterieimpedanz 0,84 Ohm .Magnetfrequenz 96 /min.

Sondenimpedanz: RA 359 Ohm, RV 521 Ohm,

Stimulationsanteile: RA 6 %, RV 100 %,

Programmierter Stimulationsmodus DDI mit einer Frequenz von 60-120 /min.

AV-Delay: Minimal ms. Maximal 190 ms.

Programmierte Amplitude: RA 2 V bei 0,35 ms, RV 2V bei 0,35 ms,

Programmierte Empfindlichkeit: RA 0,4 mV, RV 2,5 mV,

Nächste Nachsorge: - Ambulant

Bemerkungen

Regelrechte Herzschrittmacherfunktion- Überwiegend Vhfl mit RV Stimulation. Trotz max Empfindlichkeit zT atr Undersensing -somit im DDI Modus belassen. Kontrolle in 6 Monaten- Indikation zur OAK Therapie prüfen.



## Telemonitoring über ICDs (oder Auslesen)

---

Automatische EKG-Übertragung aus dem Speicher des eingebauten Defis bei bedrohlichen Ereignissen

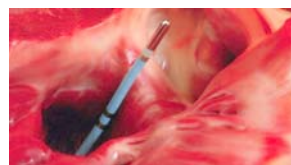
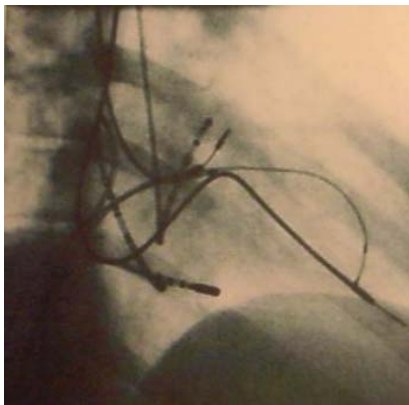
*Biotronic*



## EPU

---

Elektrophysiologische  
Untersuchung



## Klinische PPP-Klassifizierung von VHF



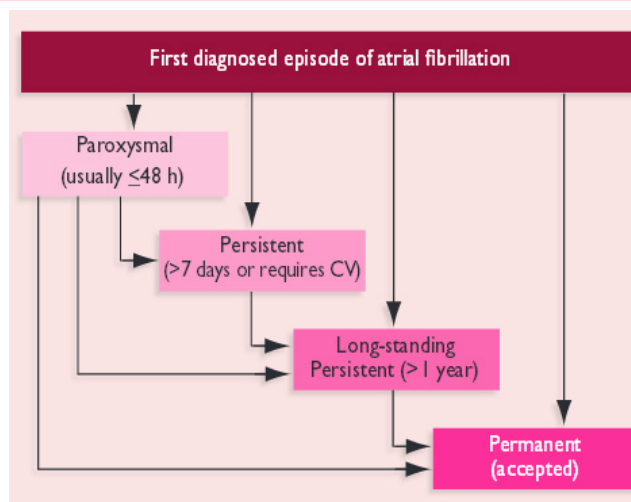
Vorhofflimmern wird nach klinischen Kriterien in unterschiedliche Formen unterteilt, die den zeitlichen Arrhythmieverlauf widerspiegeln sollen. © med4life / iStock.com

### Vorhofflimmern: Klassifizierung nach klinischen Kriterien ist oft ungenau

Cardio News 8/2014



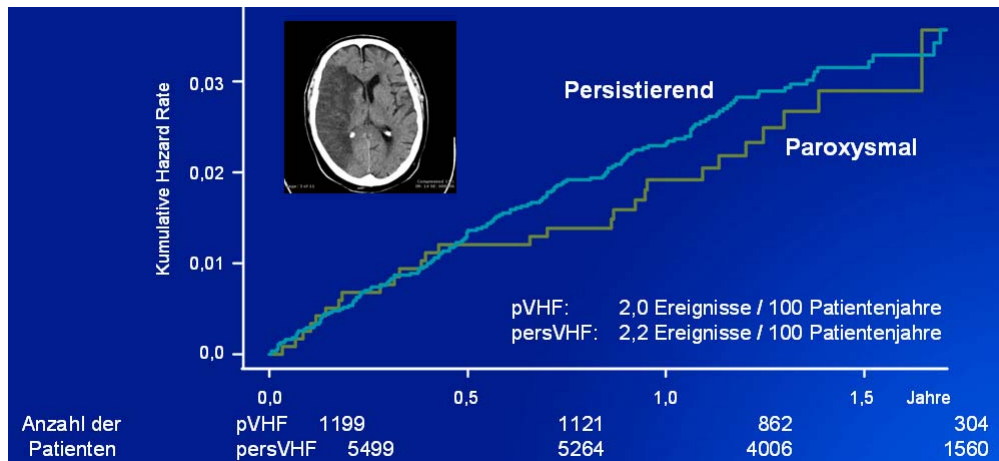
## Klinische PPP-Klassifizierung von VHF



Camm et al Eur Heart J 2010; 31: 2369 - 2429



## Vergleichbares Schlaganfall- und SE-Risiko



mod. n. Hohnloser et al. JACC 2007; 50: 2156 - 61



## Vorhofflimmern – Zwischenfazit Diagnostik

- Bei Risikokandidaten dran denken + danach suchen!
- Anamnese !!! (on/off, Ursachen?)
- Ruhe-EKG, Anfalls-EKG, Bel.-EKG, Langzeit-EKG
- RR-Selbstmessung, Pulsuhr
- SRA
- Event-Rekorder (extern / intern)
- Herz-handy
- HeartScan EKG-Gerät, 12-Kanal-Tele-EKG
- Auslesen von Schrittmachern, Telemetrie bei ICD
- EPU



# Gliederung

- ✓ Epidemiologische Vorbemerkungen
- ✓ Diagnostik
- Risikostratifikation
  - Erfahrungen mit Marcumar
  - Daten zu den 3 DOACs
  - Auflösung der drei Kasuistiken
  - 7 take home messages



# Die Vorhofflimmer – „Bibeln“



European Society of Cardiology  
ESC

EHRA PRACTICAL GUIDE

## European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation

Hein Heidbuchel<sup>1</sup>\*, Peter Verhamme<sup>2</sup>, Marco Alings<sup>3</sup>, Matthias Antz<sup>4</sup>, Werner Haeckl<sup>5</sup>, Jonas Oldgren<sup>6</sup>, Peter Sinagra<sup>7</sup>, A. John Camm<sup>8</sup>, and Paulus Kirchhof<sup>9</sup>\*

<sup>1</sup>Department of Cardiology, Ghent University Hospital, Ghent University, Ghent, Belgium; <sup>2</sup>Department of Cardiology, Ghent University Hospital, Ghent University, Ghent, Belgium; <sup>3</sup>Department of Cardiology, Ghent University Hospital, Ghent University, Ghent, Belgium; <sup>4</sup>Department of Cardiology, Ghent University Hospital, Ghent University, Ghent, Belgium; <sup>5</sup>Department of Cardiology, Ghent University Hospital, Ghent University, Ghent, Belgium; <sup>6</sup>Department of Cardiology, Ghent University Hospital, Ghent University, Ghent, Belgium; <sup>7</sup>Department of Cardiology, Ghent University Hospital, Ghent University, Ghent, Belgium; <sup>8</sup>Department of Cardiology, Ghent University Hospital, Ghent University, Ghent, Belgium; <sup>9</sup>Department of Cardiology, Ghent University Hospital, Ghent University, Ghent, Belgium

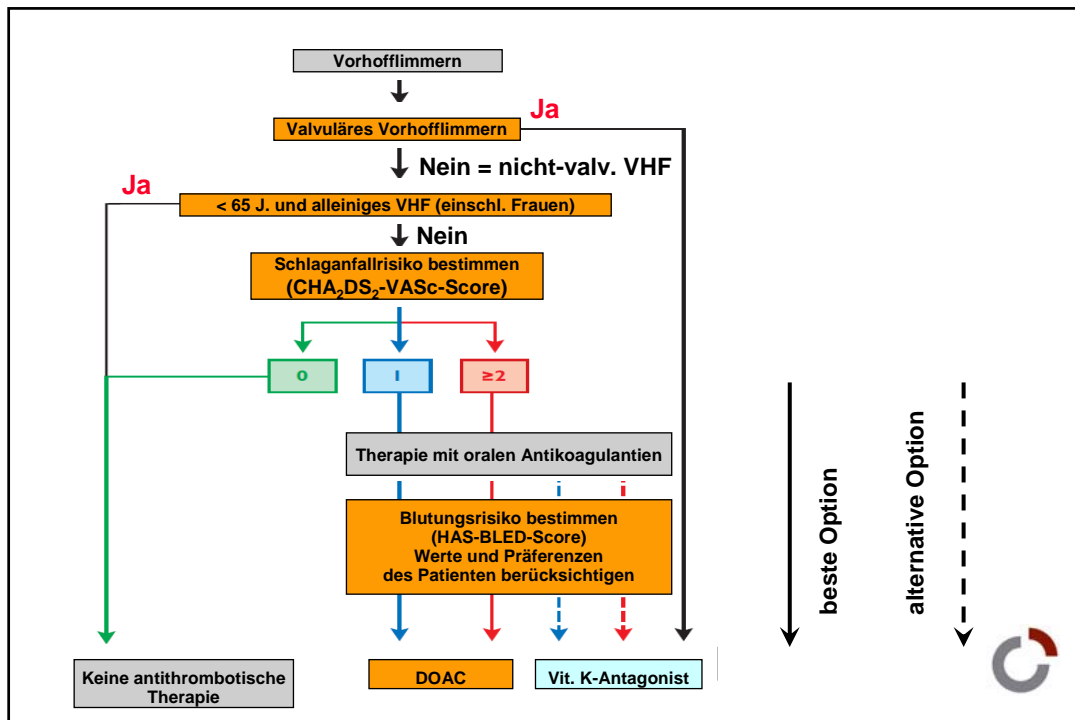
New oral anticoagulants (NOACs) are an alternative for vitamin K antagonists (VKAs) to prevent stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF). In this practical guide, patients will have guidance how to use these drugs effectively and safely in clinical practice. Many practical questions on how to regularly use these drugs in specific clinical situations remain. The European Heart Rhythm Association set out to formulate a practical step-by-step guide on the use of the different NOACs. Following principles 16 topics were selected, discussed, and formulated as practical questions as possible based on available evidence. The 16 topics are: (1) Practical start-up and follow-up scheme for patients on NOACs; (2) How to measure the international normalized ratio (INR) using INR-increases and (3) INR-increases; (4) INR-increases; (5) INR-increases; (6) INR-increases; (7) INR-increases; (8) INR-increases; (9) INR-increases; (10) INR-increases; (11) INR-increases; (12) INR-increases; (13) INR-increases; (14) INR-increases; (15) INR-increases; (16) INR-increases. The 16 topics are: (1) Practical start-up and follow-up scheme for patients on NOACs; (2) How to measure the international normalized ratio (INR) using INR-increases and (3) INR-increases; (4) INR-increases; (5) INR-increases; (6) INR-increases; (7) INR-increases; (8) INR-increases; (9) INR-increases; (10) INR-increases; (11) INR-increases; (12) INR-increases; (13) INR-increases; (14) INR-increases; (15) INR-increases; (16) INR-increases.

**Keywords:** Atrial fibrillation • Anticoagulation • Stroke • Bleeding • Pharmacology

**Introduction**  
New oral anticoagulants (NOACs) have emerged as an alternative for vitamin K antagonists (VKAs) for thromboembolic prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF). This will have an impact on many practical considerations in the daily management of these patients. Although very pressing in many respects, (predictable) effects without need for monitoring, fewer food and drug interactions, shorter plasma half-life, and an improved safety profile (10), the practical use of NOACs will require new approaches in many daily aspects. Whereas the 2010 ESC Guidelines (and the 2012 update) already discuss the indications for anticoagulation in general (eg, based on the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score) and of NOACs in particular, they give less on how to

use them. The 16 topics are: (1) Practical start-up and follow-up scheme for patients on NOACs; (2) How to measure the international normalized ratio (INR) using INR-increases and (3) INR-increases; (4) INR-increases; (5) INR-increases; (6) INR-increases; (7) INR-increases; (8) INR-increases; (9) INR-increases; (10) INR-increases; (11) INR-increases; (12) INR-increases; (13) INR-increases; (14) INR-increases; (15) INR-increases; (16) INR-increases.

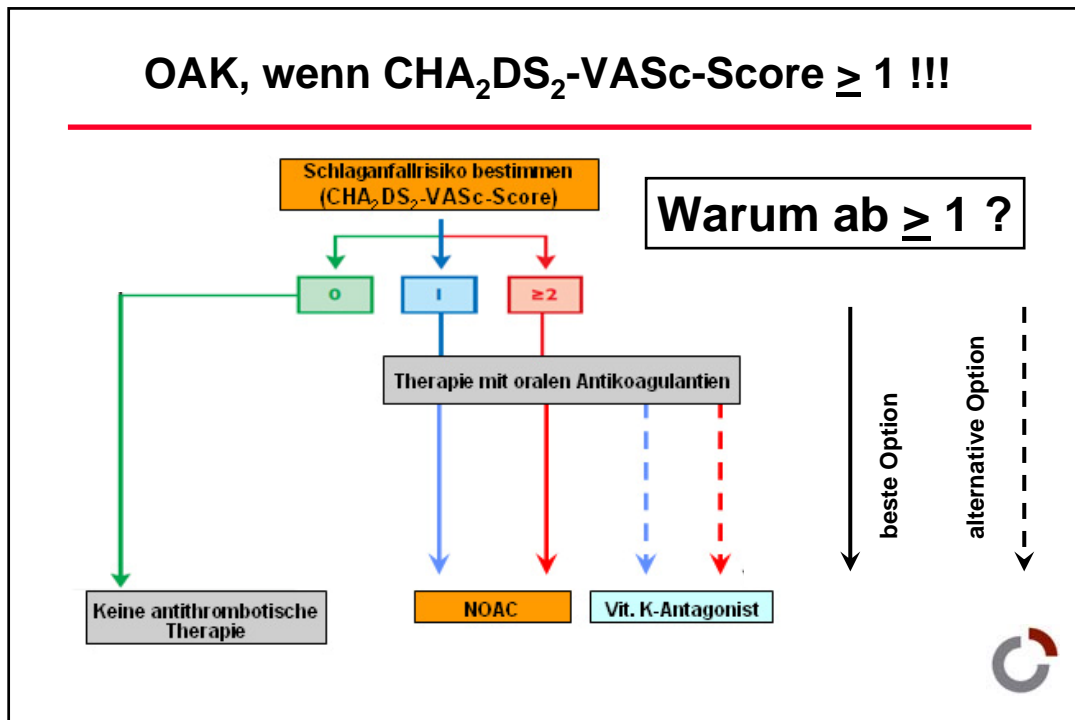




### CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score

	Erläuterung	Bei Vorliegen von...	...ergibt sich	konkret:
C	Congestive heart failure	Strukturelle Herzerkrankung, die Herzinsuffizienz verursacht	1 Punkt	
H	Hypertension	Arterielle Hypertonie (auch behandelt)	1 Punkt	
A2	Age	Alter über 75 Jahre	2 Punkte	
D	Diabetes	Diabetes mellitus	1 Punkt	
S2	Stroke	Durchgemachter Schlaganfall oder TIA	2 Punkte	
V	Vascular disease	z.B. durchgemachter Herzinfarkt, bestehende pAVK	1 Punkt	
A	Age	Alter 65 – 74	1 Punkt	
S	Sex	weibliches Geschlecht	1 Punkt	

## OAK, wenn CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score $\geq 1$ !!!



CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score	jährliche Thromboembolieinzidenz ohne OAK [%]	OAK
0	0,78	nein
1	2,01	erwägen IIa
2	3,71	empfohlen Ia
3	5,92	
4	9,27	
5	15,26	
6	19,74	
7	21,5	
8	22,38	
9	23,64	

## HAS-BLED-Score

	Erläuterung	Bei Vorliegen von...	...ergibt sich	konkret:
H	Hypertonie	systolisch über 160	1 Punkt	
A	Abnormal renal or liver function	Nieren: Dialyse, NTX, Kreatinin über 2,2. Leber: Zirrhose, Bili > 2-fach erhöht, GOT/GPT über 3-fach erhöht. Je 1 Punkt	1 oder 2 Punkte	
S	Stroke	Durchgemachter Schlaganfall oder TIA	1 Punkt	
B	Bleeding	Frühere Blutungen oder Anämie	1 Punkt	
L	Labile INRs	unsichere INR-Einstellung (weniger als 60% im Zielbereich)	1 Punkt	
E	Elderly	Alter über 65 J	1 Punkt	
D	Drugs or alcohol	Einnahme von antithrombo-zytären Substanzen oder NSARs, C2-Abusus	1 oder 2 Punkte	



## Vorhofflimmern – Zwischenfazit Risikostratifikation

- DOACs nur bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern
- OAK wenn CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score 1 oder mehr
- Berücksichtigung des Blutungsrisikos nach HAS-BLED-Score (cave > 3)
- neue LL präferieren DOACs vor Marcumar





## Gliederung

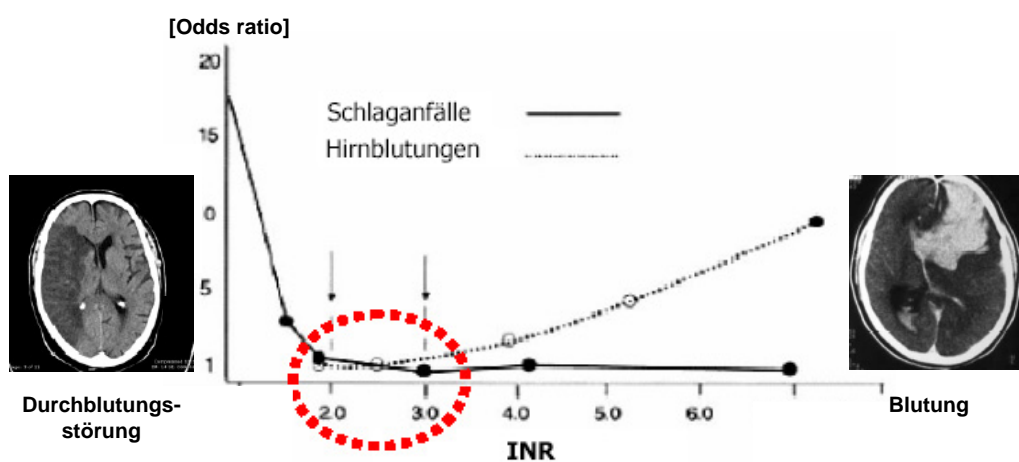
---

- ✓ Epidemiologische Vorbemerkungen
- ✓ Diagnostik
- ✓ Risikostratifikation
- Erfahrungen mit Marcumar
  - Daten zu den 3 DOACs
  - Auflösung der drei Kasuistiken
  - 7 take home messages



## Marcumarisierung bei Vorhofflimmern

---



adaptiert nach Hylek et al, *Ann Int Med* 1994; 120 (11): 897 - 902



## Problem 1: TTR der OAK mit Marcumar

---

### Original Articles

Risk-Adjusted Percent Time in Therapeutic Range as a Quality Indicator for Outpatient Oral Anticoagulation

Results of the Veterans Affairs Study To Improve Anticoagulation (VARIA)

Adam J. Rose, MD, MSc, Elaine M. Hylek, MD, MPH, Al Ozonoff, PhD, Arlene S. Ash, PhD, Joel I. Reisman, AB and Dan R. Berlowitz, MD, MPH

**N = 124 551      INR 2,0 bis 3,0 in 58 %**

*Circulation 2011; 4: 22 - 29*



## Optimierung der TTR unter Marcumar

---

- INR-Schulung
- INR-Selbstmessung
  - TTR 80%
  - $\bar{x}$  D: 48%



**Problem 2: Medikamenten-Wechselwirkungen (> 400)**

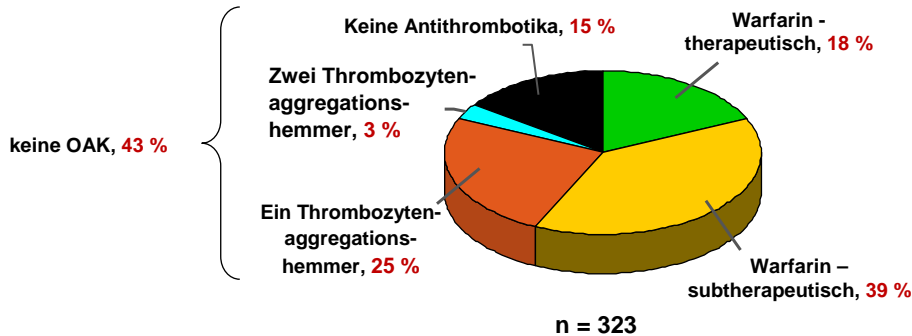
**Problem 3: INR nahrungsabhängig**

**Problem 4: bridging perioperativ**



## Problem 5: VHF-Patienten mit Indikation zur OAK

### Aufnahme mit akutem ischämischem Schlaganfall: (Ontario 2003 bis 2007)



adaptiert nach Gladstone et al. Stroke 2009; 40:235-40



## Problem 5: VHF-Patienten mit Indikation zur OAK

### Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern

**Das GARFIELD-Register sammelt Daten zur Versorgungssituation bei VHF.** Dabei zeigt sich bei vielen Patienten mit Indikation für NOAK immer noch eine medikamentöse Fehlversorgung.

Das GARFIELD-Register liefert globale Daten zur Versorgungssituation von Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (VHF) im klinischen Alltag und zu den Ereignisraten im Follow-up. Laut aktuellen Registerdaten ist weiterhin von einer Fehlversorgung von VHF-Patienten bei der Antikoagulation auszugehen.

Für das 2009 gestartete GARFIELD-Register sollen in 34 Ländern insgesamt 55.000 neu diagnostizierte VHF-Patienten mit mindestens einem Risikofaktor für Schlaganfälle in fünf sequenziellen Kohorten rekrutiert und über mindestens zwei Jahre nachbeobachtet werden. Damit ist GARFIELD das umfangreichste Register in diesem Kollektiv, informiert Prof. Sylvia Haas, München.

Mittlerweile ist bereits die Rekrutierung für die dritte Kohorte abgeschlossen; das Register umfasst jetzt fast 32.000 Patienten. Im Vergleich zur ersten Kohorte, in der zur oralen Antikoagulation (OAK) größtenteils Vitamin-K-Antagonisten (VKA) eingesetzt wurden, hat der Einsatz neuer oraler Antikoagulanzen (NOAK) wie Rivaroxaban (Xarelto®) in den Kohorten 2 und 3 kontinuierlich zugenommen; der Gesamtanteil antikoagulierter Patienten blieb allerdings weitgehend stabil. Laut einer länderspezifischen Analyse liegt Deutschland bei der NOAK-Verordnung im Vergleich zu anderen Nationen weit vorne, was Haas auf die insgesamt gute Erfassungssituation zurückführt: Hierzulande erhalten VHF-Patienten der Kohorte 3 zu etwa



Das VHF-Management erfolgt zunehmend leitliniengerecht. © Bayer/SteveHub/istock.com

20% noch einen VKA, in mehr als 40% der Fälle bereits ein NOAK. „Damit werden die ESC-Leitlinien zum VHF-Management zunehmend umgesetzt“, so Haas.

#### Fehlversorgung von VHF-Patienten

Sie kritisierte jedoch, dass die Ergebnisse der ersten drei Kohorten auf eine deutliche Unterversorgung von VHF-Patienten hinweisen, da im Gesamtkollektiv nur etwa 60% oral antikoaguliert werden. Zahlreiche Patienten erhalten eine – bei VHF nicht indizierte – duale Platt-

chenhemmung (DPH), rund 10% werden gar nicht behandelt. Andererseits werden etliche Patienten mit einem CHA2DS2-VASc-Score von 0, bei dem eine OAK nicht angezeigt ist, gerinnungshemmend therapiert. Zwar steigt die OAK-Rate bis zu einem CHA2DS2-VASc-Score von 4 weiter an, stagniert dann aber bei noch höheren Score-Werten und damit trotz des hohen Schlaganfallrisikos.

Haas wertete es als erfreulich, dass das Blutungsrisiko bei der Indikationsstellung zur OAK mit berücksichtigt wird. Allerdings nimmt der OAK-Einsatz mit zunehmendem HAS-BLED-Score immer stärker zugunsten der DPH ab. „Hier herrscht weiter Aufklärungsbedarf. Acetylsalicylsäure ist bei einem Patienten mit Indikation zur OAK keine adäquate Versorgung“, betonte Haas.

Dr. Katharina Arnhelm

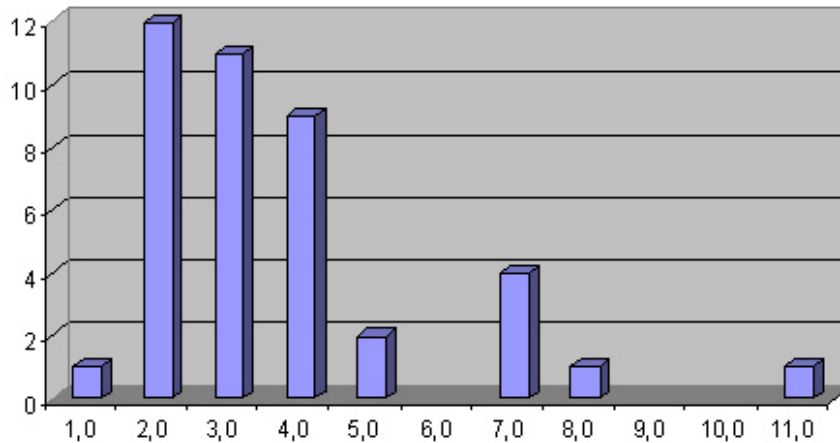
\*GARFIELD: Global Anticoagulant Registry in the FIELD  
Quelle: Forschungsjournal Rivaroxaban, 27.-28.11.2014 in Berlin, Veranstalter: Bayer HealthCare

Cardio News 4/2015



## Problem 6: INR in TR schließt Blutung nicht aus!

---



**N = 41**

*Berwaerts et al, Stroke 2000; 31: 2558 – 2562*  
*Granger et al. Circulation 2012; 125: 159 - 164*



## Problem 6: TR verhindert keine Blutung

---

**2/3 der cerebralen Blutungen unter Warfarin ereignen sich bei einem optimalen INR zwischen 2,0 und 3,0.**

**Offenbar wohnt den Vitamin K-Antagonisten eine Begünstigung cerebraler Blutungen inne.**



## Gründe für die zu seltene Anwendung von VKA (1)

- Kontraindikationen<sup>1,2</sup>
  - kürzlich aufgetretene oder akute Blutungen
  - kürzlich aufgetretener hämorrhagischer Schlaganfall
- Ärztliche Entscheidung<sup>1,2</sup>
  - Geringes Schlaganfallrisiko / hohes Blutungsrisiko
  - Unfähigkeit des Patienten, Dosierungs- oder Überwachungsempfehlungen einzuhalten
- Ablehnung durch den Patienten<sup>1,3</sup>
  - Belastung durch die Überwachung
  - Probleme durch Wechselwirkungen mit Nahrung und Medikamenten
  - Wahrgenommene Beeinträchtigung der Lebensqualität



1) Am J Med 2011;124:793-9 2) Eur Cardiol 2011;7:187-95 3) Eur J Intern Med 2007;18:202-8

## Gründe für die zu seltene Anwendung von VKA (2)

asymptomatisches, paroxysmales Vorhofflimmern !!!



NEJM 2012; 366: 120

bei 24% der VHF-Pat.  
ist ein Schlaganfall  
das Primärsymptom !!!

Screening → SRA !!!

Ausweitung der  
Indikation zur OAK



## ESC-Leitlinie 2012

---

Empfehlungen	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Um die rechtzeitige Entdeckung von VHF zu ermöglichen, wird bei Patienten $\geq 65$ Jahre ein VHF-Gelegenheits-Screening mittels Pulsmessung und nachfolgendem EKG empfohlen.	I	B

*Camm, A.J. et al., 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation; European Heart Journal; doi:10.1093/eurheartj/ehs253*



## RHS-Studie

---



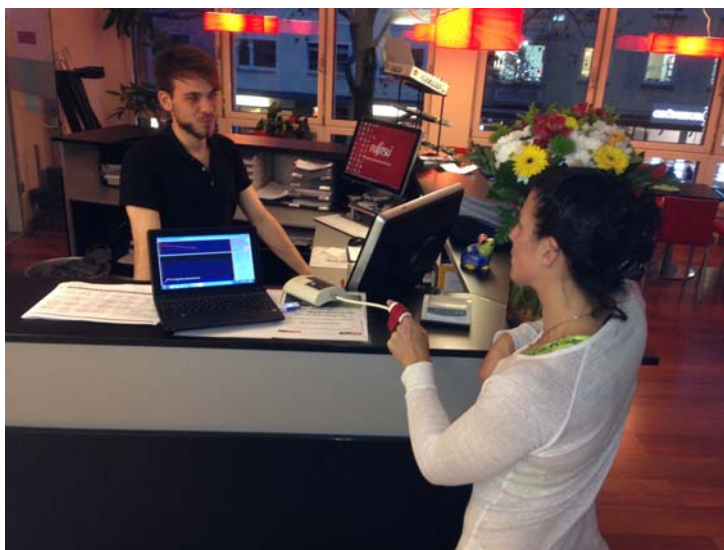
## SRA-Studie

---



## HDO-Studie

---





## Problem 6:

ORIGINALARBEIT

# Blutungskomplikationen und Leberschädigungen unter Phenprocoumon

Eine multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie in Abteilungen für Innere Medizin

Sven Schmiedl\*, Marietta Rottenkolber\*, Jacek Szymanski, Werner Siegmund, Marion Hippus, Katrin Farker, Bernd Drewelow, Joerg Hasford, Petra Thürmann

**Hintergrund:** Phenprocoumon wird – trotz Zulassung neuer oraler Antikoagulantien – eine wichtige therapeutische Option für viele Patienten bleiben. Um einen Überblick über bisher akzeptierte Risiken von Phenprocoumon zu erhalten, wurden unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) analysiert, die eine Krankenhausaufnahme bedingten.

*Dtsch Ärztebl vom 5. April 2013*



ORIGINALARBEIT

# Blutungskomplikationen und Leberschädigungen unter Phenprocoumon

**Ergebnisse:** Zwischen 01/2000 und 12/2008 wurden die Daten von insgesamt 6 887 Patienten mit UAW dokumentiert. 851 dieser Patienten (12,4 %) wurden aufgrund einer Phenprocoumon-assoziiierter UAW stationär aufgenommen, 723 dieser Patienten (85 %) erlitten vor allem gastrointestinale Blutungen (n = 482). 8 Patienten starben infolge Phenprocoumon-assoziiierter Blutungen. Bezogen auf Arzneimittelverbrauchsdaten entsprach dies 5 bis 7 Blutungen je 1 000 mit Phenprocoumon behandelten Patienten pro Jahr, die in internistischen Abteilungen versorgt wurden. Bei einem Drittel der Patienten mit Blutungen lagen Wechselwirkungen vor allem mit Thrombozytenaggregationshemmern und nichtsteroidalen Antirheumatika vor. In den Indikationsgebieten „Therapie von thromboembolischen Ereignissen“ beziehungsweise „Vorhofflimmern“ lag der INR-Wert bei 60–70 % der Patienten mit Blutungen oberhalb des therapeutischen Bereiches. Mit Phenprocoumon assoziierte Leberfunktionsstörungen traten bei 23 Patienten (2,7 %) auf.





ORIGINALARBEIT

## Blutungskomplikationen und Leberschädigungen unter Phenprocoumon

**Schlussfolgerung:** In dieser Studie waren etwa ein Achtel aller UAW-bedingten internistischen Krankenhausaufnahmen mit der Gabe von Phenprocoumon assoziiert. Eine vergleichende Risiko-Nutzen-Bewertung von Phenprocoumon und neuen oralen Antikoagulanzen unter Alltagsbedingungen ist erforderlich.

### Zitierweise

Schmiedl S, et al.: Bleeding complications and liver injuries during phenprocoumon treatment—a multicentre prospective observational study in internal medicine departments. Dtsch Arztebl Int 2013; 110(14): 244–52. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0244



## Vorhofflimmern – Zwischenfazit Marcumar

- TTR  $\bar{x}$  in D: 48%
- TTR bei Selbstbestimmung: 80%
- Marcumar: **cave Leber-NW**  
**cave > 400 Med.-WW**  
**INR nahrungsabhängig**  
**cave perioperatives bridging**  
**cave cerebrale Blutung**

Empfehlungen	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Um die rechtzeitige Entdeckung von VHF zu ermöglichen, wird bei Patienten $\geq 65$ Jahre ein VHF-Gelegenheits-Screening mittels Pulsmessung und nachfolgendem EKG empfohlen.	I	B



## Gliederung

---

- ✓ Epidemiologische Vorbemerkungen
- ✓ Diagnostik
- ✓ Risikostratifikation
- ✓ Erfahrungen mit Marcumar
- Daten zu den 3 DOACs
  - Auflösung der drei Kasuistiken
  - 7 take home messages



## Für nv-VHF in D zugelassene DOACs 4/2015

---

**Dabigatran ( Pradaxa<sup>®</sup> )**

**Rivaroxaban ( Xarelto<sup>®</sup> )**

**Apixaban ( Eliquis<sup>®</sup> )**

***Edoxaban (steht kurz vor der Zulassung in D)***



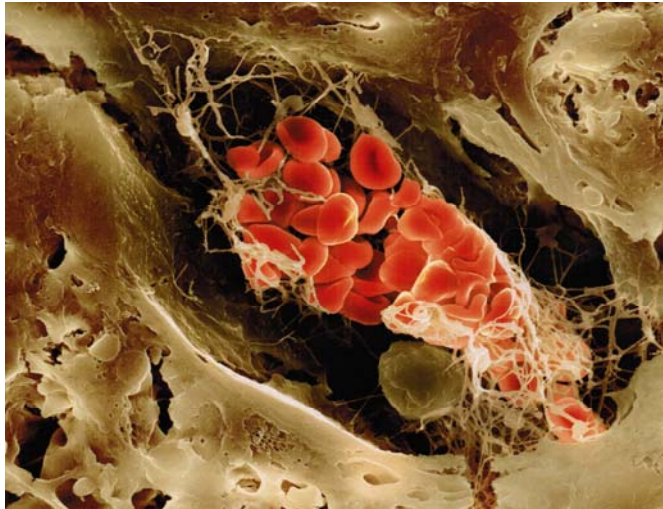
# Endlich mal kein Rattengift

Seit Jahrzehnten werden Blutverdünner gegen Hirninfarkt verschrieben. Nicht ohne Risiko. Jetzt kommen Alternativen.

VON VOLKER STOLLORZ

↑  
FASZ v.  
19.12.2010

Science  
Photo →  
Library



Elektronenmikroskopischer Scan eines Clots in einem kleinen Gefäß. Fibrinfäden auf Erys.



## DOACs bei Vorhofflimmern



Edoxaban  
Betrixaban  
YM150



/ 150 mg (2x)



/ 20 mg (1x)



/ 5 mg (2x)



## Pharmakologischer Vergleich der OAKs

	Phenproc. Marcumar®	Dabigatran Pradaxa®	Rivaroxa. Xarelto®	Apixaban Eliquis®
Hemmung	Vit. K	Thrombin	Fakt. Xa	Fakt. Xa
orale Biov.	99%	7%	80%	50%
T (max)	-	2h	2,5 – 4h	3 – 4h
T ½	144h	14 – 17h	9 – 13h	8 – 15h
Met./Eli	P450	80% renal	66-33% r.	27% renal
Antidot	Vit.K, PPSB	/	/	/
Monitoring	INR	/...	/...	/...



## Wird es einen DOAC-Gerinnungstest geben ?

ORIGINAL ARTICLE

### Point-of-Care Coagulation Testing for Assessment of the Pharmacodynamic Anticoagulant Effect of Direct Oral Anticoagulant

Helen Mani, PhD,\* Natalie Herth,\* Alexander Kasper, MD,\* Thomas Wendt, MD,†  
Gundolf Schuettfort, MD,\* Yvonne Weil, MD,\* Waltraud Pfeilschifter, MD,‡ Birgit Linnemann, MD,\*  
Eva Herrmann, PhD,§ and Edelgard Lindhoff-Last, MD\*

**Background:** This investigation was carried out with already available point-of-care testing (POCT) systems for coagulation parameters to evaluate the qualitative or semiquantitative determination of the time- and concentration-dependent anticoagulant effects of the direct oral anticoagulants rivaroxaban and dabigatran.

**Methods:** The whole blood prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT), and activated clotting time (ACT) were determined using the GEM PCL Plus coagulation system. Whole blood PT was also measured on the CoaguCheck XS

activated clotting time were observed to different extents for both direct anticoagulants.

**Conclusions:** POCT for aPTT values was sensitive to increase concentrations of dabigatran, whereas the POCT for PT assessed with test systems such as the GEM PCL Plus may be helpful to measure the pharmacodynamic anticoagulant effects of rivaroxaban in emergency clinical situations.

**Key Words:** rivaroxaban, dabigatran, point-of-care testing, therapeutic drug monitoring

*Ther Drug Mon 2014; Feb 26*



## Wird es ein DOAC-Antidot geben ?

---

bald...



## Zulassungsstudien der DOACs

---



AVERROES

RE-LY



ROCKET-AF



ARISTOTLE



/ 150 mg (2x)



/ 20 mg (1x)



/ 5 mg (2x)



## AVERROES

**Design:** randomisiert, doppelblind, double-dummy-Überlegenheitsstudie

**N:** 2808 (Apixaban) vs. 2791 (ASS)  
Pat. mit nv-VHF, ungeeignet für VKA

**Alter:** im Mittel 70 Jahre

**CHADS<sub>2</sub>:** 2,0

**Therapie:** 2 x 5mg vs. 81 – 324 mg

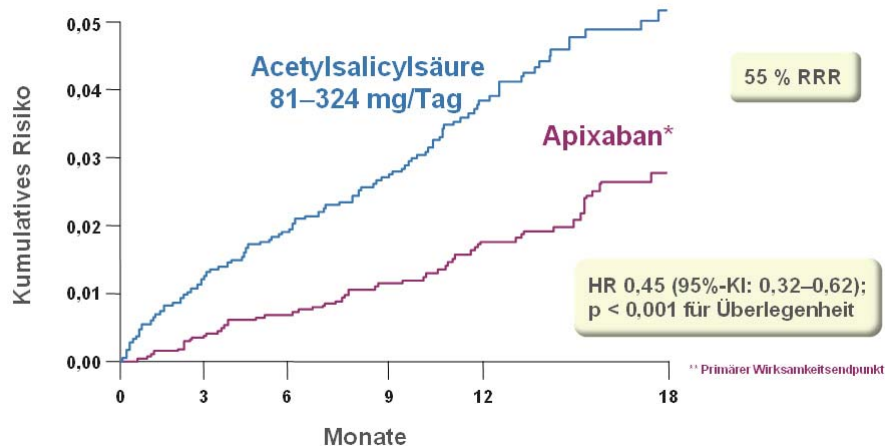
**Dauer:** 1,1 Jahre

**Ziel:** Schlaganfall, SE, schwere Blutungen

Connolly S.J. et al. *New England J Med* 2011; 364: 806-17



## AVERROES: Schlaganfall oder SE

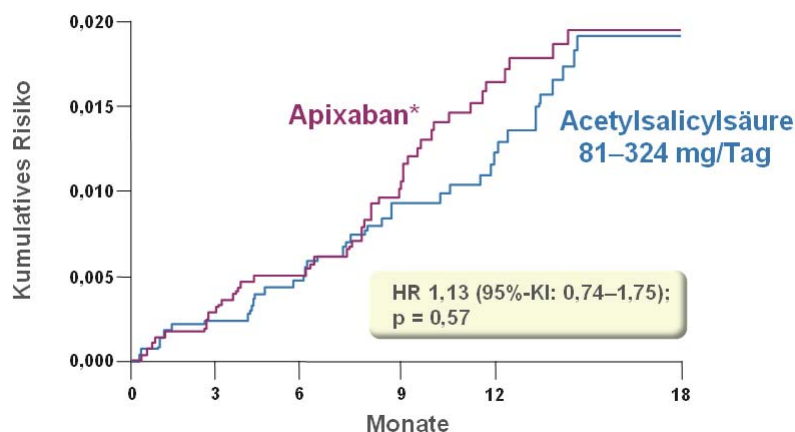


Connolly S.J. et al. *New England J Med* 2011; 364: 806-17



## AVERROES: schwere Blutungen

---



Connolly S.J. et al. *New England J Med* 2011; 364: 806-17



## AVERROES – Schlußfolgerung der Autoren

---

**Apixaban (und vermutlich auch die anderen DOACs, Anm. Wendt) reduziert bei Patienten mit nv-VHF, die für eine Behandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten ungeeignet sind, das Schlaganfallrisiko im Vergleich zu ASS signifikant, ohne zu einem Anstieg des Risikos für schwere oder intrakranielle Blutungen zu führen.**

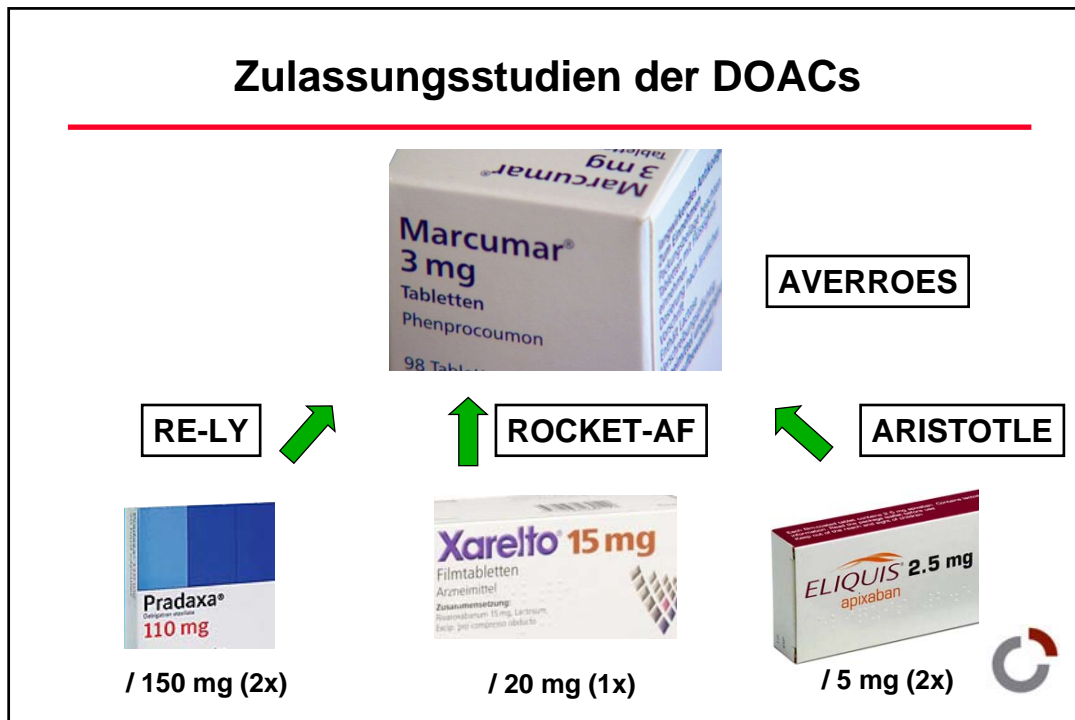
Connolly S.J. et al. *New England J Med* 2011; 364: 806-17





## Zulassungsstudien der DOACs

---



## RE-LY

---

- Design:** randomisiert, 110 vs. 150mg Dabigatran blind, vs. Warfarin offen, multinational (TTR 64%)
- N:** 6076 (150mg) vs. 6015 (110mg) vs. 6022 (W) mit nicht-valvulärem VHF
- Alter:** im Mittel 71 Jahre
- CHADS<sub>2</sub>:** 2,1
- Therapie:** 2 x 150mg / 2 x 110mg vs. W. (INR 2,0 – 3,0)
- Dauer:** 2 Jahre
- Ziel:** nicht unterlegen

Connolly S.J. et al. *New England J Med* 2009; 361: 1139-51



## RE-LY: Wirksamkeitsendpunkte

	Dabigatran 110 mg BID	Dabigatran 150 mg BID	Warfarin	Dabigatran 110 mg BID vs. Warfarin		Dabigatran 150 mg vs. Warfarin	
	Jährl. Rate	Jährl. Rate	Jährl. Rate	RR 95% CI	P- Wert*	RR 95% CI	P- Wert*
Schlaganfall/ systemische Embolie	1.54%	1.11%	1.71%	0.90 0.74-1.10	0.30	0.65 0.52-0.81	<0.001
Schlaganfall	1.44%	1.01%	1.57%	0.92 0.74-1.13	0.41	0.64 0.51-0.81	<0.001
Todesfälle	3.75%	3.64%	4.13%	0.91 0.80-1.03	0.13	0.88 0.77-1.00	0.051
Myokard- infarkte	0.82%	0.81%	0.64%	1.29 0.96-1.75	0.09	1.27 0.94-1.71	0.12

Connolly S.J. et al. New England J Med 2009; 361: 1139-51



## RE-LY: Blutungen

Art der Blutung	Dabigatran 110 mg BID	Dabigatran 150 mg BID	Warfarin	Dabigatran 110 mg BID vs. Warfarin		Dabigatran 150 mg BID vs. Warfarin	
	Jährl. Rate	Jährl. Rate	Jährl. Rate	RR 95% CI	P- Wert*	RR 95% CI	P- Wert*
Gesamt	14.6%	16.4%	18.2%	0.78 0.74-0.83	<0.001	0.91 0.86-0.97	0.002
Schwer	2.7%	3.1%	3.4%	0.80 0.69-0.93	0.003	0.93 0.81-1.07	0.31
Lebens- bedrohlich	1.2%	1.5%	1.8%	0.68 0.55-0.83	<0.001	0.81 0.66-0.99	0.04
Schwer, gastroin- testinal	1.1%	1.5%	1.0%	1.10 0.86-1.41	0.43	1.50 1.19-1.89	<0.001

Connolly S.J. et al. New England J Med 2009; 361: 1139-51



## RE-LY: Schlußfolgerungen der Autoren

---

- Unter Dabigatran 110 mg BID ergab sich eine ähnliche Rate an Schlaganfällen und systemischen Embolien wie unter Warfarin bei einer signifikant reduzierten Rate an schweren Blutungen.
- Dabigatran 150 mg BID reduzierte im Vergleich zu Warfarin signifikant die Rate an Schlaganfällen und systemischen Embolien, zeigte aber gleichzeitig ein vergleichbares Risiko für schwere Blutungen.

Connolly S.J. et al. *New England J Med* 2009; 361: 1139-51



## RE-LY

---

Ärzte Zeitung, 13.11.2011

### Todesfälle und Pradaxa: "Bedauerliche Medienberichte"

"Todesfälle durch Pradaxa", "Tödliche Pillen" - so haben Medien jüngst den Gerinnungshemmer Dabigatran (Pradaxa®) unter Beschuss genommen. Was an den Meldungen dran ist, erklärt der Kardiologe Professor Michael Böhm im Interview.



## Streit um Pradaxa

### Boehringer einigt sich mit US-Klägern

Vergleich um Blutverdünner Pradaxa kostet den Konzern 470 Millionen Euro.

Siegfried Hofmann  
Frankfurt

Der Pharmakonzern Boehringer Ingelheim hat sich mit amerikanischen Klägern auf einen umfassenden Vergleich in den Verfahren um seinen Blutverdünner Pradaxa verständigt. Er wird in diesem Zuge rund 650 Millionen Dollar (umgerechnet 470 Millionen Euro) zahlen.

Der Pharmakonzern, nach Bayer der zweitgrößte deutsche Arzneimittelhersteller, hofft mit dem Deal,

das Mittel für gefährliche, zum Teil tödliche Blutungen verantwortlich.

Diese Nebenwirkungen sind indessen seit langem bekannt. Sie ergeben sich aus dem Wirkprinzip des Medikaments und wurden auch in den Zulassungsstudien klar dokumentiert. Pradaxa wie auch die anderen neuen Blutverdünner wurden trotzdem zugelassen, weil sie eine viel größere Zahl an Schlaganfällen verhindern, und dies besser oder mindestens ebenso gut wie die etablierten Wirkstoffe Warfarin und Phenprocoumon (Marcumar).

Handelsblatt  
vom 01.06.14



## Streit um Xarelto

### Amerikanische Anwälte schießen sich auf Bayer ein

Der Pharmakonzern ist mit ersten Klagen wegen seiner Arznei Xarelto konfrontiert. Wegen eines ähnlichen Produkts zahlte Boehringer Ingelheim gerade erst eine enorme Summe.

Von Klaus Max Smolka

FRANKFURT, 13. Juni  
Amerika ist für Pharmakonzerne eigentlich eine Zuzahlung. Eine ganze Dutzend der Branche lebt davon, den Konzernen einen Strich aus den Nebenwirkungen ihrer Medikamente zu ziehen. Spezialisierte Anwaltskanzleien werben auf Reklameschildern oder im Internet Mandanten an: „Haben Sie Krankheit XY und nehmen Medikament YY? Vielleicht können Sie in Frage für eine Klage.“ Immer wieder zahlen Unternehmen enorme Summen, um dem Rechtsstreit abzuweichen. Hätte Amerika nicht die Schlüsselbedeutung als größter Arzneimittelmarkt der Welt, Pharmakonzernunternehmen müssten zweimal überlegen, dort Geschäfte zu betreiben.

Das erfährt gerade Deutschlands zweitgrößter Arzneimittelhersteller Boehringer Ingelheim mit dem Schlagfallmittel Pradaxa. Er zahlt in einem Vergleich 650 Millionen Dollar. Ähnliches könnte dem liegenden Branchenrivalen Bayer bevorstehen, denn der stellt ein vergleichbares Präparat, hier mit Namen Xarelto. Nach Be-



Produktion des Schlagfallmittels Xarelto in Wuppertal. Die Tabletten bringen Bayer rapide wachsende Umsätze ein - aber nun auch Klagen in Amerika.

FAZ vom  
14.06.14



## Worum geht es inhaltlich ?

---

### **Bleeding Risk with Dabigatran in the Frail Elderly**

**Design: 7000 Patienten mit Dabigatran wegen nicht-valvulärem Vorhofflimmern**

**Methode: Audit von Blutungsepisoden**

**Ergebnis: 78 Blutungsepisoden**

*Harper et al: NEJM 2012; 366: 864 - 865*



## Bleeding Risk with Dabigatran in the Frail Elderly

---

### **4 Hauptrisikofaktoren für Blutungen:**

- **Verschreibungsfehler**
- **Nierenfunktionseinschränkung**
- **Hohes Patientenalter, niedriges Gewicht (2/3 der Betroffenen waren über 80 Jahre)**
- **Komplikationen durch Fehlen eines Antidots**

*Harper et al: NEJM 2012; 366: 864 - 865*



## Nierenfunktion und Alter: CAVE !!!

---

- **Kompensierte Niereninsuffizienz trotz normalem Serum-Kreatinin**

### Kreatinin-Clearance n. Cockcroft-Gault

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

**Normalwert: Männer 120 ± 20, Frauen 95 ± 20 ml/min**



## Nierenfunktion und DOACs

---

**Pradaxa:** CrCl 50 bis 30 ml/min 2x150 → 2x110mg  
CrCl < 30ml/min → Kontraindikation

**Xarelto:** CrCl 49 bis 16 ml/min 1x20 → 1x15mg  
CrCl 29 bis 16 ml/min → mit Vorsicht anwenden  
CrCl < 15ml/min → nicht empfohlen

**Eliquis:** wenn zwei der drei folgenden Kriterien erfüllt sind: 2 x 5 → 2 x 2,5mg:

- Alter über 80
- Gewicht unter 60
- Krea > 1,5 oder CrCl < 60ml/min

CrCl < 15ml/min → nicht empfohlen

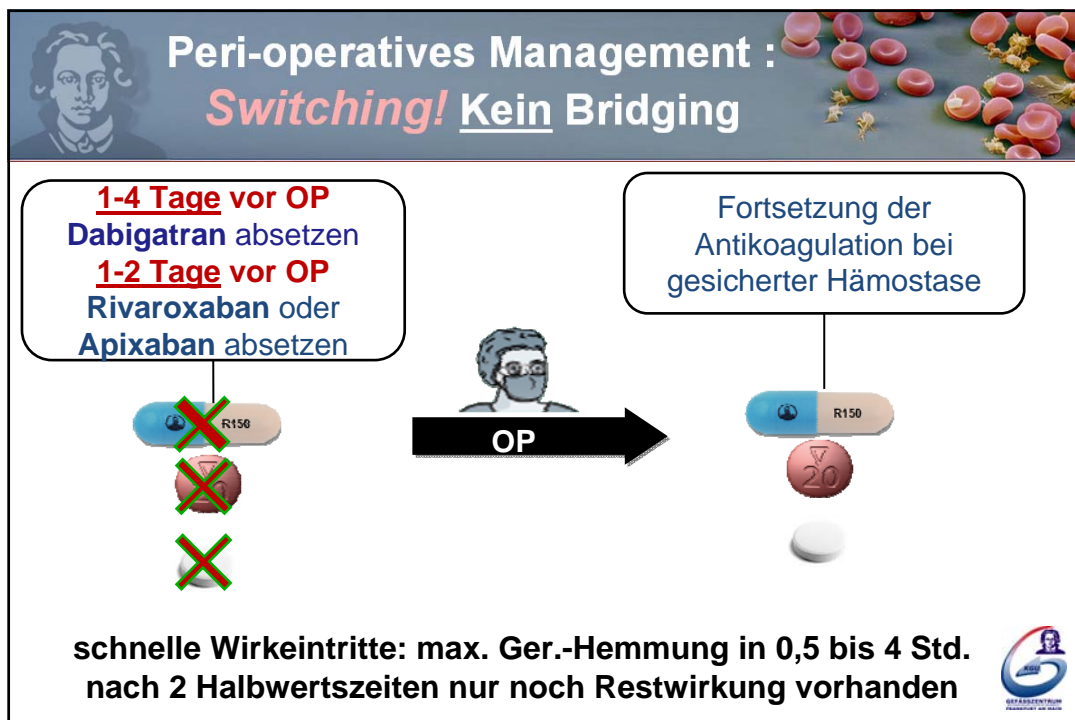


## Medikamentenwechselwirkungen und DOACs

**Pradaxa:** Ketokonazol & Co.  
Verapamil, Chinidin,  
Dronedarone, Amiodarone,  
Clarithromycin, Erythromycin

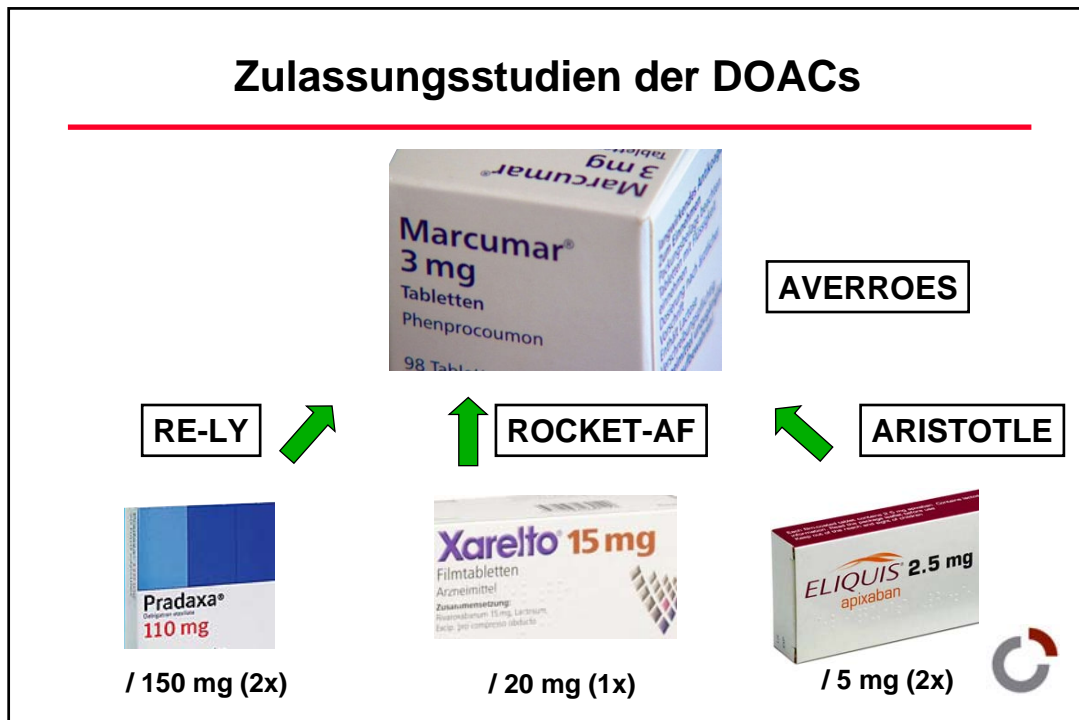
**Xarelto:** Ketokonazol & Co.  
Chinidin, Fluconazol, Cyclosporin  
Clarithromycin, Erythromycin

**Eliquis:** Ketokonazol & Co.  
Diltiazem



## Zulassungsstudien der DOACs

---



## ROCKET-AF

---

**Design:** randomisiert, doppelblind, double-dummy  
vs. Warfarin (TTR 55%)

**N:** 7131 (Rivaroxaban) vs. 7133 (Warfarin)  
mit nicht-valvulärem VHF

**Alter:** im Mittel 73 Jahre

**CHADS<sub>2</sub>:** 3,5

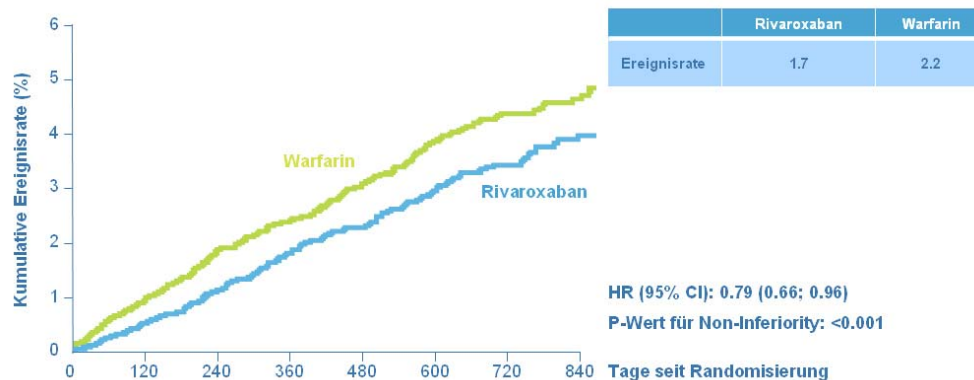
**Therapie:** 1 x 20mg (1 x 15mg) vs. W. (INR 2,0 – 3,0)

**Dauer:** 2 Jahre

**Ziel:** nicht unterlegen

*Patel MR et al. New England J Med 2011; 365: 883-91*

## ROCKET-AF: Schlaganfall oder SE



Patel MR et al. New England J Med 2011; 365: 883-91



## ROCKET-AF: Blutungen

	Rivaroxaban	Warfarin		
Art der Blutung	Ereignisrate in %	Ereignisrate in %	HR (95% CI)	P-Wert*
Schwer	3.60	3.45	1.04 (0.90; 1.20)	0.576
>2 g/dL Hgb-Abfall	2.77	2.26	1.22 (1.03; 1.44)	0.019
Transfusion (> 2 Units)	1.65	1.32	1.25 (1.01; 1.55)	0.044
Blutung Krit. Organ	0.82	1.18	0.69 (0.53; 0.91)	0.007
Tödlich	0.24	0.48	0.50 (0.31; 0.79)	0.003
Intrakraniell	0.49	0.74	0.67 (0.47; 0.94)	0.019

Patel MR et al. New England J Med 2011; 365: 883-91





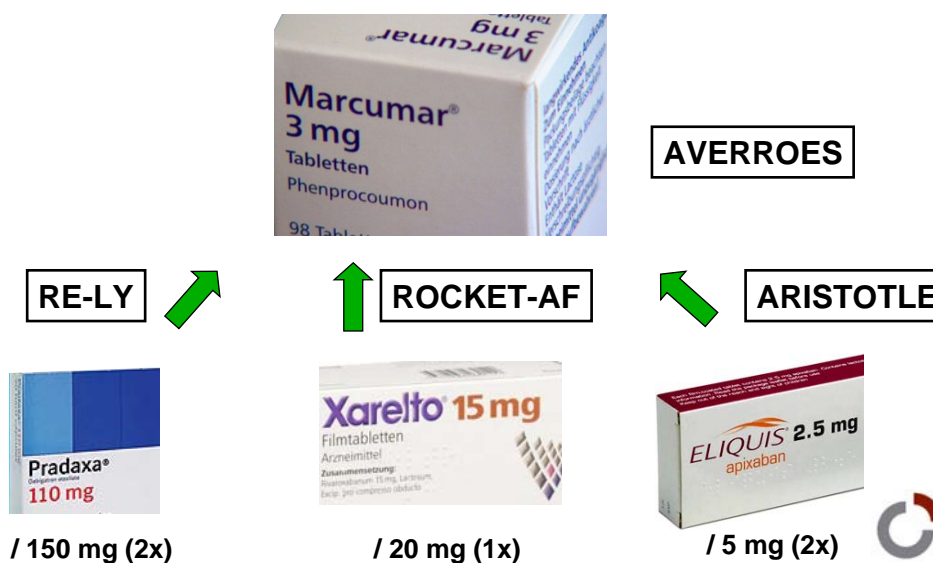
## ROCKET-AF: Schlußfolgerungen der Autoren

- Bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern im mittleren bis hohen Schlaganfallrisiko (CHADS 3,5) war Rivaroxaban in der Verhinderung von Schlaganfällen und systemischen Embolien Warfarin nicht unterlegen.
- Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Rate schwerer oder klinisch relevanter, nicht-schwerer Blutungen zwischen den beiden Studienarmen, obwohl die Rate intrakranieller und tödlicher Blutungen in der Rivaroxaban-Gruppe geringer war.

Patel MR et al. New England J Med 2011; 365: 883-91



## Zulassungsstudien der DOACs



## ARISTOTLE

---

**Design:** randomisiert, doppelblind, aktiv kontrolliert, multinational, double-dummy-design

**N:** 9120 Apixaban vs. 9081 Warfarin (TTR 66%) mit nicht-valvulärem VHF

**Alter:** Median 70 (63 – 76) Jahre

**CHADS<sub>2</sub>:** 2,1

**Therapie:** 2 x 5mg (oder 2 x 2,5mg) vs. W. (INR 2,0 – 3,0)

**Dauer:** 1,8 Jahre

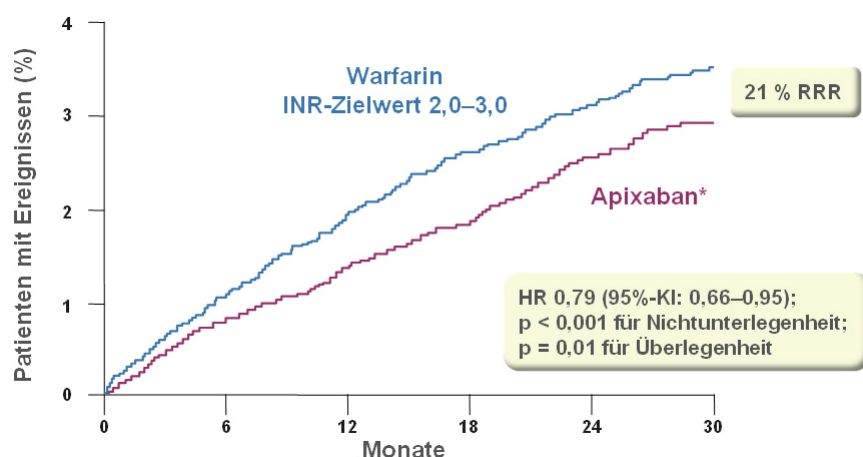
**Ziel:** nicht unterlegen

*Granger et al. N Engl J Med 2011; 365:981–92.*



## ARISTOTLE: Schlaganfall oder SE

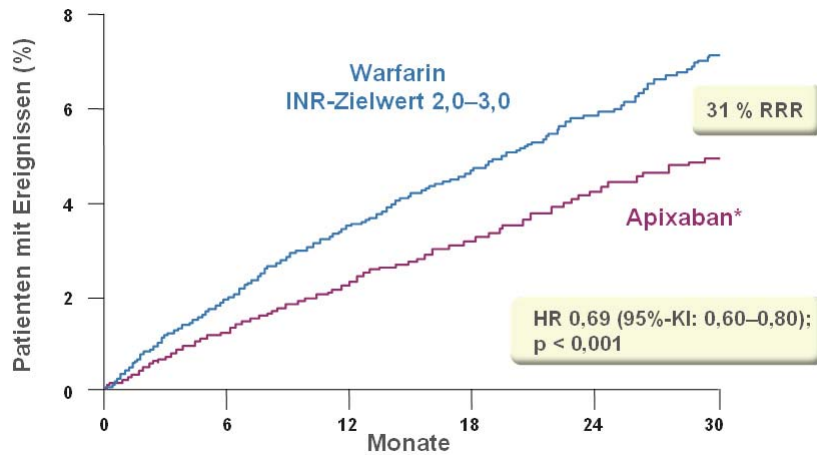
---



*Granger et al. N Engl J Med 2011; 365:981–92.*



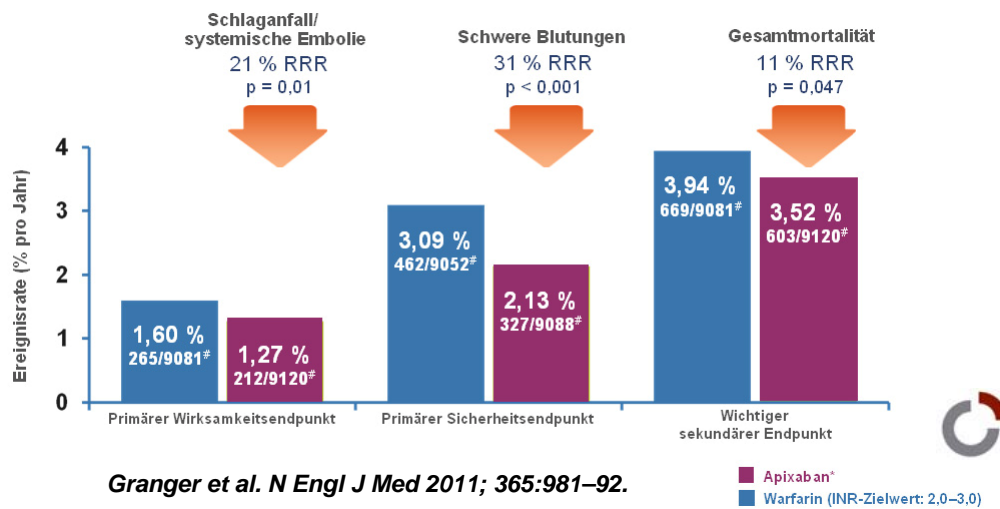
## ARISTOTLE: schwere Blutungen



Granger et al. N Engl J Med 2011; 365:981-92.



## Alle Ergebnisse: Apixaban war Warfarin bei den drei Endpunkten überlegen



Granger et al. N Engl J Med 2011; 365:981-92.

■ Apixaban\*  
■ Warfarin (INR-Zielwert: 2.0-3.0)



## ARISTOTLE: Fazit der Autoren

---

Bei 1000 Patienten, die 1,8 Jahre behandelt wurden, verhinderte Apixaban im Vergleich zu Warfarin:

- 2 ischämische Schlaganfälle
- 4 hämorrhagische Schlaganfälle
- 15 schwere Blutungen
- 8 Todesfälle

*Granger et al. N Engl J Med 2011; 365:981–92.*



## Empfehlungen der ESC-Leitlinien

---

Empfehlungen zur Prävention von Thromboembolien bei nicht valvulärem VHF – NOAK	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Wenn bei einem VHF-Patienten mit Empfehlung zur OAK-Therapie kein dosisangepasster VKA (INR 2–3) eingesetzt werden kann (wegen Schwierigkeiten, im therapeutischen Bereich zu bleiben, dem Auftreten von VKA-Nebenwirkungen oder dem Unvermögen zur Teilnahme an oder Durchführung einer INR-Überwachung), wird ein NOAK, entweder – ein direkter Thrombin-Inhibitor (Dabigatran) oder – ein oraler Faktor-Xa-Inhibitor (z. B. Rivaroxaban, Apixaban)* ... empfohlen.	I	B

*Camm, A: 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation.  
Eur Heart J doi:10.1093/eurheartj/ehs253*



## Umgang mit Blutungen (1)



### Erste Maßnahmen

- Verschieben der nächsten Einnahme
- Falls erforderlich, Therapie unterbrechen

### Weitere Maßnahmen

- Symptomatische Behandlung wie mechanische Kompression (z.B. bei Epistaxis)
- Chirurgische Intervention mit Verfahren zur Blutungskontrolle, Flüssigkeitsersatz und Kreislaufunterstützung
- Blutprodukte (Erythrozytenkonzentrat, gefrorenes Frischplasma, Thrombozytenkonzentrat) sollten in Betracht gezogen werden.



## Umgang mit Blutungen (2)



### Ungeeignete Maßnahmen

- Es ist nicht zu erwarten, dass Protaminsulfat und Vitamin K die antikoagulatorische Wirkung beeinflussen.
- Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Antifibrinolytika (Tranexamsäure, Aminokapronsäure) vor.
- Es gibt weder wissenschaftliche Gründe für einen Nutzen noch Erfahrung mit der Gabe systemischer Hämostatika (Desmopressin, Aprotinin).
- Wegen seiner hohen Plasmaproteinbindung ist nicht zu erwarten, dass Rivaroxaban dialysierbar ist.



## Umgang mit Blutungen (3)



### Cave: pflanzliche Begleitmedikation!

Tomatenwirkstoff

Knoblauchpillen, Gingko und Ginseng erhöhen das Blutungsrisiko bei chirurgischen Eingriffen und sollten daher spätestens 1 Woche vor geplanten Operationen abgesetzt werden !



## Welches DOAC für welchen Patienten ?

(memo: kein head - to - head - Vergleich !)

Patientenprofil	Auswahlkriterium	Empfehlung
Hohes Blutungsrisiko (HAS-BLED >3)	Substanz/Dosis mit dem geringsten Blutungsrisiko	Dabigatran 2 x 110 mg Apixaban 2 x 5 mg
Hohes Blutungsrisiko für oder anamnesticke bekannte GI-Blutung	Substanz mit dem geringsten GI-Blutungsrisiko	Apixaban 2 x 5 mg
Hohes Risiko für einen ischämischen Insult und niedriges Blutungsrisiko	Substanz bzw. Dosis, die einen ischämischen Schlaganfall am effektivsten verhindert	Dabigatran 2 x 150 mg
Zust. n. Schlaganfall (Sekundärprävention)	Substanz mit dem größten Potential einen 2. Apoplex zu verhindern	Rivaroxaban 1 x 20 mg Apixaban 2 x 5 mg
KHK, Zust. n. Myokardinfarkt oder hohes Risiko für ein ACS	Substanz, für die ein günstiger Effekt bei ACS nachgewiesen ist	Rivaroxaban 1 x 20 mg
Chronische Niereninsuffizienz (bis GFR 15ml/min.)	Substanz, die in geringem Maß renal ausgeschieden wird	Apixaban 2 x 2,5 mg Rivaroxaban 1 x 15 mg
Gastrointestinale Unverträglichk.	Substanz bzw. Dosis ohne dokumentierte GI-NW	Apixaban 2 x 5 mg Rivaroxaban 1 x 20 mg
Patientenkomfort	Substanz, die nur einmal täglich eingenommen werden muß	Rivaroxaban 1 x 20 mg

J. Camm, London, Cardiology update, Davos 2013



## ...auf alle Fälle ein Paß !!!

Dieser Patient steht unter **Antikoagulationsbehandlung** mit **Marcumar**<sup>®</sup>. Individueller Zielbereich INR/Quick\* %  
Benutztes Thromboplastin

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ Geb.-Datum: \_\_\_\_\_  
Straße: \_\_\_\_\_  
PLZ/Ort: \_\_\_\_\_  
Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

**BLUTUNGSGEFÄHRDETER PATIENT**  
**PRADAXA**  
PATIENTENAUSWEIS

**Wichtige Informationen für den Notfall**  
**Patientenausweis**  
Xarelto<sup>®</sup> 20 mg  
Xarelto<sup>®</sup> 15 mg  
Tragen Sie diesen Ausweis ständig bei sich!  
Zeigen Sie diesen Ausweis jedem Arzt oder Zahnarzt vor der Behandlung.

**PATIENTEN-AUSWEIS**  
30 mg und 2,5 mg, 2 x täglich  
**Eliquis**  
Apixaban

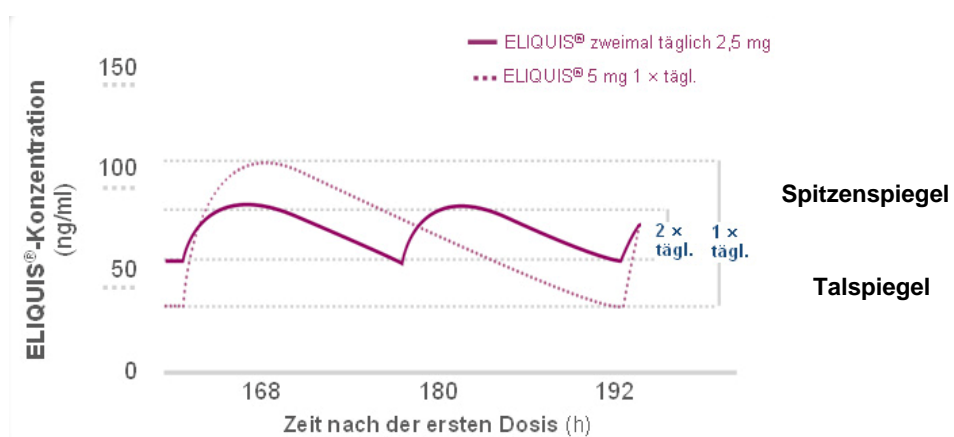
**ANTICOAGULATION CARD**  
**ANTIKOAGULANZIEN AUSWEIS**  
FÜR DIREKTE ORALE ANTIKOAGULANZIEN UND HEPARIN/FONDAPARINUX

**Notfallkontakt**  
Name: \_\_\_\_\_  
Str. Nr. 1: \_\_\_\_\_  
Str. Nr. 2: \_\_\_\_\_

**Indikation / Antikoagulation**  
 Praxelol  Eliquis  
 Xarelto  Brilique  
 AMH

**Thrombozytenfunktionshemmer**  
 ASS  
 Clopidogrel  
 Prasugrel  
 Ticagrelor  
 Dabigatran

## 1x oder 2x ?



APROPOS-Phase II-Studie (Leil TA et al. Clin Pharmacol Ther 2010; 88:375–382)

## Gliederung

---

- ✓ **Epidemiologische Vorbemerkungen**
- ✓ **Diagnostik**
- ✓ **Risikostratifikation**
- ✓ **Erfahrungen mit Marcumar**
- ✓ **Daten zu den 3 DOACs**
- **Auflösung der drei Kasuistiken**
  - **7 take home messages**



## Kasuistik 1: G., Ursula, 72 Jahre

---

- **Anamnese: herzgesund, unauffälliges cv-RF-Profil, keine Med. Immer wieder einmal on/off-Herzrasen um 120, das nach 15 min bis 5 Std. spontan sistiert.**
- **Neurologischer check: „weiße Pünktchen“ in der cMRT → ASS**
- **Kardiologisches prä-gyn-OP-Konsil: Empfehlung zur OAK wegen Verd. auf VHF und cMRT-Befund bei CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc-score von 2 (Alter, Geschlecht).**
- **Kommt mit der Frage nach dem weiteren Procedere.**





## Kasuistik 1: G., Ursula, 72 Jahre

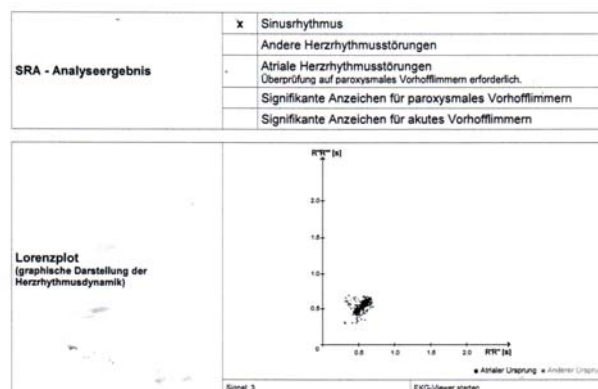
---

- Ruhe-EKG: SR
- Bel.-EKG: bis 100 Watt opB
- Langzeit-EKG: durchgehend SR, wenige sVES/VES
- Echo: Vorhof 2,9cm, AI I°, E=A, IVS 11mm
- Carotis-Doppler: IMD 0,7
- Labor: TSH normal
- Empfehlung: ???
- Procedere: ???



## Kasuistik 1: G., Ursula, 72 Jahre

---



**Empfehlung: Herzerasen-HF von 120 untypisch für VHF, bislang keine EKG-Dokumentation von VHF, SRA unauffällig → keine OAK**



## Kasuistik 2: F., Antje, 73 Jahre

---

- Anamnese: Herzgesund, abgesehen von leicht erhöhtem Cholesterin unauffälliges cv-RF-Profil.
- Vor 5 Monaten BET. Nach 1. Chemotherapiezyklus Panzytopenie → VHF, spontan konvertiert.
- Kardiologisches Konsil: Empfehlung zur OAK wegen VHF bei  $CHA_2DS_2$ -Vasc-score von 2 (Alter, Geschl.).
- Kommt mit der Frage nach dem weiteren Procedere.



## Kasuistik 2: F., Antje, 73 Jahre

---

- Ruhe-EKG: SR
- Bel.-EKG: noch zu schwach
- Langzeit-EKG: durchgehend SR, wenige sVES/VES
- Echo: MI I°, E=A, sonst opB
- Labor: TSH ok, Hb 9,7, Lipaseerhöhung
- Abd.-Sono: Pankreaszysten
- Empfehlung: ???
- Procedere: ???



## **Kasuistik 2: F., Antje, 73 Jahre**

---

Bei Ausschluß einer kardialen Ursache sowie einer Hyperthyreose kann das einmalige Vorhofflimmern als nicht-valvulär klassifiziert werden. Bei einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score von 2 Punkten (Alter über 65, aber noch unter 75, weibliches Geschlecht) bestünde prinzipiell eine Indikation zur oralen Antikoagulation. Da der Vorhof jedoch nicht vergrößert ist, die bislang einzige VHF-Episode im Zusammenhang mit der Chemotherapie und Anämie aufgetreten ist, spontan konvertierte und bei derzeitiger Anämie sowieso ein niedrigeres Thromboembolierisiko besteht, sehe ich derzeit keine zwingende Indikation zur oralen Dauerantikoagulation, zumal die gastroenterologische Problematik (Einblutungsgefahr in die Pankreaszysten?) noch nicht abgeklärt ist. Vielmehr habe ich die WV bei einer erneuten Episode von Herzjagen empfohlen.



## **Kasuistik 3: B., Gerda, 77 Jahre**

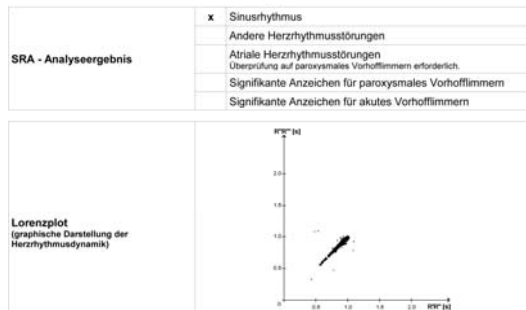
---

- **Anamnese: Gut eingestellte Hypertonie. Vor einem Jahr 1. Episode von unregelmäßigem Herzjagen mit on/off-Phänomen, spontan zurückgesprungen. 2. Episode idem.**
- **Ruhe- und Langzeit-EKG: durchgehend SR**
- **Echo: keine hypertensive Herzkrankheit**
- **Labor: TSH normal**
- **Kardiologe: Verordnung von Eliquis 2x5mg wegen dringendem VHF-Verdacht bei CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc-score von 4 (Hypertonie, Alter, Geschlecht).**



## Kasuistik 3: B., Gerda, 77 Jahre

---



**Beurteilung:** dringender Verdacht auf paroxysmales VHF, derzeit jedoch stabiler SR. OAK würde derzeit off label erfolgen, daher nihil.

**Empfehlung:** Anfalls-EKG, event-Rekorder



## Gliederung

---

- ✓ Epidemiologische Vorbemerkungen
- ✓ Diagnostik
- ✓ Risikostratifikation
- ✓ Erfahrungen mit Marcumar
- ✓ Daten zu den 3 DOACs
- ✓ Auflösung der drei Kasuistiken
- 7 take home messages



## 7 take home messages

---

- Sowohl bei Patienten mit on/off-Episoden als auch bei „VHF-Kandidaten“ gezielt nach VHF suchen.
- Indikation zur OAK ab  $CHA_2DS_2-VASc$ -Score  $\geq 1$  (Ausnahme Frauen unter 65).
- ASS bei nicht-valvulärem VHF ist out (AVERROES).
- Marcumar ok, wenn TTR  $\gg 60\%$  (einschl. bridging).
- DOACs gezielt und differentiell einsetzen → Paß !
- Bei DOACs regelm. Nierenfunktion kontrollieren.
- Bei KI zu einer OAK Vorhofohr interventionell (ggfls. operativ) verschließen oder ASS + Clopidogrel.



## Ärztelkreis Nidderau

Frankfurt, 22. April 2015

---

### Antikoagulation im Dialog - Praxisrelevantes aus Diagnostik und Therapie.

gesponsert von:  Bristol-Myers Squibb



  
GOETHE  
UNIVERSITÄT  
FRANKFURT AM MAIN

Kardiocentrum Frankfurt

