

Herz aus dem Takt, Hirn bedroht – Was nun?

Bad Vilbel, 13. Juli 2016



Vorhofflimmern aus Sicht des Kardiologen - Praxisrelevantes.

www.prof-wendt.de



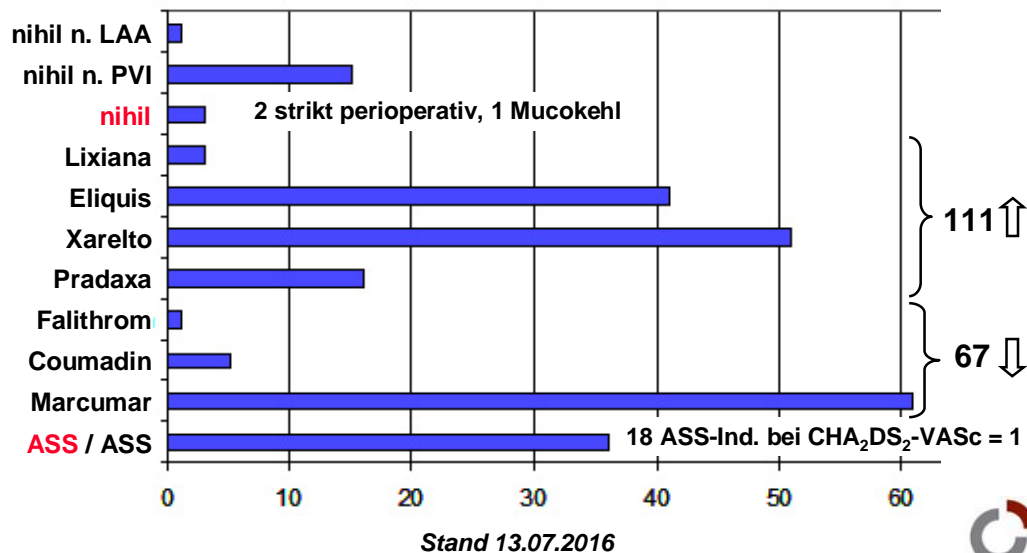
Offenlegung etwaiger Interessenkonflikte

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	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 = 233 Patienten mit nv-VHF (CHA₂DS₂-VASc ≥1)



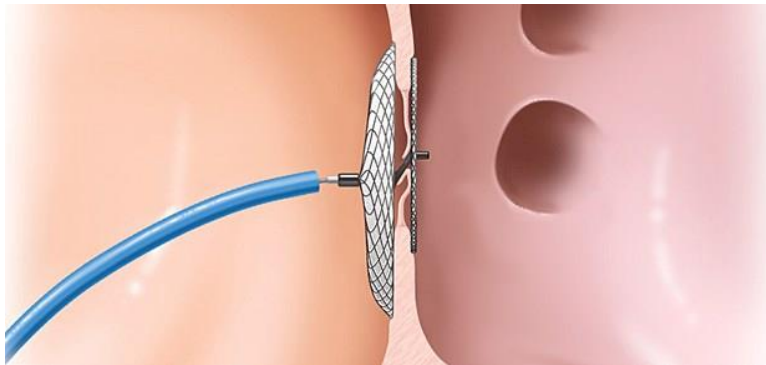
Vorhofflimmern aus der Sicht des Kardiologen Ë interessant, aberÅ

Wichtige Differentialdiagnosen bei einem ischämischen Schlaganfall sind:

- ✓ Sign. Carotisstenose / Vertebralisdissektion
- ✓ Paroxysmales Vorhofflimmern
- ✓ Vorhofmyxom
- ✓ Vorhofseptumaneurysma
- ✓ PFO

Vorhofflimmern aus der Sicht des Kardiologen \ddot{E} interessant, aber \AA

PFO-Verschu β zur Prophylaxe paradoxer Embolien



Amplatzer™-Okkluder (St. Jude Medical)



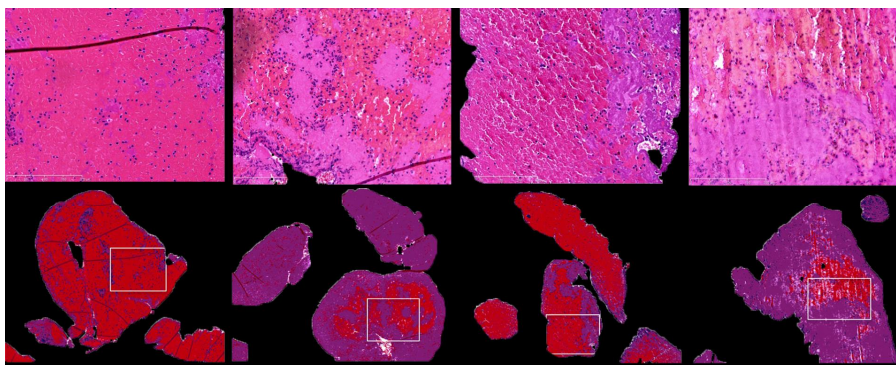
Vorhofflimmern aus der Sicht des Kardiologen \ddot{E} interessant, aber \AA

arterio-
embolisch

cardio-
embolisch

anderes
Bett

cryptogen

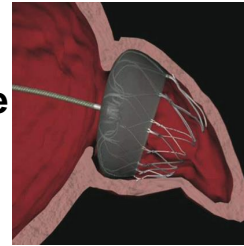


Boeckh-Behrens T, \AA Poppert H.: Thrombus Histology Suggests Cardioembolic Cause in Cryptogenic Stroke. Stroke 2016; 47: 1-8



Vorhofflimmern aus der Sicht des Kardiologen ^Ä interessant, aber ^Ä

- Die meisten Thromben im linken Vorhof entstehen im Vorhofohr.
- Die kathetertechnische Okklusion des linken Vorhofohrs (LAA) könnte ca. 90% aller Kardioembolien verhindern (R. Schröder, 2015).



Blick aufs linke Herz

watchman-occluder



Vorhofflimmern aus der Sicht des Kardiologen ^Ä interessant, aber ^Ä

Zulassungsstudien der DOACs vs. Vit. K-Antagonist

RE-LY



/ 150 mg (2x)

ROCKET-AF



/ 20 mg (1x)

ARISTOTLE



/ 5 mg (2x)

ENGAGE-AF



/ 60 mg (1x)



Vorhofflimmern aus der Sicht des Kardiologen È interessant, aberÅ

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

das Mittel für gefährliche, zum Teil tödliche Blutungen verantwortlich. Diese Nebenwirkungen sind in- dessen seit langem bekannt. Sie er- geben sich aus dem Wirkprinzip des Medikaments und wurden auch in den Zulassungsstudien klar do- kumentiert. Pradaxa wie auch die anderen neuen Blutverdünner wur- den trotzdem zugelassen, weil sie eine viel größere Zahl an Schlagan-

Handelsblatt vom 01.06.14

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!

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

Attorney
Bob Goldwater

www.goldwaterlaw.com



Vorhofflimmern aus der Sicht des Kardiologen È interessant, aberÅ

Avelox - Cipro - Levaquin
CAN CAUSE SEVERE NERVE DAMAGE

You may be entitled to
SUBSTANTIAL COMPENSATION

Attorney Bob Goldwater

1-800-494-8686
Call The Goldwater Law Firm Anytime Day or Night

Chemotherapy drug
TAXOTERE PERMANENT
HAIR LOSS

You may be entitled to
SUBSTANTIAL COMPENSATION

Attorney Bob Goldwater

1-800-494-8686
Call The Goldwater Law Firm RIGHT NOW!

ENERGY DRINK WARNING!
Popular Energy Drinks linked to
SERIOUS HEART PROBLEMS!

You May Be Entitled to
SUBSTANTIAL COMPENSATION

Attorney Bob Goldwater

1-800-494-8686
Call THE GOLDWATER LAW FIRM!

onglyza® Linked to:
• Heart Failure
• Pancreatic Cancer
• Death

You may be entitled to
SUBSTANTIAL COMPENSATION

Attorney Bob Goldwater

1-800-494-8686
Call Now! onglyza® Linked to Heart Failure & Pancreatic Cancer!



Vorhofflimmern aus der Sicht des Kardiologen \ddot{E} interessant, aber \AA



PVI als Kryoablation



Vorhofflimmern aus der Sicht des Kardiologen \ddot{E} interessant, aber \AA

Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern: Digoxin gerät aufs Neue unter Verdacht

Eine Studie nährt aufs Neue den Verdacht, dass eine Therapie mit Digoxin bei Vorhofflimmern das Sterberisiko erhöhen könnte. Wirklich beweiskräftig ist sie allerdings nicht. Experten raten dennoch, Digitalisglykoside nur noch sehr zurückhaltend bei Vorhofflimmern einzusetzen.

Im Vergleich zu anderen kardiovaskulären Therapien ist die wissenschaftliche „Evidenzbasis“ für die Behandlung mit Digitalisglykosiden wie Digoxin sehr begrenzt.

Als Beleg für den klinischen Nutzen bei Herzinsuffizienz gibt es zumindest eine randomisierte Studie (DIG). Sie ist allerdings schon älteren Datums – was viele Experten daran zweifeln lässt, ob ihre Ergebnisse auf die Bedingungen der modernen Herzinsuffizienz-Therapie überhaupt noch übertragbar sind.

Um die wissenschaftliche „Evidenz“ ist es schlecht bestellt. Um die „Evidenz“ für den langfristigen Nutzen von Digitalis-Präparaten bei der Indikation Vorhofflimmern ist es noch schlechter bestellt. Hier ist man bei der Beurteilung ausschließlich auf retrospektive Post-hoc-Analysen klinischer Studien oder auf Daten aus Beobachtungsstudien angewiesen. Die wissenschaftliche Aussagekraft solcher Studien ist wegen ihrer methodischen Schwächen aber bekanntlich limitiert.



Roter Fingerhut (Digitalis purpurea). Die Pflanze ist in der Volksmedizin schon seit langer Zeit als Mittel (Ödeme) bei Herzinsuffizienz bekannt. © Martina Leberhuber/fotothek.com

Cardio news 7/8.2014



Vorhofflimmern aus der Sicht des Kardiologen ^Ä Praxisrelevantes

**„Vor die Therapie haben
die Götter die Diagnose
gesetzt.“**

*Franz Volhard
1872 bis 1950*

*Ordinarius Innere Medizin
J. W. Goethe-Universität
Frankfurt am Main*



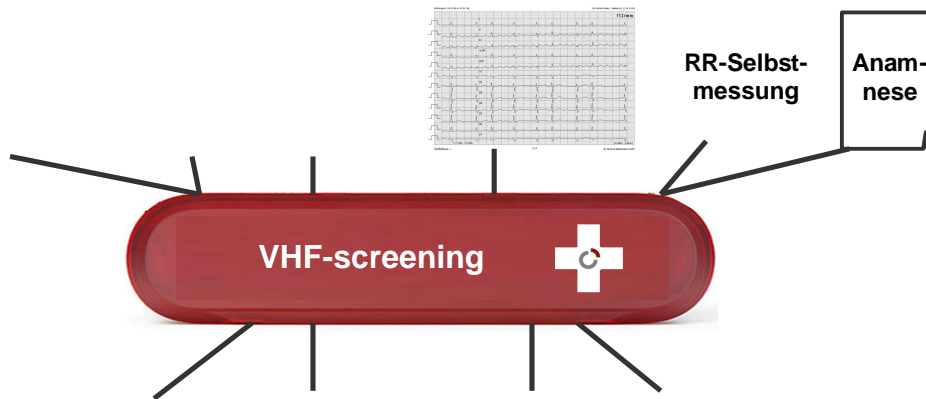
Vorhofflimmern aus der Sicht des Kardiologen ^Ä Praxisrelevantes

Gliederung:

- “ Sicherung der Differentialdiagnose Vorhofflimmern
- “ Stratifizierung des Patienten
nach CHA₂DS₂-VASc- und HAS-BLED-Score
- “ Wenn OAK-Indikation: Vit. K-Antagonist oder DOAC?
- “ Wenn DOAC: welches in welcher Dosierung?
- “ OAK: lebenslang oder ggfls. intermittierend?
- “ ASS zur Thromboembolieprophylaxe?
- “ Umgang mit Blutungen



Sicherung der Diagnose Vorhofflimmern



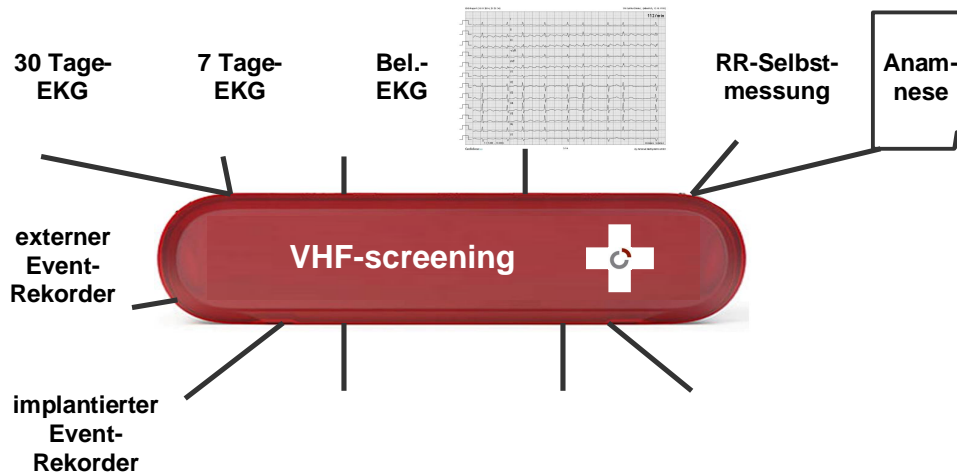
ESC-Leitlinie 2012

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

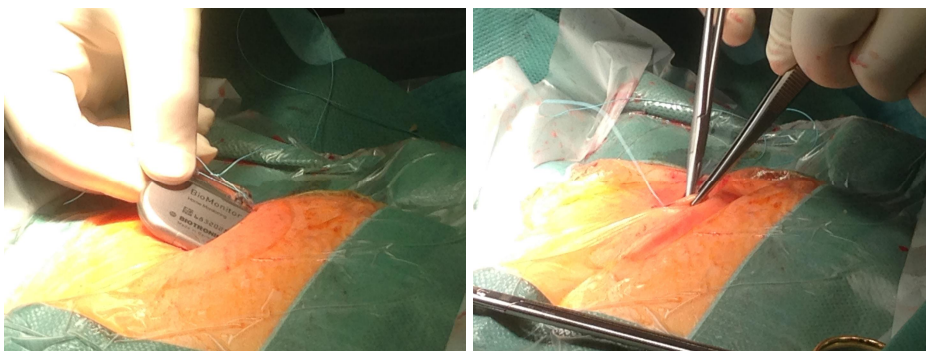
Camm, A.J. et al., 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation; European Heart Journal; doi:10.1093/eurheartj/ehs253



Sicherung der Diagnose Vorhofflimmern



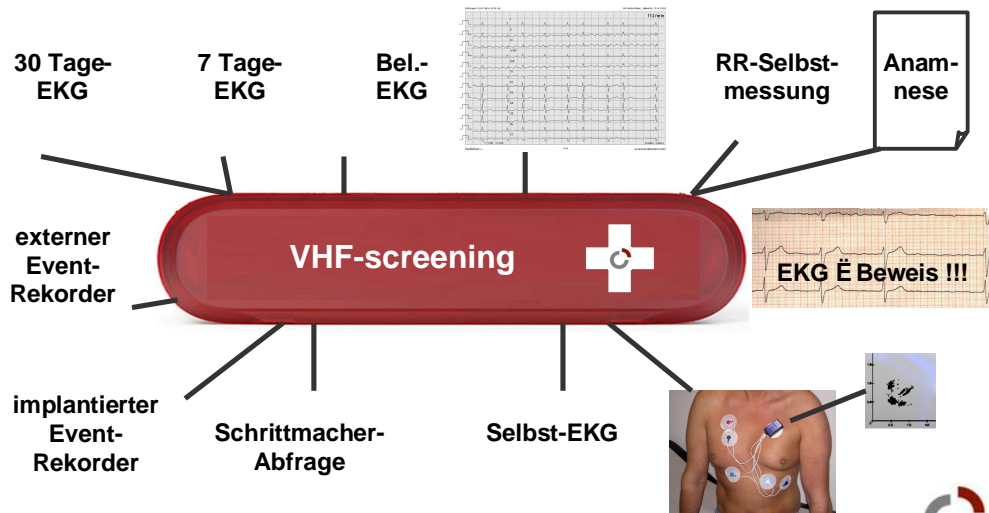
Implantation eines internen event-Rekorders



**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



Sicherung der Diagnose Vorhofflimmern

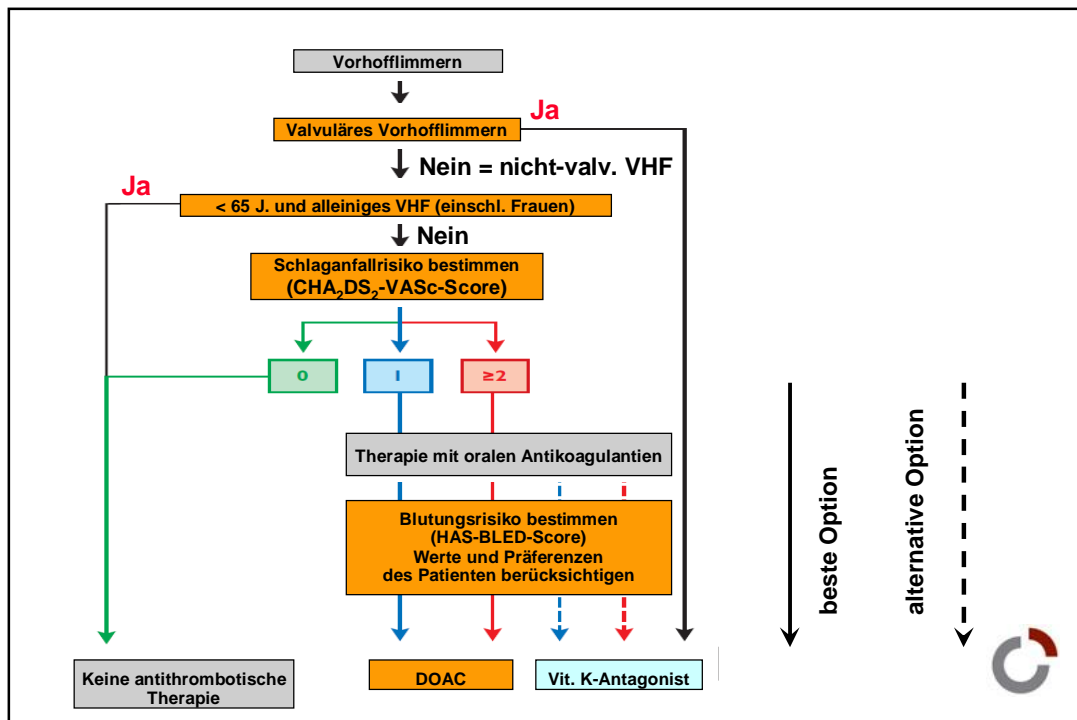
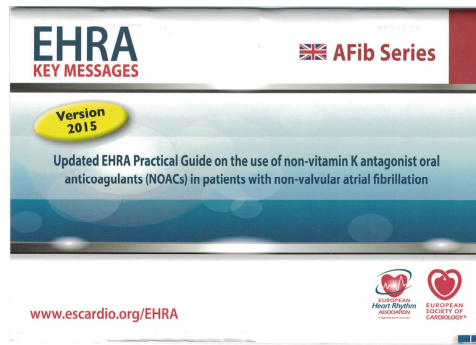


Vorhofflimmern aus der Sicht des Kardiologen = Praxisrelevantes

Gliederung:

- ✓ **Sicherung der Differentialdiagnose Vorhofflimmern**
- **Stratifizierung des Patienten nach CHA₂DS₂-VASc- und HAS-BLED-Score**
- “ **Wenn OAK-Indikation: Vit. K-Antagonist oder DOAC?**
- “ **Wenn DOAC: welches in welcher Dosierung?**
- “ **OAK: lebenslang oder ggfls. intermittierend?**
- “ **ASS zur Thromboembolieprophylaxe?**
- “ **Umgang mit Blutungen**

Die Vorhofflimmerer-Bibel



Vorhofflimmern



Valvuläres Vorhofflimmern

In den DOAC-Zulassungsstudien wurden **nur** VHF-Patienten mit \geq mittelschwerer Mitralstenose und mechanischem Klappenersatz ausgeschlossen.

= nur diese Ausnahmen fallen im Zusammenhang mit einer DOAC-Erwägung unter den Begriff **valvulär** !

Patienten mit AS, AI, MI, TS, Bio-Klappenersatz und Valvuloplastie wurden hingegen eingeschlossen, fallen damit unter den mißverständlichen Begriff **nicht-valvulär** und dürfen DOACs bekommen !

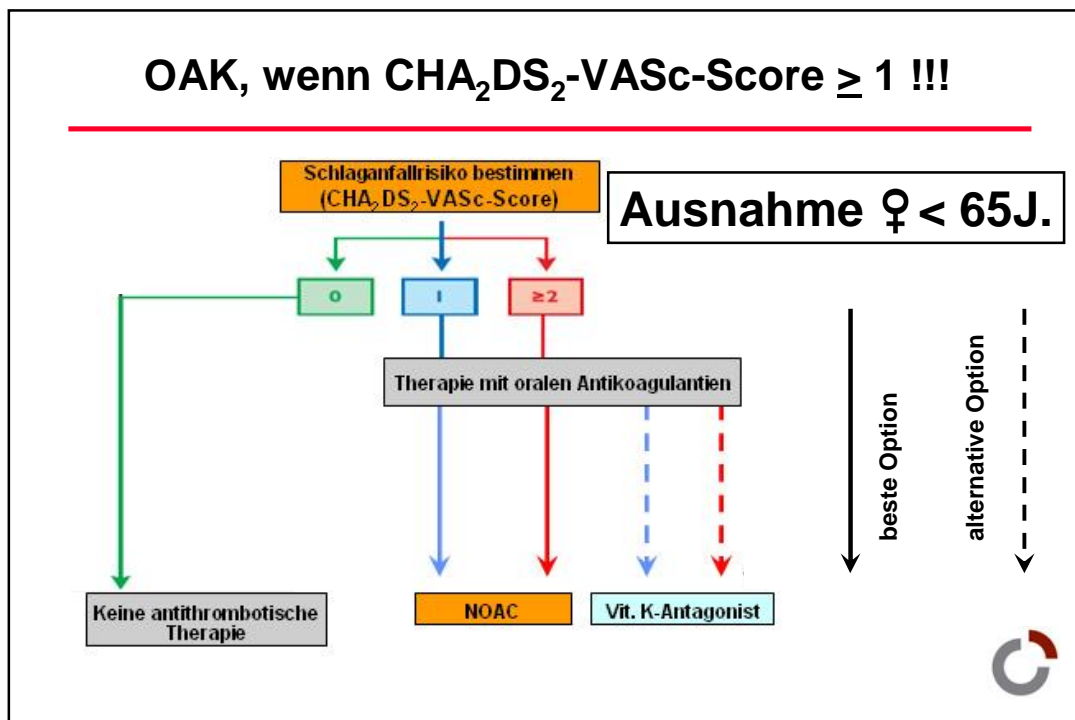


CHA₂DS₂-VASc-Score

	Erläuterung	Bei Vorliegen von	ö 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 !!!



OAK, wenn CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 1 !!!

KLUG ENTSCHIEDEN ... in der Kardiologie

Herz-Kreislauf-Erkrankungen gehören zu den häufigsten Morbiditäts- und Mortalitätsursachen in Deutschland. Umso wichtiger ist eine adäquate und an Leitlinien orientierte Versorgung der Patienten.

Warum ab ≥ 1 ?

Positiv-Empfehlungen


1. Bei Patienten mit Vorhofflimmern und dadurch erhöhtem Schlaganfall-Risiko (CHA₂DS₂-VASc-Score Frauen ≥ 1 , Männer ≥ 1) soll eine unbefristete Blutverdünnung (orale Antikoagulation) durchgeführt werden.

Ein Drittel aller embolischen Schlaganfälle, insbesondere die schweren Formen, sind auf Vorhofflimmern zurückzuführen (7). Eine Antikoagulation von Patienten mit Vorhofflimmern kann das Risiko für einen Schlaganfall erheblich (bis zu ca. 70 %) senken (8). Entsprechend sehen die aktuellen Leitlinien der internationalen Fachgesellschaften bereits bei einem leicht erhöhten Schlaganfallrisiko (CHA₂DS₂-VASc-Score Frauen > 1 , Männer ≥ 1) eine orale Antikoagulation (OAK) vor.

DÄB 11.07.2016


CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	jährliche Thromboembolieinzidenz ohne OAK [%]	OAK
0	0,78	nein
1	2,01	erwägen Ila
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)

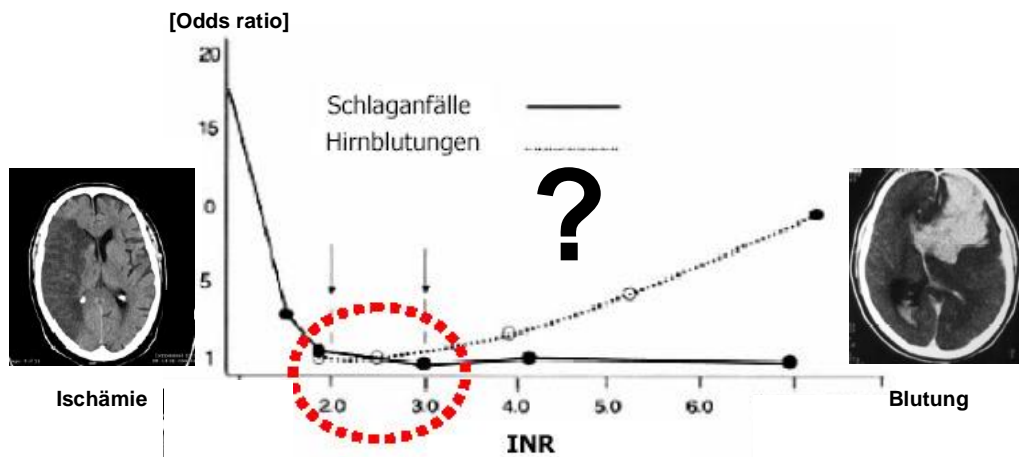


HAS-BLED-Score

	Erläuterung	Bei Vorliegen von	ö ergibt sich	konkret:
H	Hypertonie	systolisch über 160	1 Punkt	
A	Abnormal renal or liver function	Nieren: Dialyse, NTX, Kreatinin über 2,2.		
<p>Wenn der CHA₂DS₂-VASc-Score hoch ist (und damit ein hohes Kardioembolierisiko besteht), ist auch der HAS-BLED-score hoch (und damit auch das Blutungsrisiko hoch).</p>				
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 antithrombozytären Substanzen oder NSARs, C2-Abusus	1 oder 2 Punkte	




Herausforderung HAS-BLED-score > 3 (≥ 4)




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



Vorhofohr-Okkluder: Empfehlungen seit 2012

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Der interventionelle perkutane Verschluss des linken Vorhofohres kann bei Patienten mit hohem Schlaganfallrisiko und Kontraindikationen gegen eine Langzeittherapie mit oralen Antikoagulanzen in Erwägung gezogen werden. 	IIb	B
Eine chirurgische Exzision des linken Vorhofohres kann bei Patienten erwogen werden, die sich einer offenen Herzoperation unterziehen.	IIb	C

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

⁴  Der interventionelle Vorhofohrverschluss wird berechtigterweise nicht als gleichwertige Alternative zur dauerhaften Antikoagulation angesehen, sondern nur für die Gruppe der Patienten mit hohem Schlaganfallrisiko und Kontraindikationen gegen eine OAK empfohlen.



Vorhofflimmern aus der Sicht des Kardiologen ^Ë Praxisrelevantes

Gliederung:

- ✓ Sicherung der Differentialdiagnose Vorhofflimmern
- ✓ Stratifizierung des Patienten nach CHA₂DS₂-VASc- und HAS-BLED-Score
- Wenn OAK-Indikation: Vit. K-Antagonist oder DOAC?
- “ Wenn DOAC: welches in welcher Dosierung?
- “ OAK: lebenslang oder ggfls. intermittierend?
- “ ASS zur Thromboembolieprophylaxe?
- “ Umgang mit Blutungen



VHF: Vit. K-Antagonist oder DOAC?

Valvuläres VHF: Vit. K-Antagonist (DOAC nicht zugelassen)

1) weil bei den DOAC-Zulassungsstudien VHF-Patienten mit \geq mittelschwerer Mitralstenose und mechanischem Klappenersatz nicht untersucht wurden.

2) Price et al.
(off-label)

Journal of the American College of Cardiology
© 2012 by the American College of Cardiology Foundation
Published by Elsevier Inc.

Vol. 60, No. 17, 2012
ISSN 0735-1097/\$36.00

CORRESPONDENCE

Research

Correspondence

Mechanical Valve Thrombosis With Dabigatran

3) weil Dabigatran bei der 2012 abgebrochenen RE-ALIGN-Studie mehr Schlaganfälle und Thrombosen an mechanischen Herzklappen zeigte als Marcumar.

Eikelboom JW et al: N Engl J Med 2013; 369:1206-1214



VHF: Vit. K-Antagonist oder DOAC?

Nicht-valvuläres VHF:

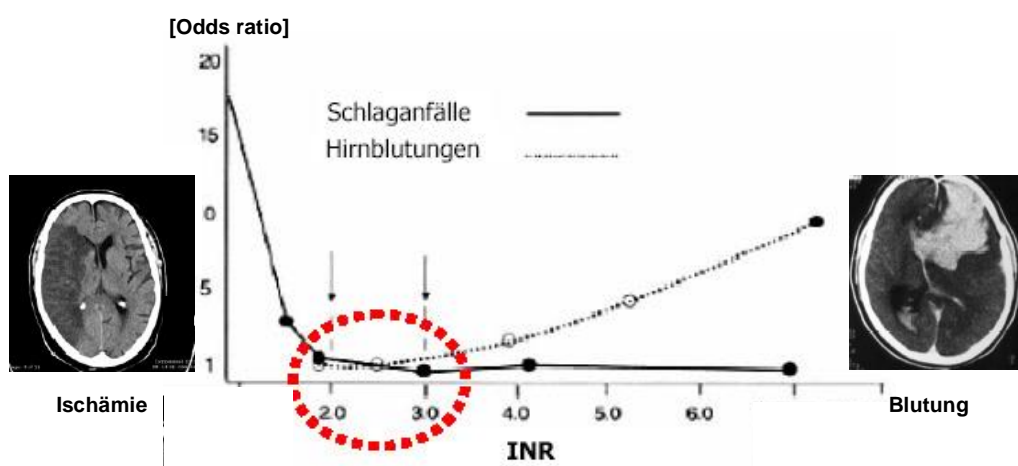
Marcumar, wenn

- 1) Patientenwunsch (Antidot-Debatte)
- 2) Kontraindikation zum DOAC (Niereninsuffizienz)
- 3) der Patient bereits darauf eingestellt ist und der Patient gut damit zurecht kommt und die TTR > 60% beträgt

(TTR = time therapeutic range mit INR 2,0 bis 3,0)



therapeutic range



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



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)

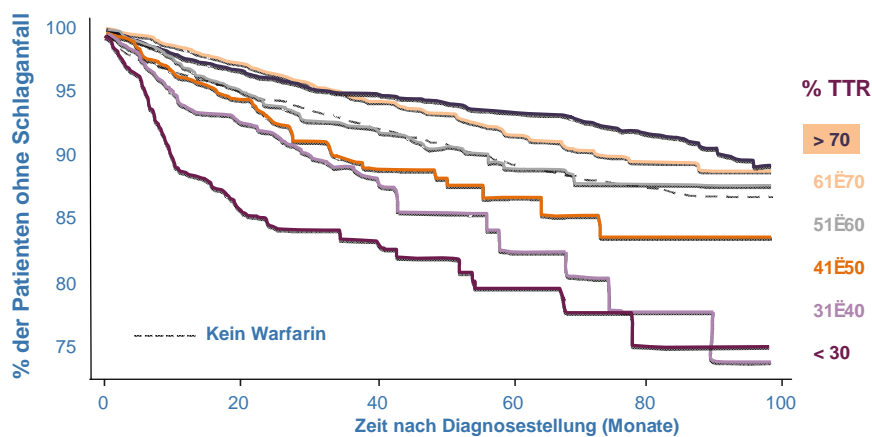
Adam J. Rose, MD, MSc, Elaine M. Hylek, MD, MPH, Al Ozonoff, PhD, Arlene S. Ash, PhD, Joel I. Reisman, AB and Dan R. Berlowitz, MD, MPH

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; 106:968-977

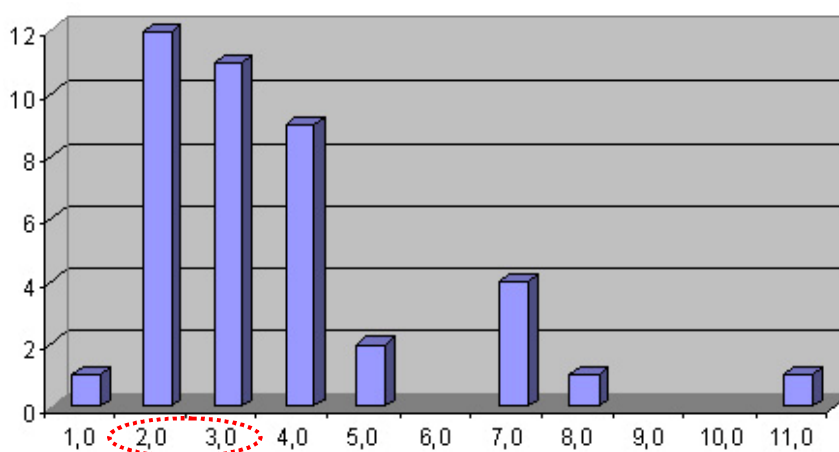


Optimierung der TTR unter Marcumar

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



INR-Werte bei cerebraler Blutung unter Vit. K-Antagonist



N = 41

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



INR-Wert in TR verhindert keine cerebrale Blutung

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

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



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



VHF: Vit. K-Antagonist oder DOAC?

Nicht-valvuläres VHF:

DOAC, wenn

- 1) stark schwankende INR-Werte (TTR niedrig)
- 2) Marcumar wegen Wechselwirkungen problematisch
- 3) Marcumar kontraindiziert
- 4) Wenn OPs anstehen (Problem bridging)
- 5) Kardioembolie unter Marcumar
- 6) Hirnblutung unter Marcumar (ÞUSPÍ für DOAC)
- 7) Ersteinstellung (LL: beste Option)



Vorhofflimmern aus der Sicht des Kardiologen Æ Praxisrelevantes

Gliederung:

- ✓ Sicherung der Differentialdiagnose Vorhofflimmern
- ✓ Stratifizierung des Patienten nach CHA₂DS₂-VASc- und HAS-BLED-Score
- ✓ Wenn OAK-Indikation: Vit. K-Antagonist oder DOAC?
- Wenn DOAC: welches in welcher Dosierung?
- “ OAK: lebenslang oder ggfls. intermittierend?
- “ ASS zur Thromboembolieprophylaxe?
- “ Umgang mit Blutungen



Welches DOAC wie dosiert für welchen Patienten ?

J. Camm, London, Cardiology update, Davos 2013, ergänzt Wendt 2016

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	Apixa 2x2,5 mg, Edoxa 1x30mg Rivaroxaban 1 x 15 mg
Gastrointestinale Unverträglichk.	Substanz bzw. Dosis ohne dokumentierte GI-NW	
Patientenkomfort	Substanz, die nur 1x/die essensunabhängig eingenommen wird	
Wechselwirkungen mit CYP450-Ind. und P-gp-Inhibitoren	keine Interaktionen	

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 Alter: CAVE !!!

	m/w	[J]	[KG]	[Krea]	[GFR Labor]	[Cockcroft]
♂	Wen.	61	82	0,97	83	91
♂	Seif.	68	85	1,33	57	66
♀	Coll.	90	60	1,22	37	29



Nierenfunktion und DOACs

Muß ein DOAC wegen Niereninsuffizienz abgesetzt werden, ist die beste Alternative:

- ? Heparin
- ? Marcumar
- ? ASS + Clopidogrel
- ? LAA-Verschluß



Welches DOAC wie dosiert für welchen Patienten ?

J. Camm, London, Cardiology update, Davos 2013, ergänzt Wendt 2016

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 anamnestische 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	Apixa 2x2,5 mg, Edoxa 1x30mg 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 1x/die essensunabhängig eingenommen wird	Edoxaban 1 x 60mg
Wechselwirkungen mit CYP450-Ind. und P-gp-Inhibitoren	keine Interaktionen	kompliziert

DOAC-Interaktionen mit Antiarrhythmika

Table 6 Effect on NOAC plasma levels (AUC) from drug-drug interactions and clinical factors, and recommendations towards NOAC dose adaptation

	Via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Antiarrhythmic drugs					
Amiodarone	moderate P-gp competition	+12–60%	No PK data ³	+40%	Minor effect ³ (use with caution if CrCl <50 mL/min)
Digoxin	P-gp competition	No effect	No data yet	No effect	No effect
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect	+40%	No data yet	Minor effect ³ (use with caution if CrCl 15–50 mL/min)
Dronedarone	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+70–100% (US: 2 x 75 mg if CrCl 30–50 mL/min)	No PK or PD data: caution	+85% (Reduce NOAC dose by 50%)	Moderate effect ³ but no PK or PD data: caution and try to avoid
Quinidine	P-gp competition	+53%	No data yet	+77% (No dose reduction required by label)	Extent of increase unknown
Verapamil	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12–180% (reduce NOAC dose and take simultaneously)	No PK data	+53% (SR) (No dose reduction required by label)	Minor effect ³ (use with caution if CrCl 15–50 mL/min)



Updated EHRA Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with non-valvular atrial fibrillation.
Heidbuchel H et al, EP Europace 17: 1467-1507 (2015)

DOAC-Interaktionen mit Atorvastatin und Antibiotika

Table 6 Effect on NOAC plasma levels (AUC) from drug–drug interactions and clinical factors, and recommendations towards NOAC dose adaptation (continued)

	Via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Other cardiovascular drugs					
Atorvastatin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+18%	No data yet	No effect	No effect
Antibiotics					
Clarithromycin; Erythromycin	moderate P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+15–20%	No data yet	+90% (reduce NOAC dose)	+30–54%
Rifampicin***	P-gp/BCRP and CYP3A4/CYP2J2 inducers	minus 66%	minus 54%	avoid if possible: minus 35%, but with compensatory increase of active metabolites	Up to minus 50%
Antiviral drugs					
HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir)	P-gp and BCRP competition or inducer; CYP3A4 inhibition	No data yet	Strong increase	No data yet	Up to +153%
Fungostatics					
Fluconazole	Moderate CYP3A4 inhibition	No data yet	No data yet	No data yet	+42% (if systemically administered)
Itraconazole; Ketoconazole; Posaconazole; Voriconazole;	potent P-gp and BCRP competition; CYP3A4 inhibition	+140–150% (US: 2 x 75 mg if CrCl 30–50 mL/min)	+100%	+87–95% (reduce NOAC dose by 50%)	Up to +160%



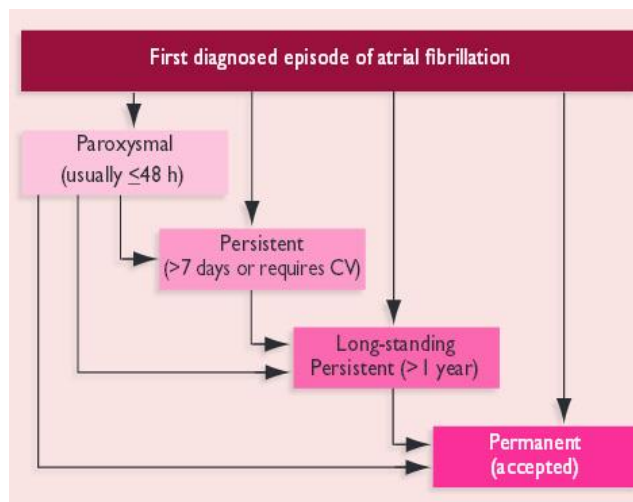
Updated EHRA Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with non-valvular atrial fibrillation.
Heidbuchel H et al, EP Europace 17: 1467-1507 (2015)

Vorhofflimmern aus der Sicht des Kardiologen – Praxisrelevantes

Gliederung:

- ✓ **Sicherung der Differentialdiagnose Vorhofflimmern**
- ✓ **Stratifizierung des Patienten nach CHA₂DS₂-VASc- und HAS-BLED-Score**
- ✓ **Wenn OAK-Indikation: Vit. K-Antagonist oder DOAC?**
- ✓ **Wenn DOAC: welches in welcher Dosierung?**
- **OAK: lebenslang oder ggfls. intermittierend?**
- “ **ASS zur Thromboembolieprophylaxe?**
- “ **Umgang mit Blutungen**

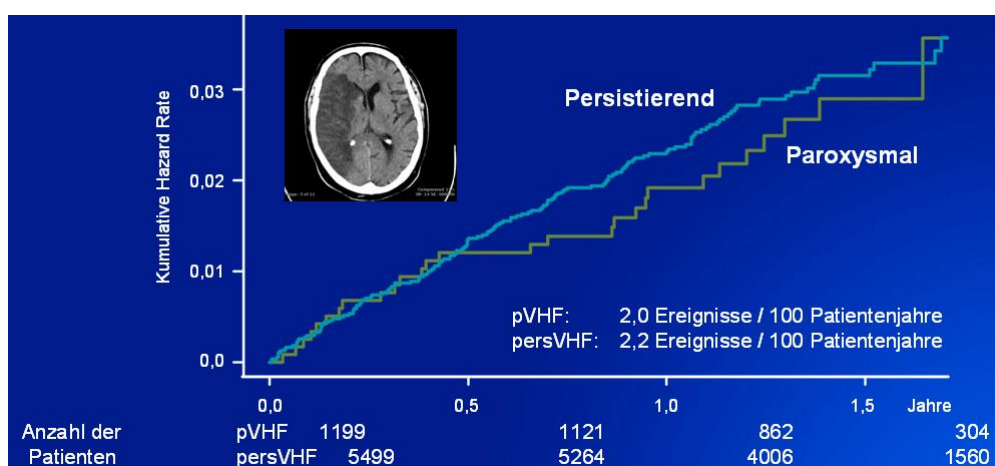
PPP-Klassifizierung von VHF, erweitert 2010



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



Führt paroxysmales VHF zu weniger Kardioembolien als persistierendes VHF?



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



Sind asymptotische VHF-Episoden weniger gefährlich?

2580 SM/ICD-Träger ohne VHF-Anamnese

ASSERT I

- “ 10% asymptotische VHF-Episoden
- “ Risiko für syst. Embolie / Schlaganfall war bei diesen Patienten um 13% erhöht

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



Wie ist der zeitliche Zusammenhang zwischen asymptotischem VHF und Kardioembolie?

2580 SM/ICD-Träger ohne VHF-Anamnese

ASSERT II

- “ viele Episoden, in deren Folge es zu einer Kardioembolie kam, liefen kürzer als 48h
- “ nur bei 8% der Episoden trat das Ereignis kürzer als 30 Tage nach ihrem Beginn auf
- “ bei anderen dauerte es z.T. > 1 Jahr

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



Fazit: OAK (wenn indiziert): lebenslang oder intermittierend?

- “ OAK frühzeitig beginnen (nicht erst nach 48h)
- “ einmal VHF → immer Embolierisiko → immer OAK

Gesicherte Ausnahmen: pausieren bei OPs
pausieren bei Blutungen
term. Niereninsuffizienz

Mögliche Ausnahmen: perioperatives VHF
1 Jahr Rezidivfreiheit nach PVI



Vorhofflimmern aus der Sicht des Kardiologen Ë Praxisrelevantes

Gliederung:

- ✓ Sicherung der Differentialdiagnose Vorhofflimmern
- ✓ Stratifizierung des Patienten
nach CHA₂DS₂-VASc- und HAS-BLED-Score
- ✓ Wenn OAK-Indikation: Vit. K-Antagonist oder DOAC?
- ✓ Wenn DOAC: welches in welcher Dosierung?
- ✓ OAK: lebenslang oder ggfls. intermittierend?
- ASS zur Thromboembolieprophylaxe?
- Umgang mit Blutungen



Sekundärprävention des Schlaganfalls mit ASS



13.06.2016

Sekundärprävention des Schlaganfalls mit ASS

THE LANCET

online 18. Mai 2016

Online First Current Issue All Issues Special Issues Multimedia Information for Authors
 All Content [Advanced Search](#)

< Previous Article Online First Next Article >

Articles

Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials

Prof Peter M Rothwell, FMedSci, Prof Ale Algra, MD, Prof Zhengming Chen, MBBS, Prof Hans-Christoph Diener, MD, Prof Bo Norrving, PhD, Ziyah Mehta, DPhil

Sekundärprävention des Schlaganfalls mit ASS

Fazit: Die frühzeitige Sekundärprävention mit Plättchenhemmern, Blutdrucksenkern und Statinen kann das vor allem in den ersten Wochen stark erhöhte Risiko für Schlaganfallrezidive erheblich senken.

Frage: Gilt das auch für die SP nach TIA wegen VHF?

*Rothwell, P., Diener, HC et al:
Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke
after TIA and ischaemic stroke:
Time-course analysis of randomized trials.
Lancet online 18. Mai 2016*



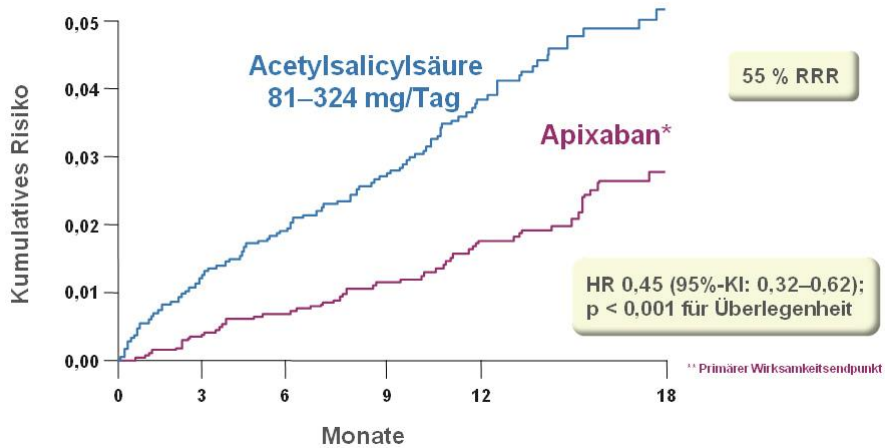
AVERROES

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



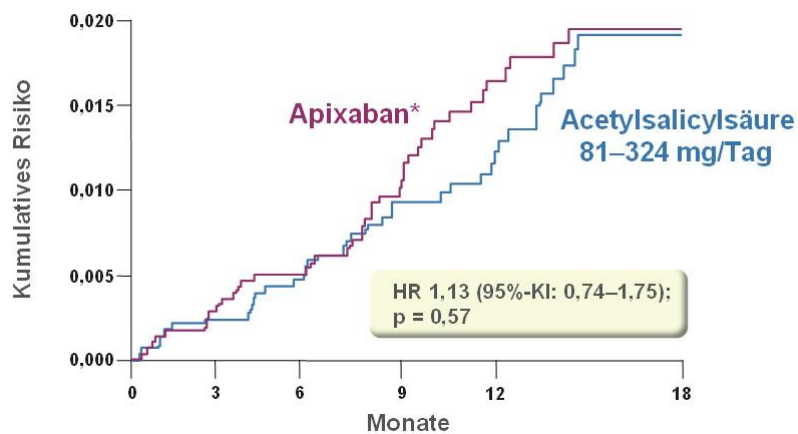
AVERROES: Schlaganfall oder systemische Embolie



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



Sekundärprävention des Schlaganfalls 2016

ASS bei ischämischem Schlaganfall ohne VHF:

Ja, ASS frühzeitig
plus RR-Senkung
plus Statin

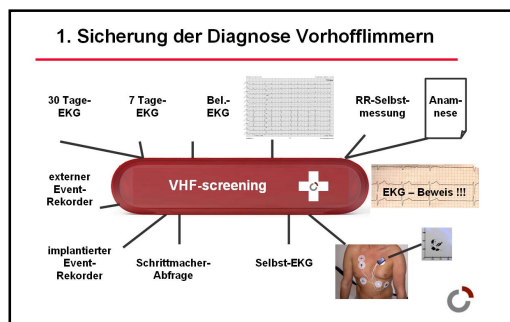
ASS bei ischämischem Schlaganfall wegen VHF:

out



Sekundärprävention des Schlaganfalls 2016

Vor die Therapie haben
die Götter die Diagnose
gesetzt.Í



*Franz Volhard
1872 bis 1950*



Vorhofflimmern aus der Sicht des Kardiologen ^Ë Praxisrelevantes

Gliederung:

- ✓ Sicherung der Differentialdiagnose Vorhofflimmern
- ✓ Stratifizierung des Patienten nach CHA₂DS₂-VASc- und HAS-BLED-Score
- ✓ Wenn OAK-Indikation: Vit. K-Antagonist oder DOAC?
- ✓ Wenn DOAC: welches in welcher Dosierung?
- ✓ OAK: lebenslang oder ggfls. intermittierend?
- ✓ ASS zur Thromboembolieprophylaxe?
- Umgang mit Blutungen



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)
- “ Seit 2016 Antidotgabe in Akutklinik möglich.
- “ Ggfls. chir. Intervention mit Verfahren zur Blutungskontrolle, Blut-/Flüssigkeitsersatz und Kreislaufunterstützung
- “ Sonstige Blutprodukte (gefrorenes Frischplasma, Thrombozytenkonzentrat) müssen nicht mehr in Betracht gezogen werden.



Umgang mit Blutungen (2)



Cave: pflanzliche Begleitmedikation!

Dr. Wolz
— Seit 1969 —

**Tomatenwirkstoff schließt
Medikamentenlücke**

efsa bestätigt
European Food Safety Authority



Thromboflow®: 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 !



Herz aus dem Takt, Hirn bedroht – Was nun?

Bad Vilbel, 13. Juli 2016



**Vorhofflimmern aus Sicht des Kardiologen -
Praxisrelevantes.**

www.prof-wendt.de

