

Qualitätszirkel Mörfelden-Walldorf

Frankfurt, 24. Juni 2015

gesponsert von: 

Balance zwischen Schutz und Blutungsrisiko - Praxisrelevantes aus Diagnostik und Therapie zur Antikoagulation bei Vorhofflimmern (und venösen Thromboembolien).

www.prof-wendt.de



Kardiocentrum Frankfurt 

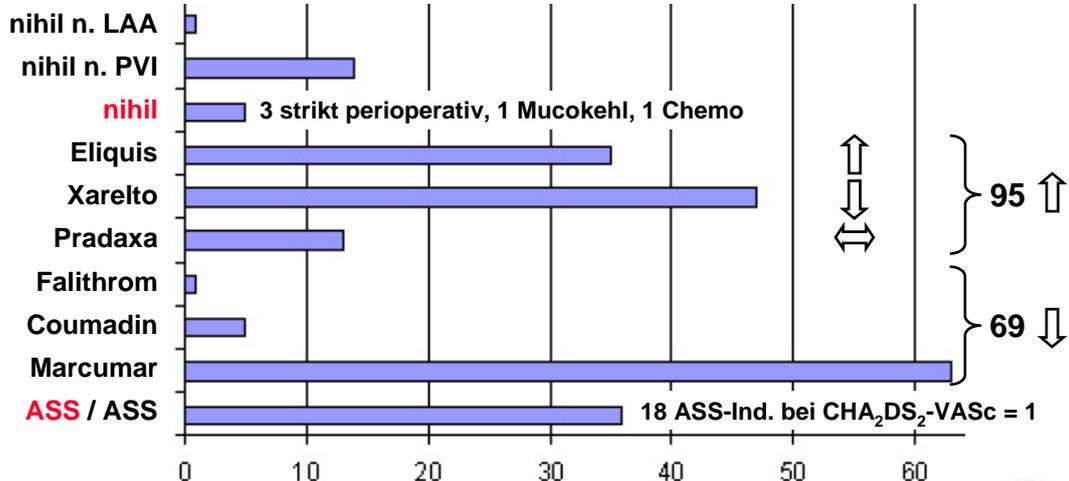
Offenlegung etwaiger Interessenkonflikte

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 = 220 Patienten mit nv-VHF (CHA₂DS₂-VASc ≥1)



Stand 23.06.2015

Gliederung

- Epidemiologische Vorbemerkungen
- Diagnostik (Auswahl / memos)
- Risikostratifikation
- Erfahrungen mit Marcumar
- Daten zu den 3 DOACs
- 7 take home messages → take away

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**

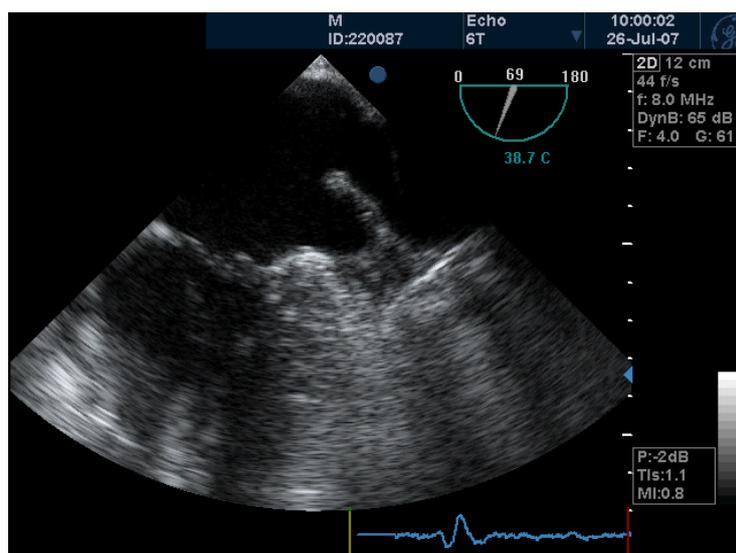


Vorhofflimmern: Bedeutung

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

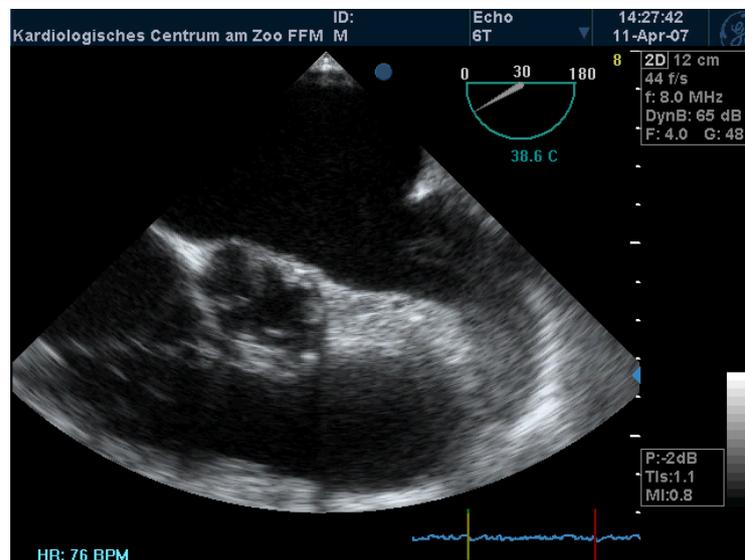
- Höhere Mortalität¹
- Längere Krankenhausaufenthaltsdauer¹
- Stärkere bleibende Defizite²
- Höheres Rezidivrisiko²
- Höhere Versorgungskosten²

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

Search

[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[†]; Marco Di Tullio, MD[†]

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

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



Kognition durch SCI beeinträchtigt

180 Pat. 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



Turbo für den geistigen Abbau

Vorhofflimmern wirkt anscheinend wie ein Tempomacher, der die Abnahme kognitiver Funktionen beschleunigt.



Funktioniert das Gehirn noch gut? Seniorin in einer Therapiestunde. © imago/Bild13

Patienten mit Vorhofflimmern erreichen die Schwelle zu kognitiven Defiziten oder Demenz früher als Personen ohne Vorhofflimmern, lautet das Ergebnis einer großen epidemiologischen Studie (Cardiovascular Health Study), die aktuell publiziert wurde (Neurology 2013, Online 5. Juni). Studienteilnehmer waren 5150 Personen im Alter über 65 Jahre (im Mittel: 73 Jahre), die zu Beginn weder Vorhofflimmern noch einen Schlaganfall in ihrer

Vorgeschichte hatten. Zur Erfassung ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit unterzogen sie sich jährlich einem modifizierten Mini-Mental-Status-Test (3MSE mit 100-Punkte-Skala).

Im Zeitraum von sieben Jahren entwickelte jeder zehnte Teilnehmer (10,7 Prozent) ein Vorhofflimmern. Bei davon betroffenen

Personen verlief der Abbau kognitiver Fähigkeiten, gemessen am Abfall des 3MSE-Punkte-Scores über die Zeit, rascher als bei Personen ohne diese Arrhythmie.

So ließ sich nach Berechnungen der Forscher beispielsweise bei Teilnehmern, die 80 Jahre alt waren, bis zum 85. Lebensjahr im Schnitt ein Abfall um 6,4 Score-Punkte vorhersagen. Bei Teilnehmern mit Vorhofflimmern betrug der Rückgang in der gleichen Lebensphase dagegen im Schnitt 10,3 Punkte – ein absoluter Unterschied um 3,9 Punkte.

Jene Teilnehmer mit Vorhofflimmern, die beim 3MSE-Score 78 Punkte und damit die Schwelle zur Demenz erreichten, waren zu diesem Zeitpunkt im Schnitt zwei Jahre jünger als entsprechende Teilnehmer ohne Arrhythmie (85 versus 87 Jahre).

ob ■

Cardio news 6/2013



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 (Auswahl / memos)**
 - **Risikostratifikation**
 - **Erfahrungen mit Marcumar**
 - **Daten zu den 3 DOACs**
 - **7 take home messages**



Diagnostik – warum?

SCI



Diagnostik – warum?

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

**Schlaganfall droht auch bei
stummem Vorhofflimmern**

Bereits kurze und asymptomatische Episoden von Vorhofflimmern können bei Patienten, die zuvor keinerlei klinische Anzeichen für eine solche Arrhythmie boten, das Schlaganfallrisiko deutlich erhöhen.

Bei rund einem Viertel aller Schlaganfälle bleibt die Ursache ungeklärt. Bislang ist bei diesen „kryptogenen“ Schlaganfällen viel über einen Zusammenhang mit einem persistierenden Foramen ovale diskutiert worden. Ergebnisse einer neuen Studie sprechen dafür, dass auch asymptomatisches Vorhofflimmern ein Risikofaktor für Schlaganfälle ist. Rein subklinisches Vorhofflimmern ist nicht leicht zu entdecken. Implantierte Schrittmacher können dabei helfen. © 2014, Medica.com



Diagnostik – warum?

Schlaganfall: Risikofaktor Vorhofflimmern

Jedes Jahr erleiden fast 270.000 Menschen in Deutschland einen thromboembolischen Schlaganfall. Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste Apoplexie-Ursache.

Mit einer frühzeitigen und konsequenten Antikoagulation wären zwei Drittel der Schlaganfälle bei VHF-Patienten vermeidbar, so Dr. Thomas Schramm, Kardiologe aus Köln, anlässlich einer Pressekonferenz in Hamburg.

Etwa ein Drittel aller Schlaganfälle entstehe infolge einer Einströmung von Thromben aus dem linken Vorhof des Herzens in eine Hirnarterie. Insbesondere bei Patienten mit Vorhofflimmern bestehe eine erhöhte Gefahr für einen thromboembolischen, meist massiven Apoplex.

Wie der Kardiologe betonte, sind VHF-assoziierte Schlaganfälle mit besonders schwerwiegenden Be-

hinderungen und einer 2-Jahres-Mortalitätsrate von ca. 50 Prozent assoziiert.

Orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern

Auf Basis aller Studien mit insgesamt mehr als 70.000 Patienten zu den neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) Dabigatran

(Thrombin-Inhibitor), Apixaban und Rivaroxaban (beides Faktor Xa-Hemmer), die vs.

Warfarin einen Überlebensvorteil durch signifikant niedrigeres Blutungsrisiko bei mindestens vergleichbarer Wirksamkeit dokumentieren ($p < 0,0003$), be-

vorzuzug Fachgesellschaften, wie die Europäischen Kardiologen (ESC), für die Behandlung von VHF-Patienten ab einem CHA₂DS₂-VASc-Score > 1 die NOAK, wie Schramm mit Hinweis auf die Leitlinien erklärte [1, 2].

Trotz überzeugender Notwendigkeit einer oralen Antikoagulation bei den meisten Patienten mit Vorhofflimmern, dokumentieren

die Daten von Registern wie dem AF-NET, dass nur ca. 70 Prozent der Patienten adäquat versorgt sind, mahnte Schramm.

Mit dem Ziel, möglichst viele Menschen über die präventiven Maßnahmen zur Vorbeugung eines Schlaganfalls zu informieren, und Patienten langfristig für eine lebensrettende Therapie zu motivieren, bietet die von Bayer HealthCare initiierte Aufklärungskampagne „Rote Karte dem Schlaganfall“ in Kooperation mit der Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe und der Deutschen Sporthochschule Köln regelmäßig neues Informationsmaterial für Betroffene und Angehörige an. Andrea Grüthling



Aufklärung und Prävention ist das Ziel der Kampagne „Rote Karte dem Schlaganfall“.

[1] Buff CT et al. Lancet online, 4. Dezember 2013
[2] Camm AJ et al. European Heart Journal 2012;33:2719-47

Quelle: Pressekonferenz am 4.3.2015 in Hamburg. Veranstalter: Bayer HealthCare

cardio news Mai 2015



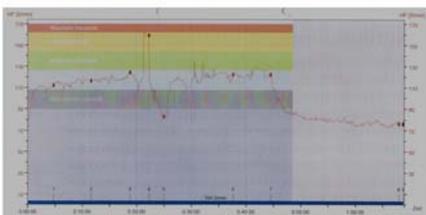
VHF-Diagnostik: Anamnese (Symptome)

- 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)

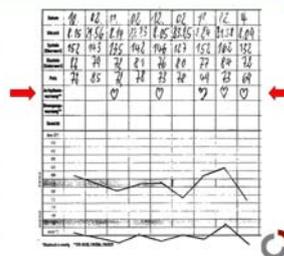
- psychische Erregung
- in Ruhe, im Schlaf (!)
- Magenüberblähung
- Durchfall, Fieber, Diuretika
- Wetterwechsel
- Alkohol → holiday heart syndrome
- langjährige Kortisontherapie
- 20% nach Herz-OP
- körperliche Anstrengung...

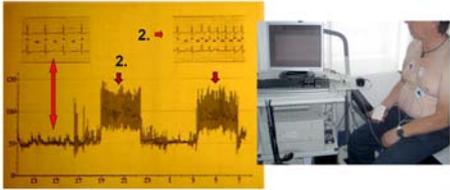
VHF-Diagnostik: Pulsuhr-Ausschrieb



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

VHF-Diagnostik: Arrhythmie beim Blutdruckmessen



<p>VHF-Diagnostik: Ruhe-EKG</p>  <p>V1 V2 V3</p>	<p>VHF-Diagnostik: Bel.-EKG</p> 
<p>VHF-Diagnostik: 24-h-Langzeit-EKG</p> 	<p>VHF-Diagnostik: 7-Tages-Langzeit-EKG</p> 

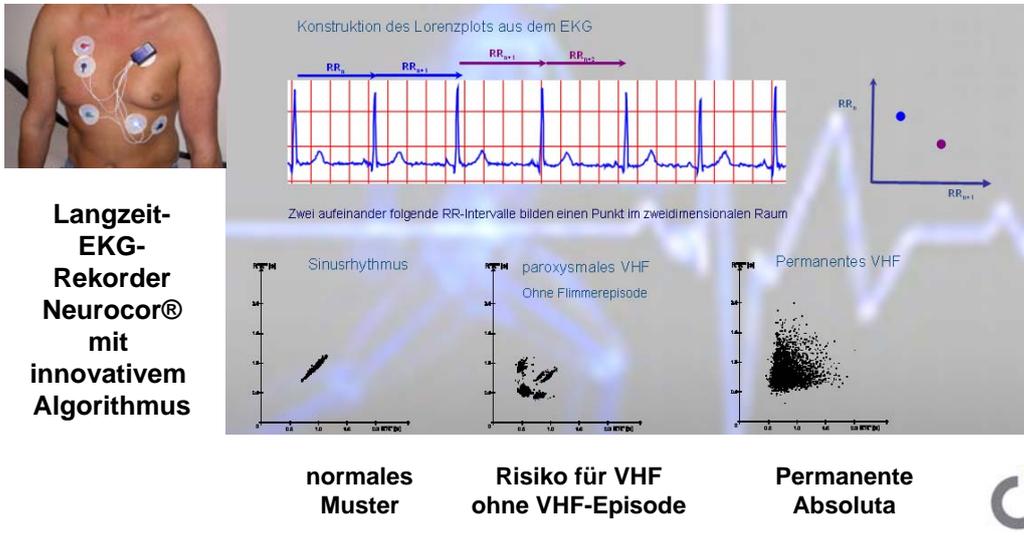
...und wenn auch das 7-Tage-EKG kein VHF zeigte?

**...noch einmal
7 Tage speichern?**

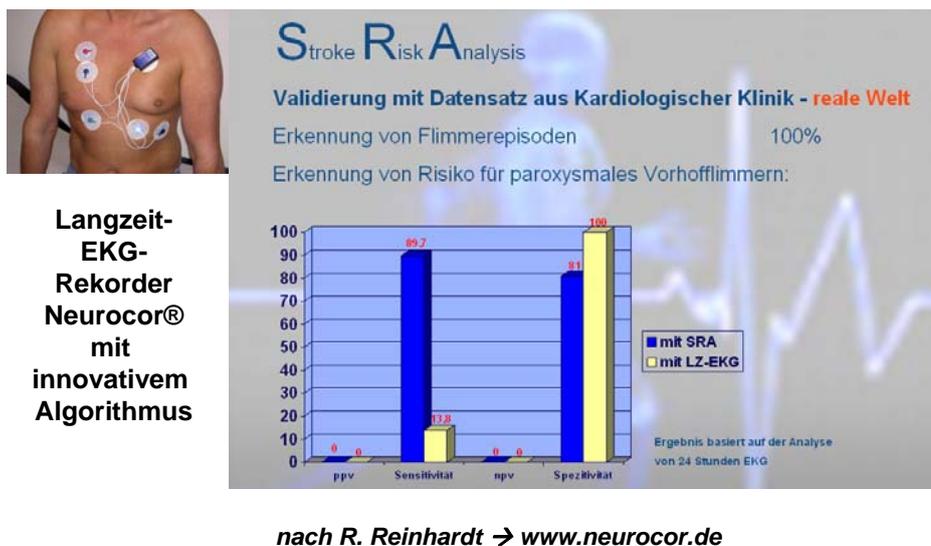




Quantitative Erfassung der atrialen ektopischen Aktivität → Stroke Risk Analysis



Quantitative Erfassung der atrialen ektopischen Aktivität → Stroke Risk Analysis



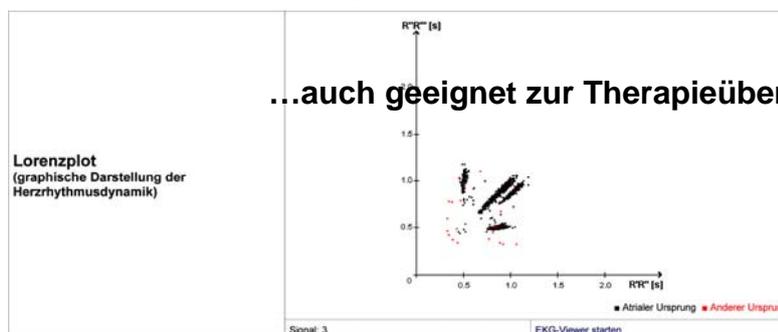
VHF-Suchdiagnostik: Kasuistik CW

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?



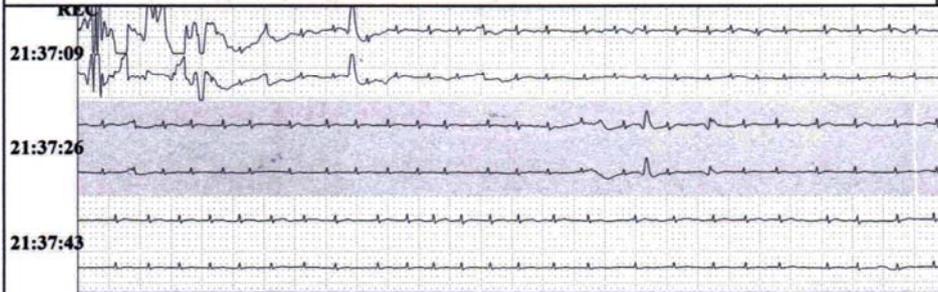
VHF-Suchdiagnostik: externer event-Rekorder



VHF-Suchdiagnostik: externer event Rekorder

Patienten-Name: [REDACTED], Claus	Geburtsdatum: 10.09.1949
Patienten-Nummer: 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
ext. Event-Rekorder
nichts gezeigt
hätte



VHF-Suchdiagnostik: EKG übers Spezial-handy

VHF-Suchdiagnostik: HeartScan EKG-Gerät

Abklärung vermöglich 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 missverständlich sind. Das Langzeit-EKG bietet hervorragende Befunde für gleichzeitige Beschwerden setzen. Mit einem neuen handlichen kabellosen EKG-Monitor kann der Patient bei Beschwerden selbst sein EKG aufzeichnen. Bei intermittierenden (sporadischen) Rhythmusstörungen kann dieses Vorgehen die Diagnose sichern.

Die 50-jährige Patientin klagt über gelegentlich auftretende Schwindel und Kurzatmigkeit – doch weder im Ruler noch im Langzeit-EKG in der Praxis sind Auffälligkeiten zu erkennen. Sie ist einer medikamentösen Behandlung mit Betablockern über längere Zeit unterworfen. Eine bei einer weiteren möglichen Fehlfunktion des Elektrolytgleichgewichts (Kalium, Magnesium) durchzuführen. Einmalige EKG-Messungen zeigen keine Auffälligkeiten. Einmalige EKG-Messungen zeigen keine Auffälligkeiten. Einmalige EKG-Messungen zeigen keine Auffälligkeiten.

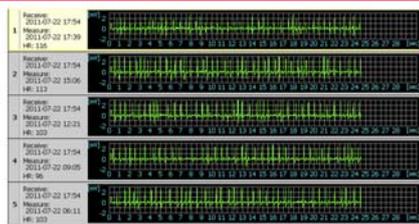
Herzrhythmusstörungen sind häufige Ursachen für Beschwerden. Die Diagnose ist oft schwierig, wenn die Symptome intermittieren. Ein Langzeit-EKG kann hier weiterhelfen. Einmalige EKG-Messungen zeigen keine Auffälligkeiten. Einmalige EKG-Messungen zeigen keine Auffälligkeiten. Einmalige EKG-Messungen zeigen keine Auffälligkeiten.



Klein größer als ein Handy: das HeartScan EKG-Gerät



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



Vorhofflimmern ja oder nein?

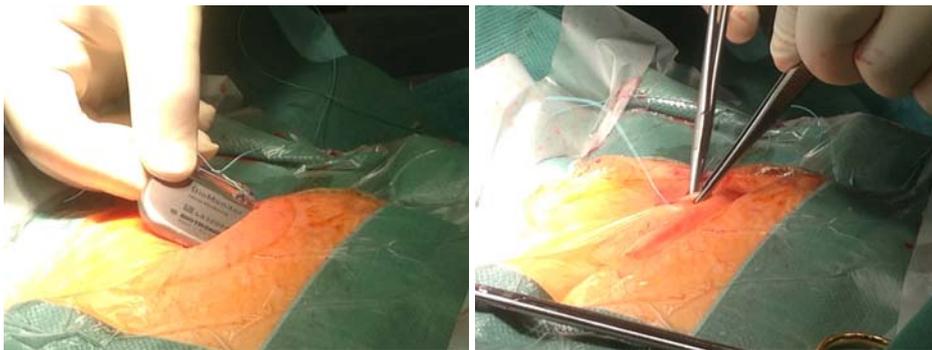
...und wenn der Patient nichts spürt?



VHF-Suchdiagnostik: interner event-Rekorder



Implantation eines internen event-Rekorders



**CRYSTAL AF-Studie: Detektion von VHF bei Pat. mit
kryptogenem Schlaganfall im Mittel nach 35 Tagen.**
Sanna T et al. NEJM 2014; 370: 2478-86



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.



Was können wir aus dem Auslesen von SM lernen?

2580 SM/ICD-Träger ohne VHF-Anamnese

ASSERT I

- 10% asympt. VHF-Epis.
- Risiko syst. Embolie / Schlaganfall + 13%

Healey JS et al:
Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke.
NEJM 2012; 366: 120 - 129

ASSERT II

- nur 8% unter 30 Tage
- andere z.T. > 1 Jahr
- viele Episoden < 48h

Brambatti M et al:
Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events
Circulation 2014; 129: 2094-9



Klinische PPP-Klassifizierung von VHF



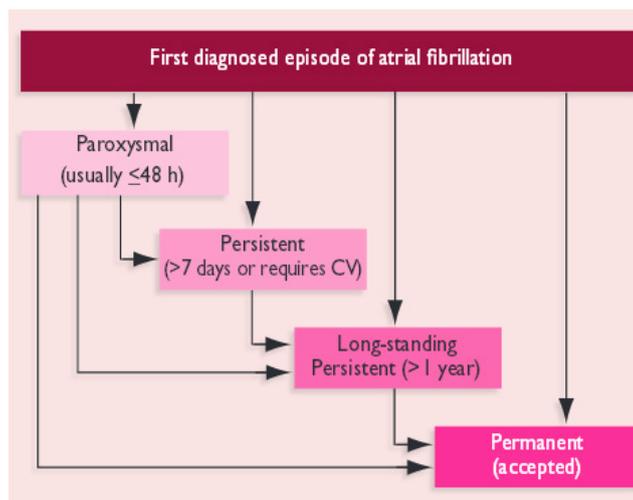
Vorhofflimmern wird nach klinischen Kriterien in unterschiedliche Formen unterteilt, die den zeitlichen Arrhythmieverlauf widerspiegeln sollen. © med4life / iStock.com

Vorhofflimmern: Klassifizierung nach klinischen Kriterien ist oft ungenau

Cardio News 8/2014



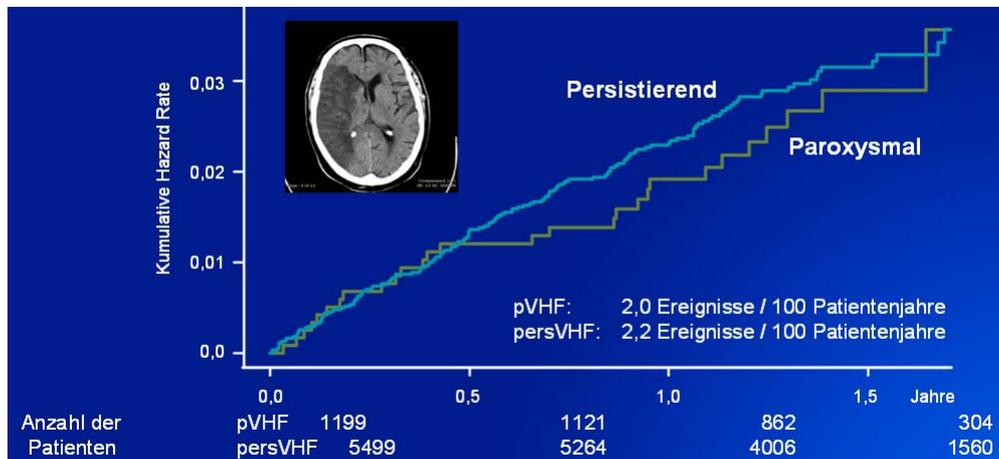
Klinische PPP-Klassifizierung von VHF



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



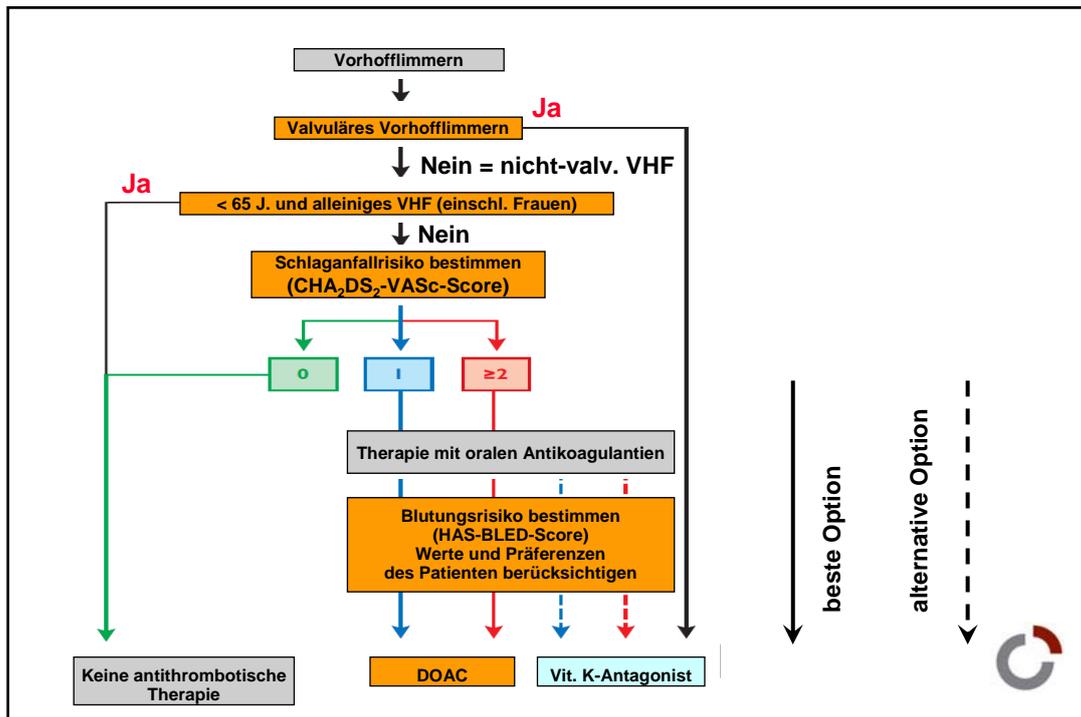
Vergleichbares Schlaganfall- und SE-Risiko



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

Vorhofflimmern – Zwischenfazit Diagnostik

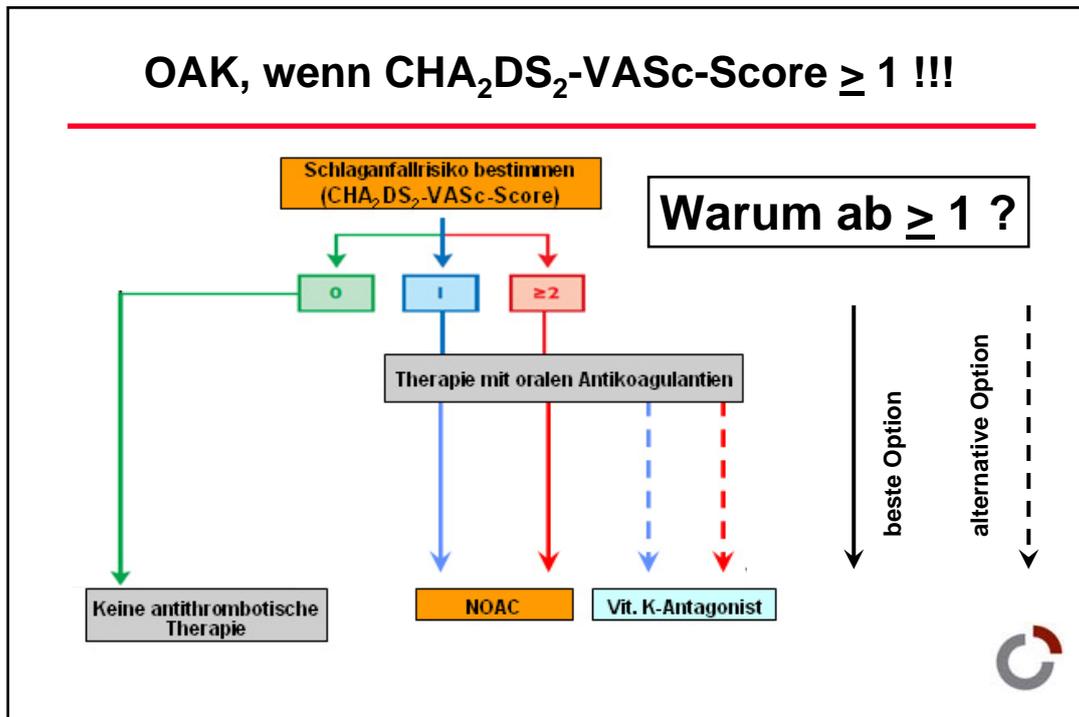
- Bei Risikokandidaten dran denken + danach suchen!
- Anamnese !!! (on/off, Ursachen?)
- RR-Selbstmessung, Pulsuhr
- Ruhe-EKG, Anfalls-EKG, Bel.-EKG, LZ-EKG, SRA
- Event-Rekorder (extern / intern)
- Herz-handy, 1- bis 12-Kanal-Tele-EKGs
- Auslesen von Schrittmachern, Telemetrie bei ICD
- paroxysmales und persistierendes VHF haben ein vergleichbares Schlaganfallrisiko !!!
- kein enger Zusammenhang zwischen VHF-Episode und Schlaganfall !!!



CHA₂DS₂-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 CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 1 !!!



CHA ₂ DS ₂ -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	

Tabl. 3b der VHF-guidelines der DGK und ESC (2012)



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 CHA₂DS₂-VASc-Score 1 oder mehr
- Berücksichtigung des Blutungsrisikos nach HAS-BLED-Score (cave > 3)
- neue LL präferieren DOACs vor Marcumar

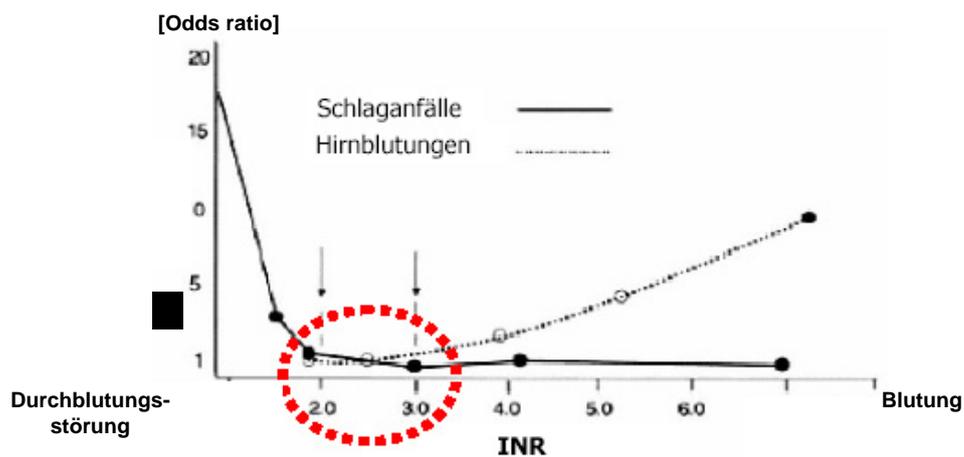


Gliederung

- ✓ Epidemiologische Vorbemerkungen
- ✓ Diagnostik (Auswahl / memos)
- ✓ Risikostratifikation
- Erfahrungen mit Marcumar
 - Daten zu den 3 DOACs
 - 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)

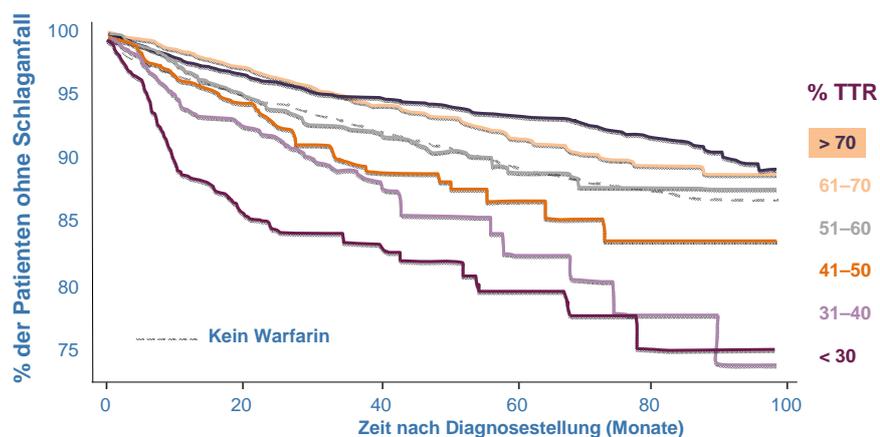
Adam J. Rose, MD, MSc, Elaine M. Hylek, MD, MPH, Al Ozonoff, PhD, Arlene S. Ash, PhD, Joel I. Reisman, AB and Dan R. Berlowitz, MD, MPH

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

Circulation 2011; 4: 22 - 29



Je niedriger die TTR, desto höher das Schlaganfallrisiko



Gallagher et al. Thromb Haemost 2011; 106:968-77



Optimierung der TTR unter Marcumar

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

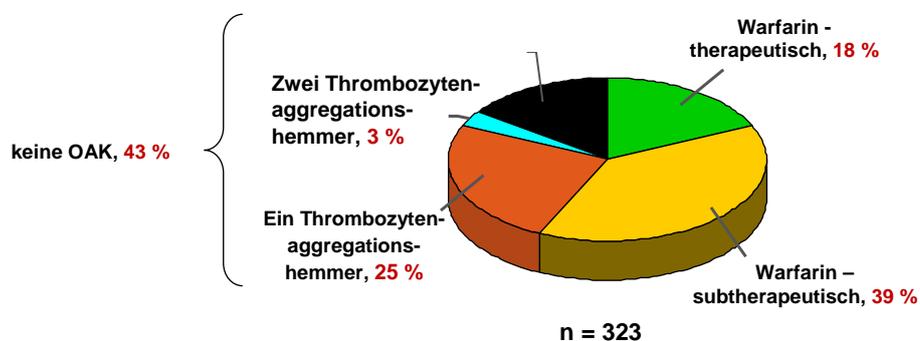


- Problem 2: Medikamenten-Wechselwirkungen (> 400)
Problem 3: INR nahrungsabhängig
Problem 4: bridging perioperativ



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 Erstattungssituation zurückführte: Hierzulande erhalten VHF-Patienten der Kohorte 3 zu etwa



Das VHF-Management erfolgt zunehmend leitliniengerecht. © Borys Sheshchuk / fotolia.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 Scores 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. Azetylsalicylsäure ist bei einem Patienten mit Indikation zur OAK keine adäquate Versorgung.“, betonte Haas.

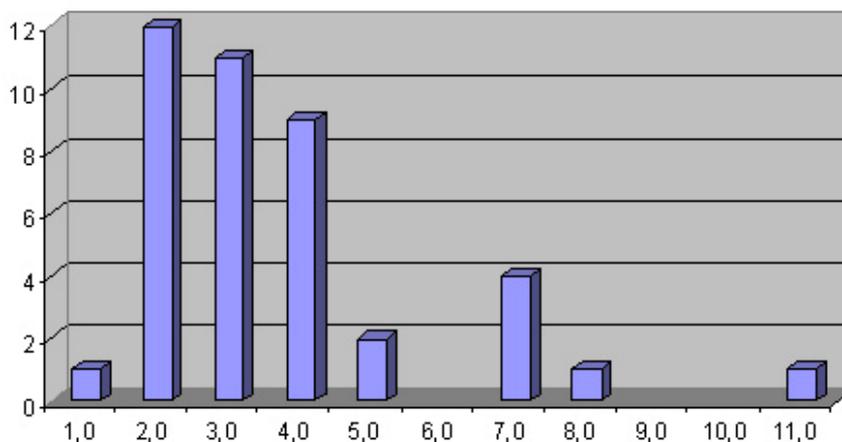
Dr. Katharina Armbrein

*GARFIELD: Global Anticoagulant Registry in the FIELD
Quelle: Forschungswerkstatt 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^{1,2}**
 - kürzlich aufgetretene oder akute Blutungen
 - kürzlich aufgetretener hämorrhagischer Schlaganfall
- **Ärztliche Entscheidung^{1,2}**
 - Geringes Schlaganfallrisiko / hohes Blutungsrisiko
 - Unfähigkeit des Patienten, Dosierungs- oder Überwachungsempfehlungen einzuhalten
- **Ablehnung durch den Patienten^{1,3}**
 - 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 !!!

Schlaganfall droht auch bei stummem Vorhofflimmern

Bereits kurze und asymptomatische Episoden von Vorhofflimmern können bei Patienten, die zuvor keinerlei klinische Anzeichen für eine solche Arrhythmie boten, das Schlaganfallrisiko deutlich erhöhen.



Bei rund einem Viertel aller Schlaganfälle bleibt die Ursache ungeklärt. Bislang ist bei diesen „kryptogenen“ Schlaganfällen viel über einen Zusammenhang mit einem persistierenden Foramen ovale diskutiert worden. Ergebnisse einer neuen Studie sprechen dafür, dass auch asymptomatisches Vor-

Rein subklinisches Vorhofflimmern ist nicht leicht zu entdecken. Implantierte Schrittmacher können dabei helfen. © 2012 Medscape

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

Screening → SRA !!!

Ausweitung der Indikation zur OAK

NEJM 2012; 366: 120



ESC-Leitlinie 2012

Empfehlungen	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Um die rechtzeitige Entdeckung von VHF zu ermöglichen, wird bei Patienten ≥ 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



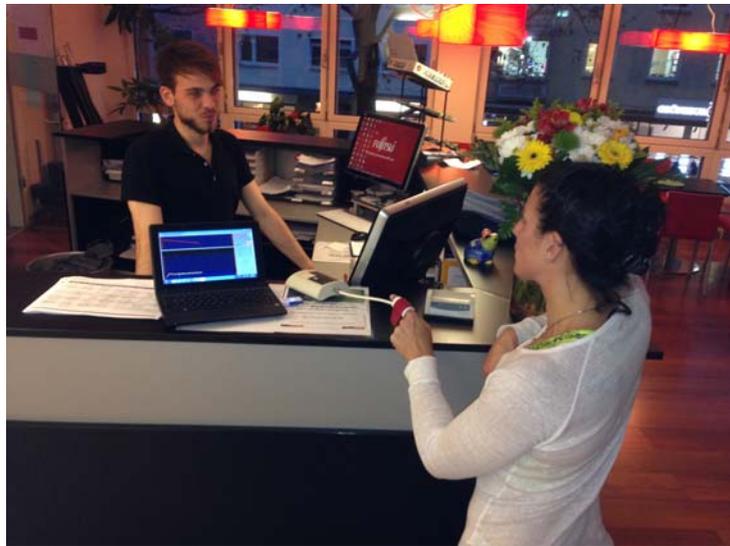
RHS-Studie



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 ≥ 65 Jahre ein VHF-Gelegenheits-Screening mittels Pulsmessung und nachfolgendem EKG empfohlen. | I | B |



Gliederung

- ✓ Epidemiologische Vorbemerkungen
- ✓ Diagnostik (Auswahl / memos)
- ✓ Risikostratifikation
- ✓ Erfahrungen mit Marcumar
- Daten zu den 3 DOACs
- 7 take home messages



Für nv-VHF in D zugelassene DOACs 6/2015

Dabigatran (Pradaxa®)

Rivaroxaban (Xarelto®)

Apixaban (Eliquis®)

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



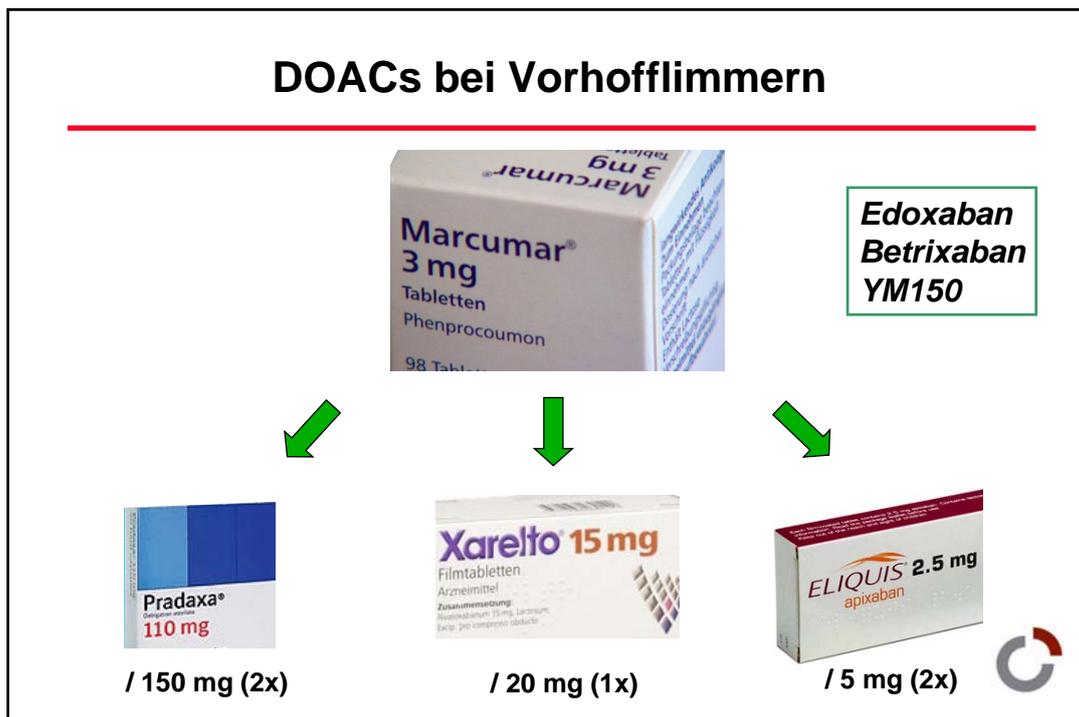
FASZ v.
19.12.2010

Science
Photo 
Library

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



DOACs bei Vorhofflimmern



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 ?

DAZ.online

Das Internetportal der Deutschen Apotheker Zeitung

[Pharmazie](#) | [Politik](#) | [Wirtschaft](#) | [Recht](#) | [Spektrum](#) | [Interpharm](#)

Pharmazie



Antidot auf dem Weg: Der erste Zulassungsantrag für ein spezifisches Gegenmittel zu einem nicht Vitamin-K-bezogenen oralen

BESCHLEUNIGTES PRÜFVERFAHREN

Zulassung für Dabigatran-Antidot beantragt

Stuttgart - Die neuen oralen Antikoagulantien sind wohl nur noch schwer aus Therapie und Prophylaxe von thromboembolischen Ereignissen wegzudenken. Sie sind mittlerweile für eine Reihe von Indikationen zugelassen, vereinzelt wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung sogar ein Zusatznutzen bescheinigt. Kritisiert wurde jedoch immer das Fehlen eines spezifischen Antidots. Das könnte sich demnächst ändern. Dabigatran-Hersteller Boehringer Ingelheim hat in Europa, USA und Kanada die Zulassung für das Dabigatran-spezifische Antidot Idarucizumab beantragt.

03.03.2015



Wird es ein DOAC-Antidot geben ?

Antidot zu Rivaroxaban erfolgreich getestet

Der Wirkstoff **Andexanet alfa** hat den Test als potenzielles Rivaroxaban-Antidot in der Phase-III-Studie ANNE-XA-R bestanden.



Andexanet alfa, ein als Antidot zur raschen Aufhebung der gerinnungshemmenden Wirkung des Faktor-Xa-Hemmers Rivaroxaban entwickelter Wirkstoff, hat den Test in einer Phase-III-Studie erfolgreich bestanden.

Einzelheiten dazu waren beim ACC-Kongress in San Diego zu erfahren. Mehrere Wirkstoffe befinden sich derzeit als Antidote gegen direkte orale Antikoagulantien (DOAC) in der klinischen Entwicklung,

darunter auch Andexanet alfa. Das von amerikanischen Unternehmen Portola Pharmaceutical entwickelte rekombinante Molekül bindet dem menschlichen Faktor Xa (FXa), ohne jedoch dessen für die Wirkung auf die Gerinnung nötige

GLA-Domäne zu besitzen. Andexanet alfa bindet mit hoher Affinität und kompetitiv zu humanen FXa zirkulierende FXa-Hemmer aus dem Blut, wodurch deren gerinnungshemmende Wirkung schnell aufgehoben wird.

„Universal-Antidot“ für diverse Faktor-Xa-Hemmer

Portola Pharmaceuticals hat ein umfangreiches klinisches Forschungsprojekt mit dem Ziel initi-

iert, Andexanet alfa als spezifisches „Universal-Antidot“ für Faktor-Xa-Hemmer zu etablieren.

Teil dieses Projekts ist ein ANNE-XA-benanntes Phase-III-Studienprogramm. Portola ist dabei Kooperation mit den Herstellern der drei direkten FXa-Hemmer Apixiban, Rivaroxaban und Edoxaban eingegangen.

Im Januar 2015 hat das Unternehmen den erfolgreichen Abschluss des ersten Teils der auf Riva-

Cardio news 5/2015



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

CHADS₂: 2,0

Therapie: 2 x 5mg vs. 81 – 324 mg

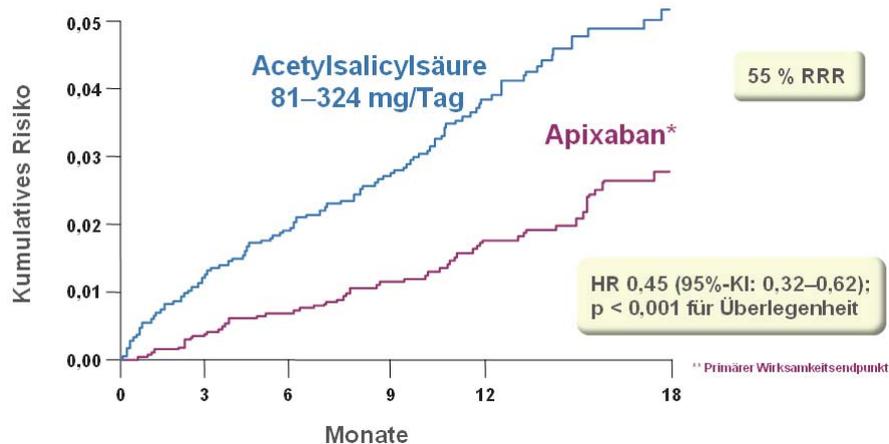
Dauer: 1,1 Jahre

Ziel: Schlaganfall, SE, schwere Blutungen

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



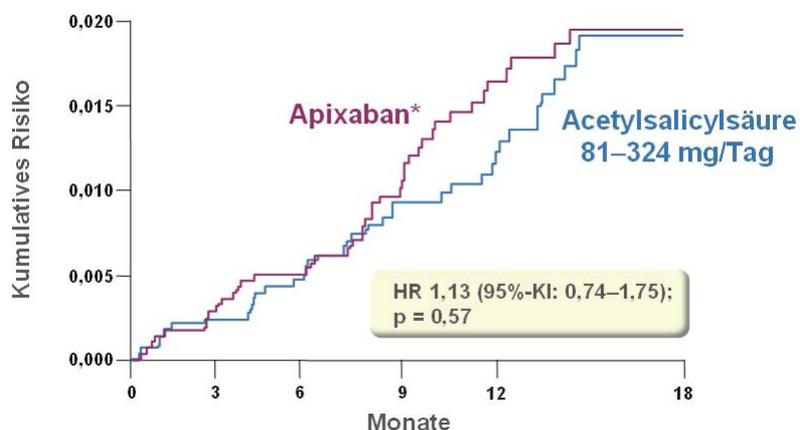
AVERROES: Schlaganfall oder SE



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



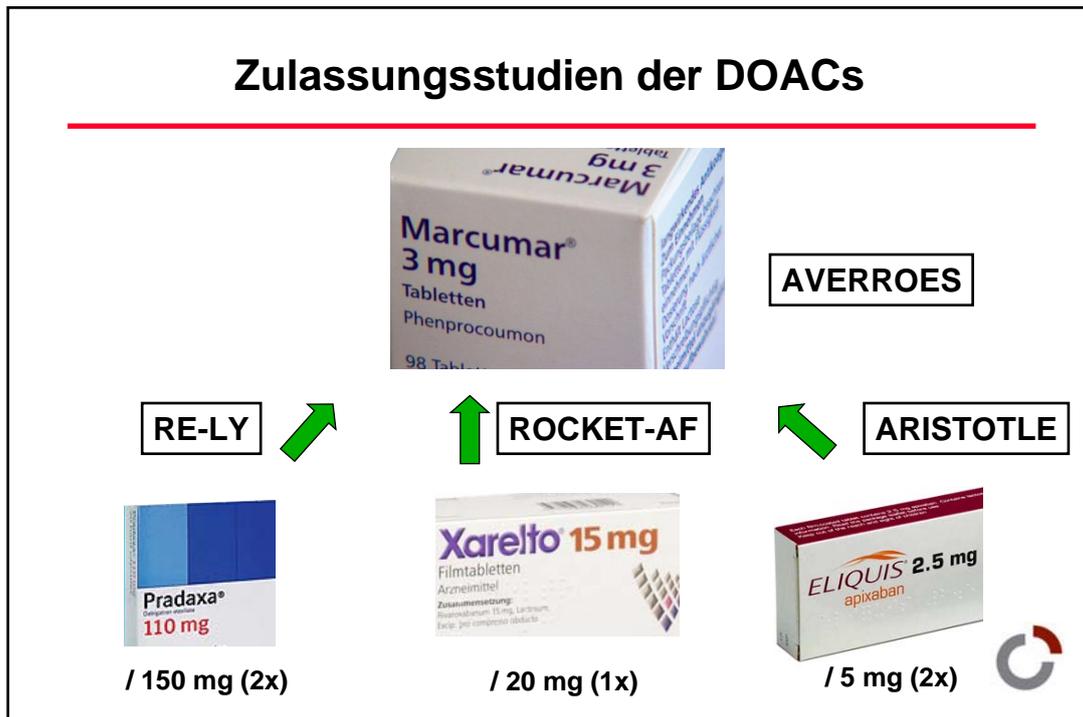
AVERROES – Schlußfolgerung der Autoren

Apixaban 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

CHADS₂: 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 Zuzunahme. 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 YZ? 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



Streit um Eliquis erweitert



Xarelto® & Eliquis.

linked to:

- Bleeding on the Brain
- Intestinal Bleeding
- Kidney Bleeding
- Uncontrolled Bleeding
- Or Even Death

You may be entitled to
SUBSTANTIAL COMPENSATION!
Call Right Now!

Attorney
Bob Goldwater

1-800-781-6060
Call The Goldwater Law Firm Anytime, Day or Night



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 \geq 80
- Gewicht \leq 60
- Krea \geq 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



Peri-operatives Management : *Switching!* Kein Bridging

1-4 Tage vor OP
Dabigatran absetzen
1-2 Tage vor OP
Rivaroxaban oder Apixaban absetzen

OP

Fortsetzung der Antikoagulation bei gesicherter Hämostase

schnelle Wirkeintritte: max. Ger.-Hemmung in 0,5 bis 4 Std. nach 2 Halbwertszeiten nur noch Restwirkung vorhanden

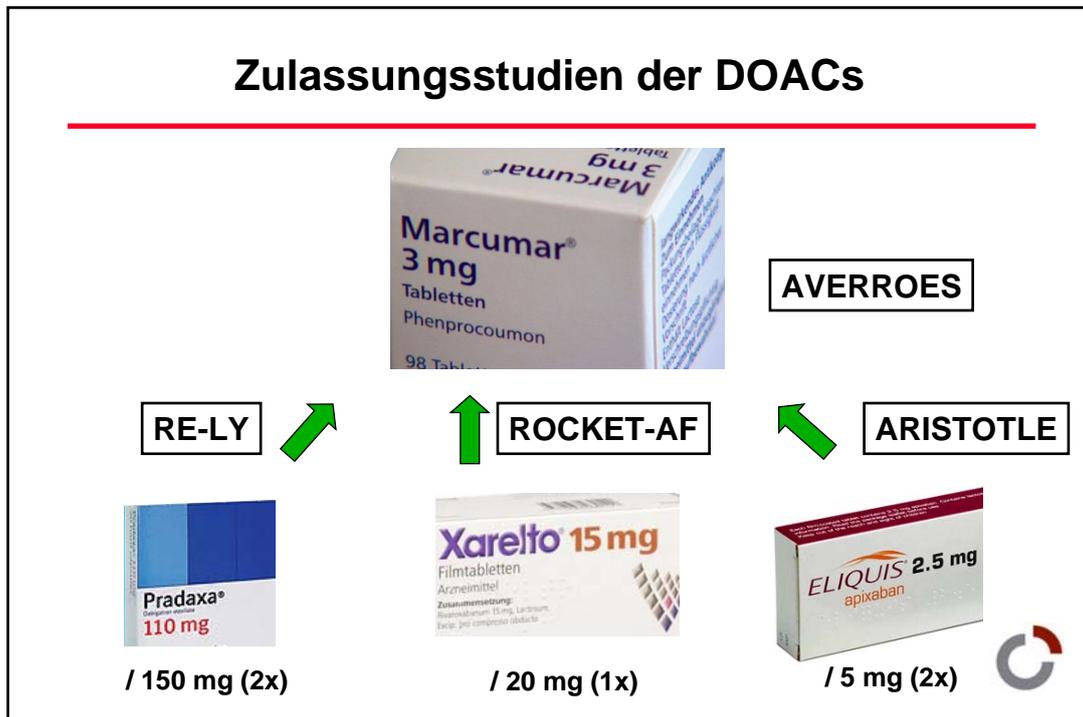
Nota bene

In den Zulassungsstudien von Rivaroxaban (Rocket-AF) und Apixaban (ARISTOTLE) traten die meisten thromboembolischen Schlaganfälle auf, als am Ende der Studiendauer vom DOAC wieder auf Warfarin zurück-umgestellt wurde.

Vrijens B. *Europace*, 17.02.2015



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

CHADS₂: 3,5

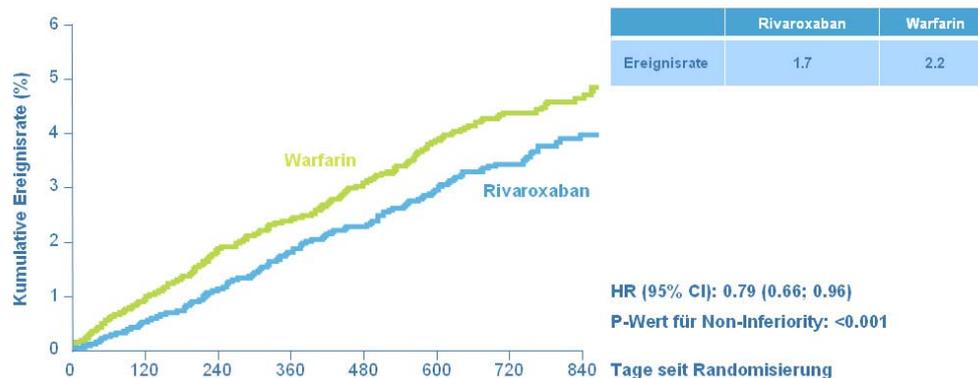
Therapie: 1 x 20mg (1 x 15mg) vs. W. (INR 2,0 – 3,0)

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



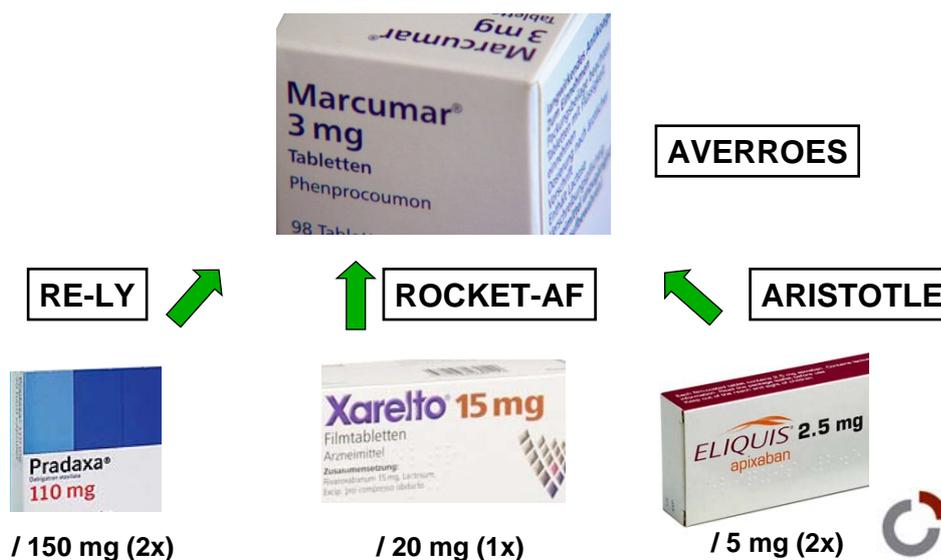
ROCKET-AF: Schlußfolgerungen der Autoren

- 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

CHADS₂: 2,1

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

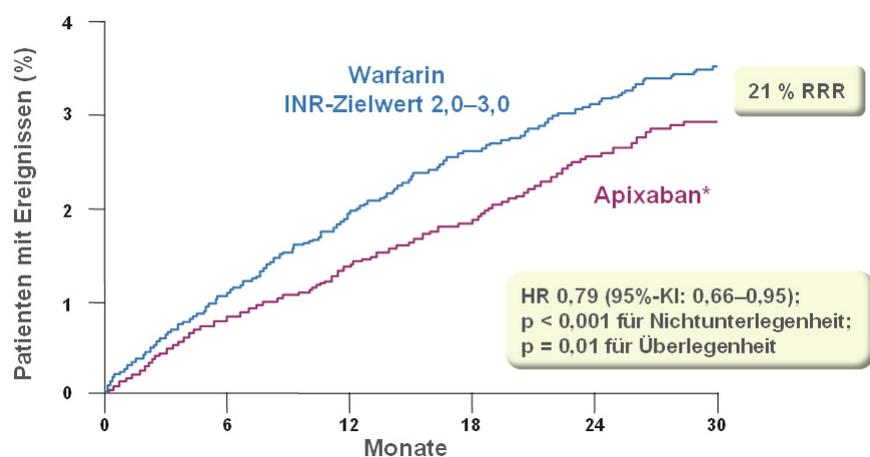
Dauer: 1,8 Jahre

Ziel: nicht unterlegen

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



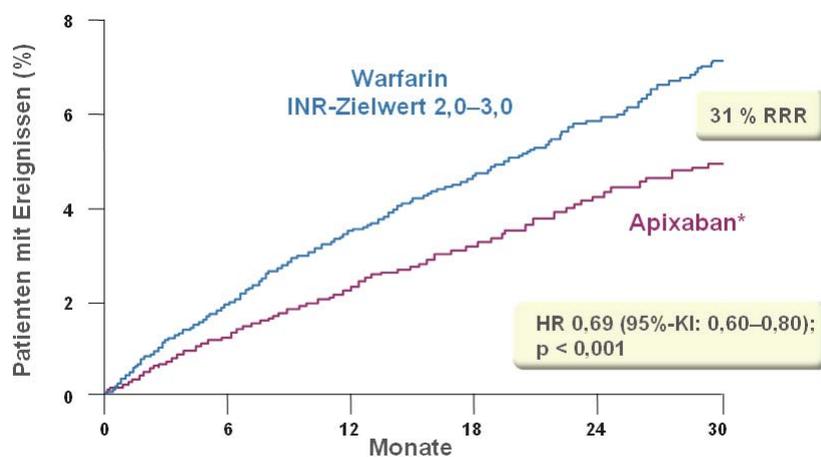
ARISTOTLE: Schlaganfall oder SE



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.



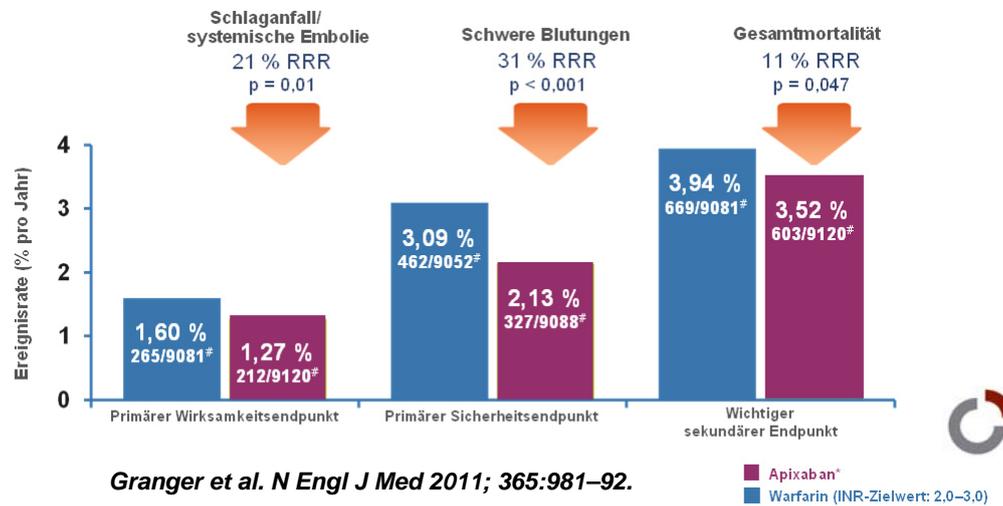
ARISTOTLE: Differenzierung der Blutungen

Parameter	Apixaban (n = 9088) Ereignisrate (% pro Jahr)	Warfarin (n = 9052) Ereignisrate (% pro Jahr)	HR (95%-KI)	p-Wert
Schwere Blutungen (ISTH-Kriterien)*	2,13	3,09	0,69 (0,60, 0,80)	< 0,001
Intrakraniell	0,33	0,80	0,42 (0,30, 0,58)	< 0,001
Andere Lokalisation	1,79	2,27	0,79 (0,68, 0,93)	0,004
Gastrointestinal	0,76	0,86	0,89 (0,70, 1,15)	0,37
Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung*	4,07	6,01	0,68 (0,61, 0,75)	< 0,001
Schwere Blutung (GUSTO)*	0,52	1,13	0,46 (0,35, 0,60)	< 0,001
Schwere Blutung (TIMI)*	0,96	1,69	0,57 (0,46, 0,70)	< 0,001
Alle Blutungen*	18,1	25,8	0,71 (0,68, 0,75)	< 0,001

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



Alle Ergebnisse: Apixaban war Warfarin bei den drei Endpunkten überlegen



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!



Dr. Wolz
— seit 1952 —

**Tomatenwirkstoff schließt
Medikamentenlücke**

efsa* bestätigt
European Food Safety Authority

Thrombolflow*: Natürlicher Pflanzenextrakt ergänzt Schutzwirkung synthetischer Präparate wie ASS und Blutgerinnungshemmer.

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 anamnestiche 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 **MEDA**
Antikoagulanzenbehandlung
mit **Marcumar**[®]
individueller Zielbereich INR/Quick* %
Benutztes Thromboplastin

Name: _____ Vorname: _____ Geb.-Datum: _____
Strasse: _____
P.L.Z. Ort: _____
Stadler: _____ Mitter: _____

ANTICOAGULATION CARD
ANTIKOAGULANZIEN
AUSWEIS

INDIKATION / Antikoagulation

Prasugrel ELIQUIS
 Xarelto BRILIQ
 AXYM

* Thrombozytenfunktionshemmer

Aspirin Clopidogrel
 Ticagrelor Prasugrel
 P2Y12-Hemmer P-IIIa-Hemmer
 ASS ASS

BLUTUNGSGEFÄHRDETER PATIENT

PRADAXA
PATIENTENAUSWEIS

Wichtige Informationen für den Notfall

Patientenausweis

Xarelto 20 mg
Xarelto 15 mg

Tragen Sie diesen Ausweis ständig bei sich!
Zeigen Sie diesen Ausweis jedem Arzt oder Zahnarzt vor der Behandlung.

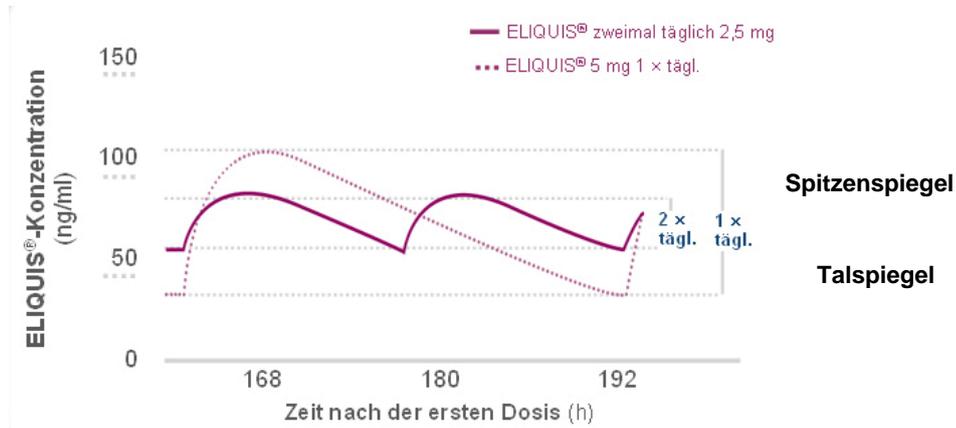
PATIENTEN-AUSWEIS

1 mg und 2,5 mg, 2 x täglich

Eliquis
Apixaban



1x oder 2x ?



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



1x oder 2x ?

Europace Advance Access published February 17, 2015



Europace
doi:10.1093/europace/euu311

REVIEW

Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence

Bernard Vrijens^{1,2} and Hein Heidbuchel^{3*}

¹MWV Healthcare, Rue des Cyclistes Frontière 24, 4600 Visé, Belgium; ²Department of Biostatistics and Medical Informatics, CHU Sart Tilman, Liège; and ³Hasselt University and Heart Center, Jessa Hospital, Jessa Ziekenhuis, Stadsomvaart 11, 3500 Hasselt, Belgium



1x oder 2x ?

„2 x 1 erzeugt bei Medikamenten mit einer HWZ um 12h konstantere Plasmaspiegel als 1x1, obwohl bei 2x1 häufiger als bei 1x1-Dosierung einzelne Tabletten vergessen werden.“

„Eine vergessene Tbl. bei 1x1-Dosierung führt zum selben Schutzverlust wie drei vergessene Tbl. einer 2x1-Dosierung.“

Vrijens B. Europace, 17.02.2015



Gliederung

- ✓ Epidemiologische Vorbemerkungen
- ✓ Diagnostik
- ✓ Risikostratifikation
- ✓ Erfahrungen mit Marcumar
- ✓ Daten zu den 3 DOACs
- 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 ≥ 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.

