

Herausforderung Antikoagulation in der Praxis

Dr. Thomas Schramm, Köln; Dr. Markus Pfistner, Ulm; Dr. Petra Sandow, Berlin

Zusammenfassung

Die Evidenz zur Antikoagulation hat sich in den letzten zehn Jahren mit der Einführung der Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen (NOAK) enorm erweitert. Trotzdem gibt es in den verschiedenen Leitlinien immer noch Wissenslücken, die bei bestimmten Risikopatienten in der täglichen Praxis individuelle Entscheidungen für die Antikoagulation notwendig machen.

Insbesondere die kombinierte Antikoagulation in Form der Dual- und Tripeltherapie bietet in Anbetracht der unvollständigen Evidenz noch Spielräume bei der Entscheidung für die richtige Therapie, um das individuelle Risiko möglichst optimal zu reduzieren.

In dieser Fortbildung soll an verschiedenen Patientenfällen aus der kardiologisch-interventionellen, angiologischen und hausärztlichen Praxis verdeutlicht werden, wo genau Unsicherheiten bei der Antikoagulation bestehen, welche Entscheidungsspielräume bestehen und wie mögliche Lösungen aussehen können. Die Darstellung der Einflussfaktoren auf Adhärenz und Persistenz bei der Antikoagulation rundet das Bild ab.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ individuelle Vorgehensweisen bei der Antikoagulation von Patienten mit und ohne Vorhofflimmern sowie zusätzlichen Risikofaktoren,
- ✓ aktuelle Leitlinienempfehlungen zur Antikoagulation von ausgewählten Risikopatienten,
- ✓ die Bedeutung der COMPASS- und VOYAGER-PAD-Studie zur Antikoagulation von Patienten im Sinusrhythmus,
- ✓ die Definition von Compliance, Adhärenz und Persistenz und
- ✓ Faktoren, die Adhärenz und Persistenz beeinflussen.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Webinar-Aufzeichnung bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 4 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Redaktionelle Leitung/Realisation

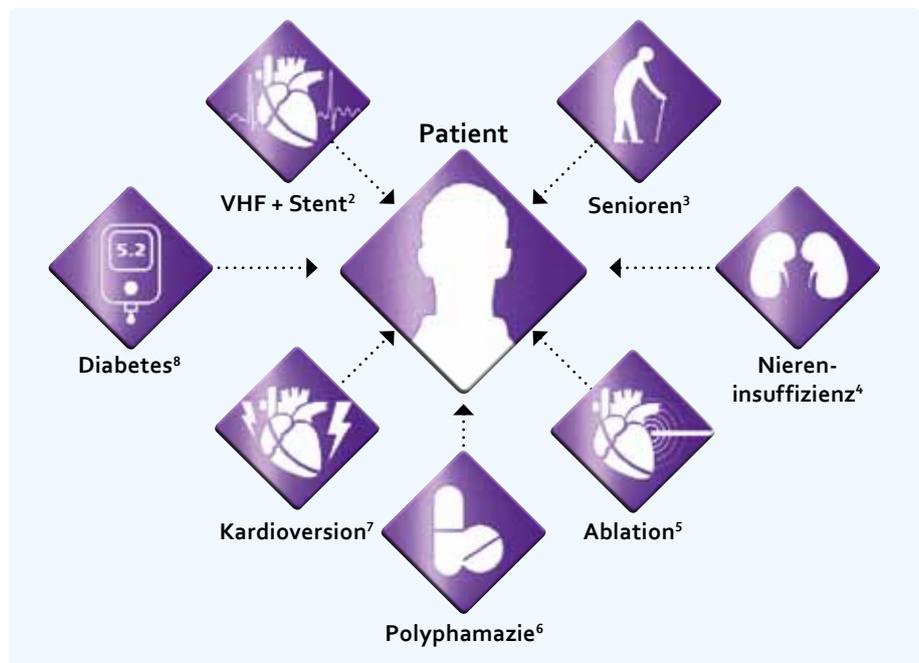
J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de



EINLEITUNG

Ist die Antikoagulation in der Praxis mittlerweile ein einfaches Unterfangen? Ein Blick in die aktuellen europäischen Leitlinien weist nicht nur auf die zahlreichen Risikofaktoren hin, die zum Vorhofflimmern (VHF) beitragen, wie zum Beispiel Bluthochdruck oder exzessiver Ausdauersport, sondern zeigt auch, mit welchen zusätzlichen Risikofaktoren ein Patient mit Vorhofflimmern im Laufe seines Lebens konfrontiert werden kann, die seine Prognose unmittelbar beeinflussen [1]. Zusätzliche Komorbiditäten verstärken die Komplexität der Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern. Bis zu 40 % der VHF-Patienten haben bei Diagnosestellung bereits einen gesicherten Diabetes mellitus und 65 % eine eingeschränkte Nierenfunktion. Alle drei Krankheitsbilder beeinflussen sich gegenseitig und potenzieren das Mortalitätsrisiko für die Patienten. Diabetes beschleunigt das Auftreten von Vorhofflimmern, eine chronische Niereninsuffizienz erhöht das Blutungs- und Schlaganfallrisiko. Ein Drittel der Patienten mit einem Typ-2-Diabetes entwickelt im Verlauf der Erkrankung eine Niereninsuffizienz. Diabetes mellitus ist damit die häufigste Ursache für Nierenversagen [1–11]. Neben diesen Komorbiditäten sind aber auch Faktoren wie Ablation, Kardioversion, Stentimplantation oder einfach nur das zunehmende Lebensalter der Patienten relevant (● **Abb. 1**). Die Evidenz zur Wirksamkeit einer Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern, zusätz-

Abbildung 1
Mögliche Risikofaktoren bei Patienten mit einer Antikoagulationstherapie (modifiziert nach [12–18])
Abkürzungen:
VHF = Vorhofflimmern



lichen Risikofaktoren und Komorbiditäten ist in den letzten Jahren enorm gewachsen. Subgruppenanalysen großer klinischer Studien zur Antikoagulation oder einzelne Studien mit einer definierten Risikoklientel haben dazu beigetragen [12–18]. Trotzdem gibt es immer noch Wissenslücken in den Leitlinien, die bei einigen Patienten eine wirksame und sichere Antikoagulation zu einer Herausforderung machen. Ein weiterer Aspekt, der die Betreuung von antikoagulierten Patienten in der Praxis beeinflusst, ist das zunehmende Monitoring durch Gesundheits-Apps und implantierte Devices, die der Patient selbst anwendet und auslesen kann und deren Daten auf der einen Seite helfen können, die Therapie sinnvoll zu modifizieren, auf der anderen Seite aber zu häufigen und aus ärztlicher Sicht nicht immer notwendigen Anfragen der Patienten in der Praxis führen. Ein weiterer Aspekt beeinflusst die Antikoagulation: Nimmt der Patient seine Medikation auch wirklich so ein, wie sie verordnet wird? Die Basis für eine gute Adhärenz und Persistenz ist die Einsicht des Patienten in die Notwendigkeit der Behandlung. Antikoagulation ist trotz Evidenz, trotz neuer Antikoagulanzen und trotz ausführlicher Leitlinien in der Praxis

nicht einfach geworden. Fest steht allerdings, dass das Screening nach Risikofaktoren ein wichtiger Bestandteil der Diagnostik sein muss, um die Patienten gezielt behandeln zu können [1]. In dieser Fortbildung werden einige komplexe Fälle vorgestellt und Lösungsmöglichkeiten diskutiert.

WAS DIE ORALE ANTIKOAGULATION MIT NOAK EINFACH MACHT

Die Leitlinienempfehlungen sind in der Tat einfach: Patienten mit einem Vorhofflimmern werden antikoaguliert. Nicht-Vitamin-K-abgängige orale Antikoagulantien (NOAK) sind gegenüber Vitamin-K-Antagonisten (VKA) zu bevorzugen und sollen bei allen männlichen Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score über 1 und bei allen weiblichen Patienten mit einem Score 2 eingesetzt werden. Nur bei Patienten mit mechanischen Klappenprothesen oder einer höhergradigen Mitralstenose gilt nach wie vor die Antikoagulation mit VKA als gesetzt [1]. Die Subgruppenanalyse einer Studie mit Edoxaban zeigte, dass das NOAK in allen Altersgruppen gleich wirksam und sicher ist [19], und eine Subgruppenanalyse der RE-LY-Studie mit Dabigatran lieferte den Beleg, dass der Nutzen des NOAK gegenüber Warfarin auch bei Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz erhalten bleibt [20]. Bei der ARISTOTLE-Studie mit Apixaban versus Warfarin wurden Untergruppen mit Patienten analysiert, die eine unterschiedliche Anzahl von Begleitmedikamenten zusätzlich zur Antikoagulation eingenommen hatten. Auch bei mehr als neun Begleitmedikamenten bleibt der Nutzen des NOAK erhalten [21]. Rivaroxaban ist Warfarin auch bei den Patienten überlegen, die eine moderate Niereninsuffizienz haben [14]. Metaanalysen bestätigen die Wirksamkeit und Anwendungssicherheit bei Patientengruppen mit den genannten Risikofaktoren [22]. Ein wichtiger Aspekt ist allerdings die korrekte Dosierung der verschiedenen NOAK (● **Tab. 1**), bei der je nach Substanz Nierenfunktion, Körpergewicht, Alter und Begleitmedikation zu berücksichtigen sind [1]. Die Leitlinien empfehlen deshalb eine regelmäßige Bestimmung der GFR. Das Untersuchungsintervall in Monaten kann nach einer Faustregel ermittelt werden, indem die aktuelle GFR durch 10 dividiert wird: Eine GFR von 60 ml/min sollte also alle sechs Monate überprüft werden [23].

Tabelle 1

Empfehlungen zur Dosisanpassung von NOAK bei Patienten mit Vorhofflimmern und chronischer Niereninsuffizienz gemäß ESC-Leitlinie 2020. Die NOAK-Therapie muss entsprechend dem Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil bei verschiedenen Patientensubgruppen optimiert werden (modifiziert nach [1])

*Bei Patienten mit KrCl <15 bis 29 ml/min mit Vorsicht anzuwenden und bei Patienten mit KrCl <15 ml/min nicht empfohlen

Abkürzungen:

bid = zweimal täglich

od = einmal täglich

KrCl = Kreatinin-Clearance

NOAK = Nicht-Vitamin-K-abhängiges orales Antikoagulans

	APIXABAN	DABIGATRAN	EDOXYBAN	RIVAROXABAN
Standarddosis	5 mg bid	150 mg bid	60 mg od	20 mg od
Niedrigere Dosis		110 mg bid	30 mg od	
Reduzierte Dosis	2,5 mg bid		30 mg od/15 mg od	15 mg od
Kriterien für die Dosisreduktion	<ul style="list-style-type: none"> ≥2 der folgenden: ■ Alter ≥80 Jahre ■ Körpergewicht ≤60 kg ■ Serumkreatinin ≥1,5 mg/dl (133 µmol/l) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Alter ≥80 Jahre ■ Komedikation mit Verapamil oder ■ erhöhtes Blutungsrisiko 	<ul style="list-style-type: none"> ■ KrCl 30–50 ml/min ■ Körpergewicht ≤60 kg ■ Komedikation mit Verapamil, Chinidin oder Dronedaron 	<ul style="list-style-type: none"> ■ KrCl 15–49 ml/min*

PATIENTENFALL:

Antikoagulation bei einem Patienten mit nvVHF und Verdacht auf KHK

77-jähriger Patient mit permanentem nicht-valvulärem Vorhofflimmern bei ausreichender Frequenzkontrolle und mit ausgeprägtem kardiovaskulären Risikoprofil. Seit Jahren zufriedenstellend mit Phenprocoumon antikoaguliert, aktueller INR (International normalized Ratio) 2,5. In den letzten ein bis zwei Wochen zunehmende Luftnot und reduzierte Alltagsbelastbarkeit. Im Langzeit-EKG vermehrte ventrikuläre Extrasystolen. Überweisung zum Kardiologen zum Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung (KHK). Troponin T und Brain Natriuretic Peptide (BNP) unauffällig. Die Koronarangiografie ergab eine filiforme



Abbildung 2

Darstellung der Kombinationsoptionen zur Antikoagulation bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (nvVHF) und perkutaner Koronarintervention (PCI) gemäß ESC/EACTS-Leitlinienupdate von 2017 zur Antikoagulation bei Patienten mit KHK (modifiziert nach [24])

¹ Die periprozedurale Gabe von ASS und Clopidogrel ist während der PCI unabhängig von der Behandlungsstrategie empfohlen.

² Als hohes ischämisches Risiko gilt ein akutes klinisches Erscheinungsbild oder anatomisch-prozedurales Merkmal, das das Risiko für einen Myokardinfarkt erhöhen könnte.

³ Blutungsrisiko kann durch den HAS-BLED- oder ABC-Score eingeschätzt werden.

Abkürzungen:

VHF = Vorhofflimmern

PCI = Perkutane Koronarintervention

OAK = Orale Antikoagulation

ASS = Acetylsalicylsäure

VKA = Vitamin-K-Antagonist

NOAK = Nicht-Vitamin-K-abhängiges orales Antikoagulans

M = Monate

ESC = European Society of Cardiology

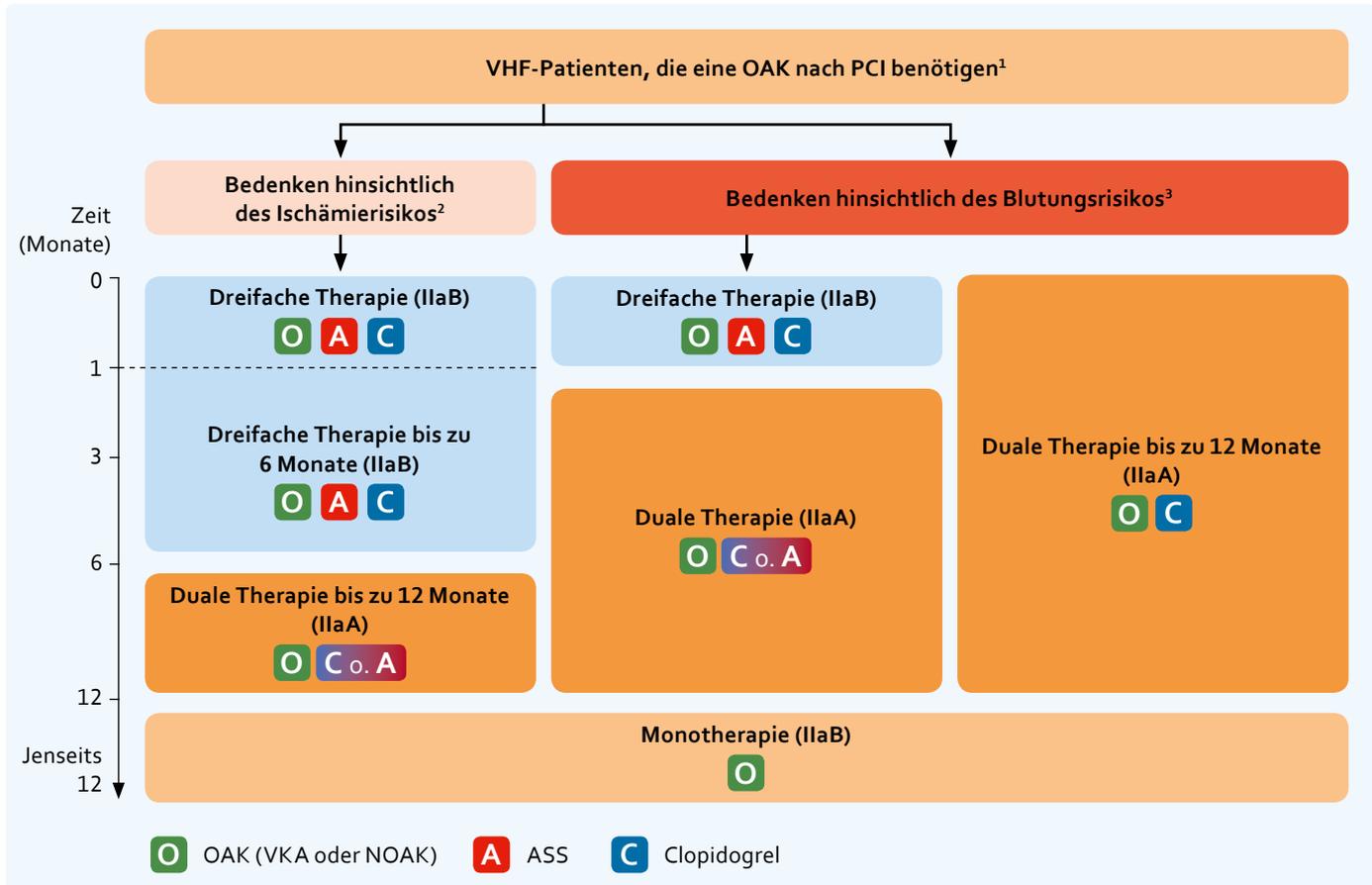
EACTS = European Association for Cardiothoracic Surgery

RCA-Stenose mit Thrombus, die erfolgreich mit einem Drug-eluting Stent (DES) versorgt wurde. Die Empfehlung für die Antikoagulation im Anschluss an die perkutane Koronarintervention (PCI) lautete Rivaroxaban 15 mg, ASS 100 mg und Clopidogrel 75 mg für vier Wochen, anschließend ein Jahr lang Rivaroxaban 15 mg und Clopidogrel 75 mg, danach nur noch Rivaroxaban 15 mg.

LEITLINIENEMPFEHLUNGEN ZUR DIFFERENZIIERTEN ANTIKOAGULATION NACH PCI

Dieser Patientenfall zeigt mit Blick auf die Leitlinien von 2017 [24], dass die getroffene Entscheidung zur Antikoagulation mit einer Dreifachkombination abhängig vom individuellen Ischämie- und Blutungsrisiko durchaus kontrovers diskutiert werden kann (● Abb. 2). Bei der Leitlinienempfehlung von 2017 wurde berücksichtigt, dass Patienten mit Vorhofflimmern, die einen Stent benötigen, nach der Implantation sehr häufig bluten. Für die Antikoagulation wurden dann abhängig vom Blutungsrisiko verschiedene Optionen zur Antikoagulation vorgeschlagen. Bei dem oben genannten Patienten hätte die Antikoagulation nach der Stentimplantation auch ohne ASS, also nur mit einem NOAK und Clopidogrel, erfolgen können. Für die Tripeltherapie für vier Wochen hat man sich bei diesem Patienten deshalb entschieden, weil bei der Koronarangiografie noch ein Thrombus sichtbar war. Je nach Größe des Thrombus hätte diese Tripeltherapie leitlinienkonform durchaus noch für einen Zeitraum von mehr als vier Wochen fortgeführt werden können [24].

Inzwischen liegen für alle NOAK Studien vor, die gezeigt haben, dass das Blutungsrisiko durch die Kombination mit einem Thrombozytenaggregationshemmer niedriger ist und damit auch nicht mehr Restenosen entstehen. In den Leitlinien von 2019 zur Antikoagulation von KHK-Patienten mit VHF und einer perkutanen Koronarintervention (PCI) wurde deshalb mit einer Ia-Evidenz empfohlen, bevorzugt mit NOAK zu behandeln und mit einer Antiplättchentherapie zu ergänzen [25]. In den Leitlinien zur antithrombotischen Therapie von 2020 wird empfohlen,



eine Tripeltherapie möglichst zu vermeiden, ohne dabei das Risiko einer Stentthrombose aus dem Blick zu verlieren [26].

WICHTIG FÜR DIE ZUSAMMENARBEIT ZWISCHEN FACH- UND HAUSARZT

Damit der Patient nach einer fachärztlichen Intervention und der manchmal komplexen medikamentösen Einstellung seine Therapie auch kontinuierlich fortsetzt, ist eine gute Kommunikation zwischen Fach- und Hausarzt unerlässlich. Der Hausarzt kennt das Umfeld seiner Patienten meist besser als der Facharzt und muss die Entscheidungen des Facharztes nachvollziehen können, um sie dem Patienten nach der Intervention nochmals zu erklären. Gerade bei älteren Patienten ist diese nochmalige Aufklärung erforderlich, weil viele Fragen sich erst im Nachgang ergeben. Wenn der Patient nicht verstanden hat, warum er seine Medikamente nehmen soll, hat das Konsequenzen für die Adhärenz und damit letzten Endes auch für die Prognose. Oft findet sich im Arztbrief des Facharztes an den Hausarzt keine ausreichende Begründung für die Wahl der Antikoagulation. Der Hinweis auf die Leitlinien reicht nicht aus. Wenn der Hausarzt nicht nachvollziehen kann, warum der Facharzt sich für eine Mono-, Dual- oder Tripeltherapie entschieden hat, kann er das auch den Patienten nicht hinreichend erklären.

PATIENTENFALL:

Antikoagulation bei einem Hochrisikopatienten mit NSTEMI nach mehrfacher PCI

70-jähriger Patient mit koronarer Dreifäßerkrankung mit zuletzt NSTEMI (Nicht-ST-Hebungsinfarkt) und PCI/DES bei subtotaler Hauptstammstenose und perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA) einer RCA-In-Stent-Stenose (Right coronary artery) 2020 bei Zustand nach PTCA und DES-Implantation einer kritischen proximalen „Left-anterior descending“- (LAD-) Stenose 2016 bei diffuser Gefäßsklerose mit deutlich dilatativ veränderter LAD und retrograd versorgtem kleinen RCA-Endastverschluss und Zustand nach RCA-Intervention 2012. Herzinsuffizienz mit mittelgradig eingeschränkter Pumpfunktion (Ejektionsfraktion ca. 40 %) ohne Hinweis auf kardiale Dekompensation bei Akinesie inferior. Ventrikuläre Extrasystolie bei guter Leistungsfähigkeit von 200 Watt in der Fahrradergometrie, Hypercholesterinämie mit einem Low-density Lipoprotein (LDL) von aktuell 77 mg/dl (noch über dem Zielwert von <55 mg/dl), arterielle Hypertonie, diabetogene Stoffwechsellage und PAVK im Stadium I ohne Einschränkung der Gehstrecke. Die aktuelle Herzinsuffizienzmedikation entspricht den Leitlinienvorgaben. Zusätzlich erhält der Patient Pantoprazol 40 mg, Rosuvastatin 20 mg, Bempedoinsäure 180 mg, Ezetimib 10 mg sowie zur Antikoagulation Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich und ASS 100 mg.

LEITLINIENEMPFEHLUNGEN ZUR ANTIKOAGULATION BEI SINUSRHYTHMUS UND KHK

Bei koronarkranken Patienten im Sinusrhythmus mit einem hohen Risiko für eine erneute Thrombose oder einen Reinfarkt haben die positiven Ergebnisse der COMPASS-Studie die Leitlinien zur Antikoagulation erheblich beeinflusst. Die COMPASS-Studie hat gezeigt, dass die niedrige Dosis von 2,5 mg Rivaroxaban zweimal täglich in Kombination mit 100 mg ASS das Risiko von schweren Beinereignissen einschließlich Majoramputationen deutlich verringert. Unter der alleinigen Therapie mit 100 mg ASS einmal täglich waren Mortalität, Amputationsrate und die Inzidenz für schwere kardiovaskuläre Ereignisse deutlich höher als unter der Kombinationstherapie mit ASS und Rivaroxaban [27]. Noch vor einigen Jahren lautete die Empfehlung, nach einem akuten Koronarsyndrom zur Ereignispräven-





tion eine duale Plättchenhemmung mit Clopidogrel und ASS durchzuführen und diese nach zwölf Monaten zu beenden. Mittlerweile wird bei Risikopatienten mit einer KHK neben einer strengen Einstellung der LDL-Zielwerte eine lebenslange, niedrig dosierte duale antithrombotische Therapie mit einem NOAK und ASS empfohlen, wenn das Blutungsrisiko niedrig ist. Daten aus Studien mit Prasugrel, Ticagrelor und Clopidogrel stützen ebenfalls die Option einer langfristigen, wenn nicht sogar lebenslangen Antikoagulation [26, 25].

PATIENTENFALL:

Patient mit Thromboserezidiv und Blutung unter Tripeltherapie

70-jähriger Patient mit einer oberen gastrointestinalen Blutung aus einer Angiodysplasie des Duodenums bis auf einen Hb von 6,9 g/dl im Juni 2015 unter einer Tripeltherapie mit Rivaroxaban 15 mg, Clopidogrel 75 mg und ASS 100 mg jeweils einmal täglich nach PCI mit DES-Implantation im Mai 2015 bei koronarer Zweigefäßerkrankung. Zustand nach TVT rechts mit Lungenembolie im März 2015, arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, infrarenales asymptomatisches Bauchaortenaneurysma und PAVK I mit Zustand nach Stentimplantation der Arteria femoralis superficialis rechts. Nach Behandlung der gastrointestinalen Blutung wurde die Tripeltherapie fortgeführt mit Empfehlung zur regelmäßigen Kontrolle von Nierenretentionsparameter, Elektrolyte, Blutbild und Blutdruck, zielgenauer Einstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren sowie sonografischer Verlaufskontrolle des Bauchaortenaneurysmas.

Abbildung 3

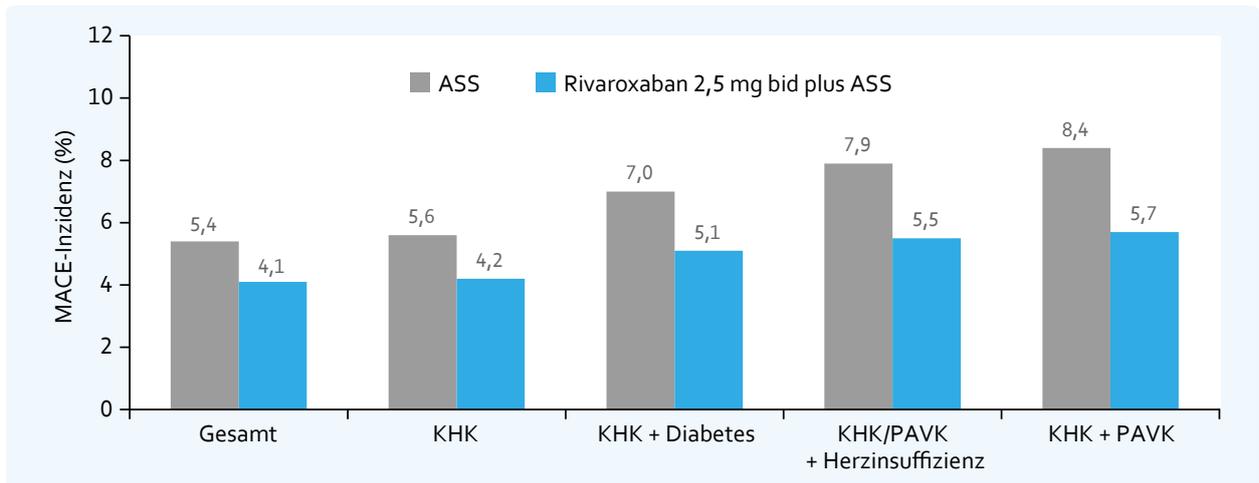
COMPASS-Studie: Darstellung der Ereignisraten in verschiedenen Subgruppen unter ASS im Vergleich zur Kombinationsbehandlung mit Rivaroxaban 2,5 mg bid und Acetylsalicylsäure (modifiziert nach [27, 28, 29])

Abkürzungen:

- MACE = Major adverse cardiac event
- KHK = Koronare Herzerkrankung
- PAVK = Periphere arterielle Verschlusskrankheit
- bid = zweimal täglich

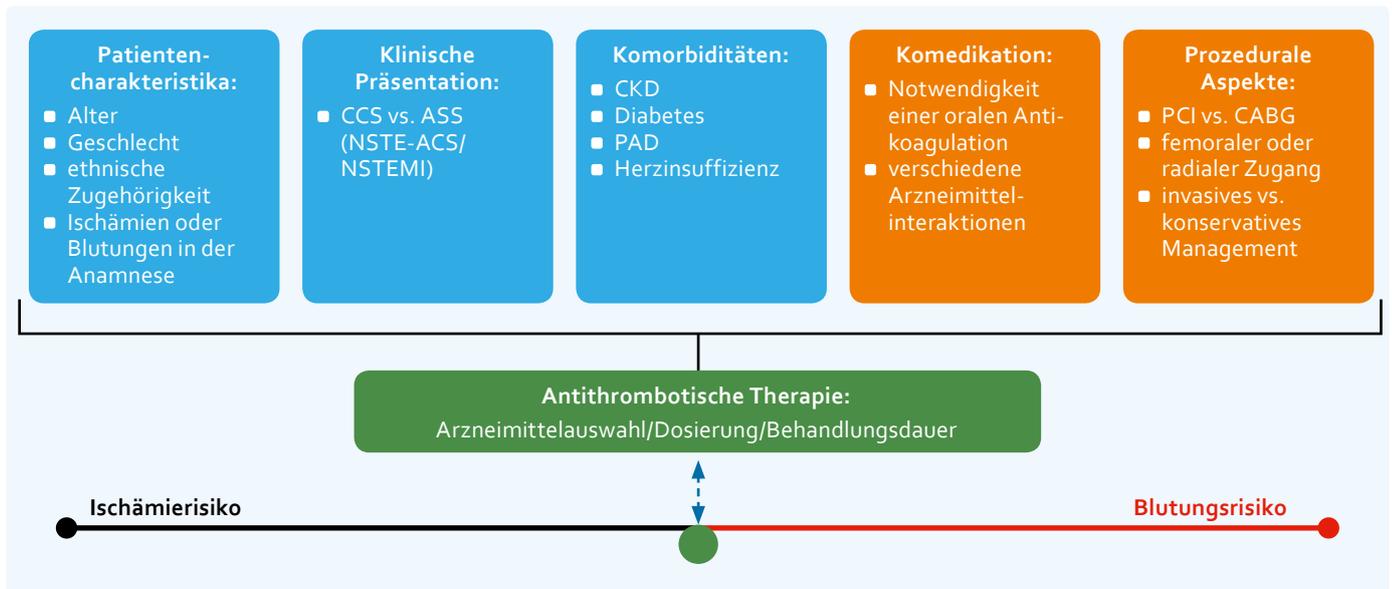
EVIDENZ UND EMPFEHLUNGEN ZUR ANTIKOAGULATION VON RISIKOPATIENTEN

Eine Subgruppenanalyse der COMPASS-Studien hat gezeigt, dass die Patienten von einer präventiven niedrig dosierten Therapie mit Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich und 100 mg ASS einmal täglich umso mehr profitieren, je mehr Risikofaktoren sie haben (● **Abb. 3**) [27, 28, 29]. Der zuvor geschilderte Patientenfall zeigt aber



auch, dass das individuelle Blutungsrisiko beachtet werden muss. Es kommt in jedem Fall darauf an, die richtige Balance zwischen einem ausreichenden Schutz vor einer erneuten Thrombose oder einem Reinfarkt und einem niedrigen Blutungsrisiko zu finden. In diese Entscheidung fließen zahlreiche intrinsische und extrinsische Faktoren ein (● **Abb. 4**) [25, 26].

Welche Bedeutung die Ergebnisse der COMPASS-Studie für die antithrombotischen Strategien der interventionellen Kardiologie hatten, wurde bereits geschildert. Für die Angiologen hatte diese Studie vergleichbare Konsequenzen; das hat



sich allerdings noch nicht in einer aktualisierten Leitlinie niedergeschlagen. Die mit einer venösen Thromboembolie (VTE) assoziierte Mortalitätsrate ist sehr hoch. Über eine halbe Million Todesfälle pro Jahr in Europa stehen in einem Zusammenhang mit einer VTE [30]. Eine geeignete VTE-Prophylaxe hat demnach eine hohe Priorität.

LEITLINIENEMPFEHLUNGEN ZUR DIAGNOSTIK UND THERAPIE DER VENÖSEN THROMBOEMBOLIE

Die in der alten S2-Leitlinie von 2015 festgelegten diagnostischen Prozesse zur Diagnose einer venösen Thromboembolie (VTE) oder einer tiefen Venenthrombose (TVT) sind Routine in der angiologischen Praxis. Erste Anlaufstelle von Patienten mit einer TVT ist meistens der Hausarzt, der mit einer einfachen Strategie den Verdacht auf eine Thrombose abklären und die Antikoagulation bereits einleiten soll. Für die Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer Thrombose eignet sich z. B. der Wells-Score; es reichen aber auch eigene und in der Praxis bewährte Schemata aus. Ist die Wahrscheinlichkeit gering, sollten die D-Dimere bestimmt werden. Ist der Test auf D-Dimere negativ, ist eine Thrombose ausgeschlossen. Ein positiver D-Dimer-Test gilt allerdings nicht als Thrombosenachweis. Hierzu ist eine Kompressionsultraschalluntersuchung notwendig. Die Höhe der D-Dimer-Konzentration korreliert nicht mit dem Schweregrad der Thrombose oder der Größe des Thrombus [31]. Wenn eine tiefe Beinvenenthrombose dokumentiert wurde, gibt es laut Leitlinie mehrere medikamentöse Optionen für die Antikoagulation. Das Spektrum reicht von verschiedenen Heparinen über NOAK bis zu den Vitamin-K-Antagonisten. Letztere werden zwar in der Leitlinie noch aufgeführt, sind aber aufgrund der guten Erfahrungen mit den NOAK und der erdrückenden Evidenz eigentlich keine Option mehr, weil eine wirksame Einstellung mit VKA viel zu lange dauert. Es gilt aber die dringende Empfehlung an den Hausarzt, die Antikoagulation in therapeutischen Dosierungen bereits bei Verdacht auf eine Thrombose einzuleiten, noch bevor ein Kompressionsultraschall die Diagnose bestätigt. Das Risiko von Blutungen ist in den ersten drei bis vier Tagen nach Beginn der Antikoagulation sehr gering [31]. Wenn bei dem Patienten zusätzlich zum Thromboseverdacht eine Dyspnoe oder eine Tachykardie besteht, sollte eine stationäre Einweisung erfolgen, weil sich eine Lungenembolie entwickelt haben könnte.

Abbildung 4

Intrinsische (blau) und extrinsische (orange) Variablen, die Auswahl, Dosierung und Dauer einer antithrombotischen Therapie gemäß der ESC-Leitlinien von 2020 für NSTEMI-Patienten beeinflussen (modifiziert nach [26])

Abkürzungen:

CCS = Chronisches Koronarsyndrom
 ACS = Akutes Koronarsyndrom
 NSTEMI-ACS/STEMI = Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung/
 ST-Hebungsinfarkt
 CKD = Chronische Niereninsuffizienz
 PAD = Periphere arterielle Verschlusskrankheit
 PCI = Perkutane Koronarintervention
 CABG = Koronare Bypassoperation



PATIENTENFALL:

Patient mit unkontrollierter Antikoagulation nach TVT

63-jähriger Patient mit Varikosis stellt sich Ende September 2022 zur regulären Kontrolluntersuchung vor. Der Patient berichtete, dass er wegen einer heftigen Divertikulitis Anfang August 2022 mehrere Tage im Bett gelegen habe und sich dann in der rechten Wade eine zunehmende Schwellung mit Wadenschmerzen entwickelt habe. In der Klinikambulanz sei eine TVT diagnostiziert worden und er sei dann ohne weitere Empfehlungen auf Rivaroxaban 15 mg zweimal täglich eingestellt worden. Zwischenzeitlich hätten der Hausarzt und sein Orthopäde die Antikoagulation mit unveränderter Dosierung weiter rezeptiert. Die Antikoagulation wurde nach unauffälligem sonografischen Kontrollbefund auf Rivaroxaban 20 mg einmal täglich umgestellt.

WICHTIG FÜR DIE HAUSÄRZTLICHE VERSORGUNG VON PATIENTEN MIT VENÖSER THROMBOEMBOLIE

In dem oben genannten Fall wurde die Rivaroxaban-Dosierung nach der Entlassung aus der Klinikambulanz in unveränderter Höhe weiterverordnet, ohne dies zu hinterfragen. Im Arztbrief fehlten offensichtlich klare Angaben, wann genau eine Dosisreduktion erfolgen oder die Antikoagulation abgesetzt werden kann. Auch der Patient war darüber nicht informiert. In der Hausarztpraxis kann es vorkommen, dass Folgerezepte im täglichen Routinebetrieb unterzeichnet werden, ohne die Dosierungsangaben zu überprüfen. Wenn eine Antikoagulation erfolgt, muss sichergestellt werden, dass Patient und Hausarzt über die weitere Vorgehensweise informiert werden.

EMPFEHLUNG ZUR DAUER DER ANTIKOAGULATION BEI VENÖSER THROMBOEMBOLIE

Wann eine Antikoagulation angezeigt ist, ist in den meisten Fällen klar. Unsicherheiten bestehen aber noch bei der Höhe der Dosierung und der Dauer der Antikoagulation. Hier bietet ein Ampelsystem für die Praxis eine gute Orientierung (● **Abb. 5**). Bei dem zuvor beschriebenen Patienten gibt es für die TVT als Ursache oder Trigger eine längere Immobilisierungsphase wegen einer heftigen Divertikulitis. Hier kann die Antikoagulation bereits nach wenigen Monaten beendet werden [32]. Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung, persistierenden Risikofaktoren oder einer schweren Thrombophilie werden langfristig antikoaguliert. Längere Flug- oder Busreisen gelten als relativ weiche Trigger und sind keine eindeutige Indikation für die Antikoagulation. Es gibt keinerlei Evidenz dafür, ab welcher Flug-

Abbildung 5

Schematische Darstellung zur Dauer der Antikoagulation abhängig von der Ursache der venösen Thromboembolie (modifiziert nach [32])

Abkürzungen:
VTE = Venöse Thromboembolie
TVT = Tiefe Venenthrombose

Langfristige Antikoagulation, sofern keine Kontraindikation	<ul style="list-style-type: none"> ■ aktiver Tumor, persistierender Risikofaktor ■ schwere Thrombophilie 	●
Verlängerte Sekundärprophylaxe? → ggf. Abklärung beim Spezialisten	<ul style="list-style-type: none"> ■ Rezidiv-VTE ■ unprovoked Ereignis ■ weicher, unsicherer und transienter Risikofaktor, z. B. Reise 	●
Absetzen (3–6 Monate)	<ul style="list-style-type: none"> ■ eindeutiger harter Risikofaktor (z. B. OP, Beinverletzung mit reduzierter Mobilität, Bettlägrigkeit) ■ Pille oder Hormontherapie (jetzt abgesetzt) ■ Schwangerschaft, Wochenbett 	●
(3 Monate)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Unterschenkel-TVT 	

dauer eine Antikoagulation sinnvoll ist. Wenn ein Patient aber ein hohes Thromboserisiko oder vielleicht sogar schon eine Thrombose während einer Flugreise entwickelt hat, kann nach entsprechender Aufklärung des Patienten eine verlängerte Antikoagulation erwogen werden. In diesen Fällen kommen meist niedermolekulare Heparine als Fertigspritzen zum Einsatz.

VENÖSE THROMBOEMBOLIEN UND TUMORERKRANKUNGEN

Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung haben nicht nur ein vier- bis siebenfach erhöhtes Thromboserisiko, sondern auch ein zweifach erhöhtes Blutungsrisiko unter einer Antikoagulation. Bei vielen Tumorpatienten unter einer Chemotherapie sind Thrombosen und Embolien häufig die Todesursache [33–36]. Die Risikofaktoren für eine VTE bei Tumorpatienten können in vier Gruppen eingeteilt werden. Zu den patientenassoziierten Faktoren gehören Komorbiditäten, Varikosis, VTE in der Vorgeschichte sowie das Vorliegen einer hereditären Thrombophilie. Neben Chemotherapie oder antiangiogener Therapie zählen zu den therapieassoziierten VTE-Risikofaktoren u. a. Operationen, Bestrahlung, Hormontherapie, Bluttransfusionen, Katheter sowie Hospitalisierung und Immobilität. Tumorassoziierte Risikofaktoren umfassen die Tumorentität, den Differenzierungsgrad des Tumorgewebes sowie das Stadium der Tumorerkrankung. Zu den Tumoren mit dem höchsten Thromboembolierisiko gehören das Pankreaskarzinom, Karzinome von Leber und Gallenblase, Karzinome des Ovars, des Magens und des Ösophagus sowie Lungenkarzinome. Zu den häufigsten hämatologischen Neoplasien, die mit einem erhöhten VTE-Risiko assoziiert sind, zählen das Multiple Myelom sowie Lymphome [37].

NOAK UND NMH (NIEDERMOLEKULARES HEPARIN) ZUR ANTIKOAGULATION BEI TUMORASSOZIIERTER VTE

Mit Apixaban und Rivaroxaban stehen zwei orale Substanzen zur Verfügung, die nach Diagnosestellung einer VTE direkt ohne vorausgehende parenterale Antikoagulation eingesetzt werden können. Im Rahmen der Sekundärprophylaxe ist ab dem siebten Monat eine Dosisreduktion bei Apixaban vorgesehen, für Rivaroxaban ist diese fakultativ. Der Einsatz von Edoxaban erfordert initial eine mindestens fünftägige parenterale Antikoagulation. Für Dabigatran gibt es bislang keine Evidenz zur Antikoagulation bei Patienten mit einer tumorassoziierten VTE. Die Leitlinien empfehlen den Einsatz von Dalteparin gleichwertig zu den NOAK. Während der Therapie kann bei den Patienten mit einer tumorassoziierten VTE jederzeit zwischen einer oralen Therapie mit NOAK und einer parenteralen Gabe von Dalteparin gewechselt werden, wenn Erbrechen, Diarrhö oder eine Mukositis die Resorption eines NOAK behindern. Bei Patienten mit einer Thrombozytopenie gibt es in den Leitlinien keine Empfehlung für den Einsatz von NOAK. Ein NMH wie Dalteparin kann in voller Dosierung verabreicht werden, solange die Thrombozytenzahl >50.000 liegt. Bei Thrombozytenzahlen zwischen 25.000 und 50.000 kann eine Antikoagulation mit NMH in halber Dosierung erwogen werden. Während einer aktiven Tumorerkrankung kann die Antikoagulation auf mehr als sechs Monate verlängert werden [37].

ANTIKOAGULATION BEI PATIENTEN MIT PERIPHERER ARTERIELLER VERSCHLUSSKRANKHEIT (PAVK)

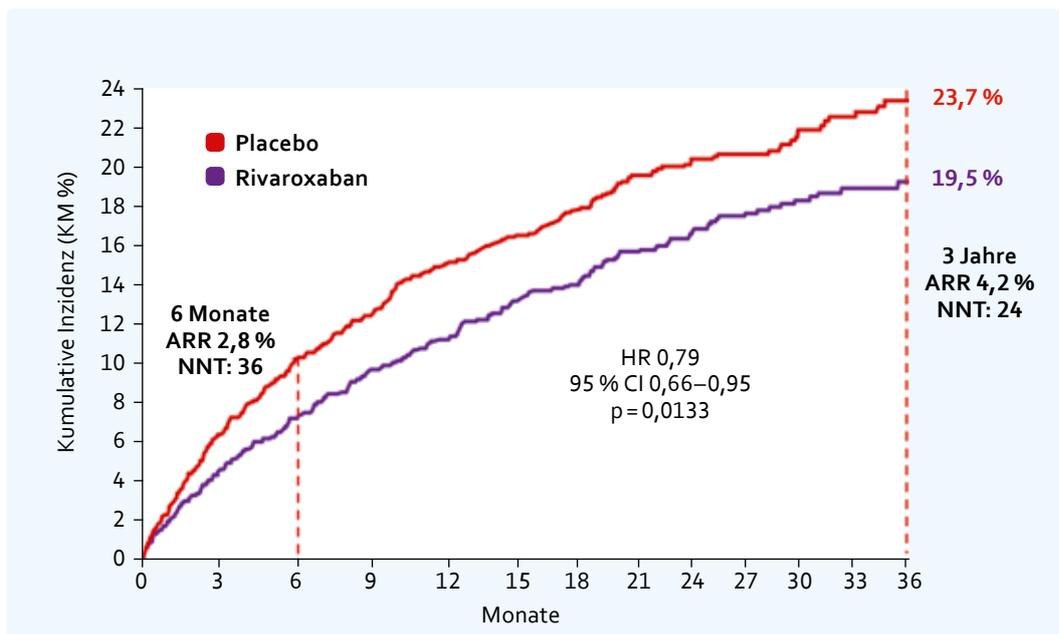
Patienten mit einer PAVK haben ein erhöhtes Mortalitätsrisiko [38, 39]. Mit der bereits erwähnten COMPASS-Studie konnte dokumentiert werden, dass eine duale Gerinnungshemmung mit Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich und ASS 100 mg einmal täglich sowohl das Risiko von kardialen Ereignissen (MACE) als auch von Beinereignissen (MALE) reduziert. Die MALE-Reduktion um 50 % ist dabei besonders eindrucksvoll [40].

Das hohe Risiko der Patienten mit einer PAVK im Anschluss an eine Revaskularisation war der Hintergrund für die VOYAGER-PAD-Studie. Bei insgesamt 6564 Patienten mit einer symptomatischen PAVK wurde spätestens zehn Tage nach Revaskularisation und erfolgter Hämostase die antithrombotische Behandlung begonnen mit entweder 2,5 mg Rivaroxaban zweimal täglich plus 100 mg ASS oder nur mit 100 mg ASS. Der kombinierte primäre Wirksamkeitsendpunkt setzte sich aus fünf Komponenten zusammen: akute Beinischämie (ALI), gefäßbedingte Majoramputation, Herzinfarkt, ischämischer Schlaganfall und kardiovaskulär bedingter Tod. Der primäre Sicherheitsendpunkt waren schwere Blutungen nach der „Thrombolysis in Myocardial Infarction“- (TIMI-)Klassifikation. Die demografischen Ausgangsmerkmale waren in beiden Behandlungsgruppen ausgeglichen und typisch für Patienten mit PAVK. Etwa ein Drittel der Patienten hat geraucht, 40 % hatten einen Diabetes mellitus, ein Fünftel der Patienten hatte eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einer GFR von unter 60 ml/min, ein knappes Drittel der Patienten hatte zusätzlich noch eine KHK und 11 % hatten bereits einen Myokardinfarkt. Auch die klinischen Merkmale zu Studienbeginn waren in beiden Behandlungsgruppen ausgeglichen. Der mediane Knöchel-Arm-Index lag bei 0,56, was für eine schwere PAVK spricht, zwei Drittel der Patienten wurden endovaskulär und ein Drittel gefäßchirurgisch behandelt. Fast 30 % hatten eine kritische Extremitätenischämie. Die Basisbehandlung der Patienten war gut, 80 % erhielten ein Statin und über 60 % einen ACE-Hemmer oder einen Angiotensin-Rezeptorblocker. 50 % der Patienten hatten zusätzlich noch Clopidogrel. Für den praktischen Einsatz ist von Bedeutung, dass die antithrombotische Behandlung bei über 25 % der Patienten schon am Tag 2 oder früher begonnen wurde. Bei den chirurgisch behandelten Patienten bewirkte die Kombination aus Rivaroxaban in vaskulärer Dosierung plus ASS im Vergleich zu ASS allein eine signifikante Reduktion des Risikos für den kombinierten primären Endpunkt um absolut 2,8 % (● **Abb. 6**). Der Effekt von Rivaroxaban plus ASS setzte bereits sehr früh nach Randomisierung ein. Die NNT über den Zeitraum von drei Jahren war mit 24 niedrig [41]. Der primäre Sicherheitsendpunkt, die schweren Blutungen gemäß TIMI, war zwar mit 62 gegenüber 44 Patienten mit diesem Ereignis in der Rivaroxaban-plus-ASS-Gruppe numerisch höher; dieser Unterschied war aber mit einer Hazard Ratio von 1,43 (95%-KI 0,97–2,10; p = 0,07) nicht signifikant. Bei den sehr schweren, intrakraniellen oder tödlichen Blutungen zeigte sich kein Unterschied in den Behandlungsgruppen bei gleichzeitig niedrigen Ereignisraten in beiden Gruppen. Schwere Blutungen gemäß International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH), einem sensitiveren Parameter, waren mit

Abbildung 6

VOYAGER-PAD-Studie: Kaplan-Meier-Grafik zum primären Endpunkt bei chirurgisch behandelten Patienten mit einer PAVK. Primärer Endpunkt: kritische Extremitätenischämie, gefäßbedingte Majoramputation, Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall und kardiovaskulär bedingter Tod (modifiziert nach [41])

Abkürzungen:
 ARR = Absolute Risikoreduktion
 NNT = Number needed to treat
 CI = Konfidenzintervall
 HR = Hazard Ratio



einer Hazard Ratio von 1,42 in der Rivaroxaban-plus-ASS-Gruppe signifikant häufiger. Aus der Darstellung des zeitlichen Verlaufes der verhinderten oder verursachten Ereignisse ergibt sich, dass das Risiko für schwere Blutungen gemäß TIMI initial nach dem Eingriff etwas erhöht war und dann annähernd gleich blieb, während der Benefit initial schon sehr groß war und sich über die Zeit weiter verbesserte. Dies spricht für eine klinisch relevante vaskuläre Protektion durch die Kombination von Rivaroxaban und ASS [41].

PATIENTENFALL:

Patientin mit PAVK und Umstellung der Antikoagulation

59-jährige Patientin mit arteriellen femoralen, poplitealen und kruralen Verschlüssen in beiden Beinen. Zustand nach Typ-1-Diabetes, Pankreas- und Nierentransplantation. Adhärenz mangelhaft, Patientin verweigert Statintherapie bei einem LDL von 180 mg/dl und einem Lp(a) von 200 nmol/l. Im Mai 2022 hat sich nach einer Prellung am Fuß innerhalb von zehn Tagen eine Gangrän D4 entwickelt mit Rötung und Schwellung des gesamten Fußes, die durch eine notfallmäßige Bypass-OP stationär versorgt wurde. Nach der Entlassung erhielt die Patientin eine duale Therapie mit Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich und zusätzlich ASS 100 mg. Anfang September stellte sich die Patientin zur Kontrolluntersuchung vor, der Bypass war offen, keine Ulzerationen und Beschwerden. Die Antikoagulation wurde zwischenzeitlich durch den Nephrologen auf Apixaban 2,5 mg zweimal täglich und zusätzlich ASS 100 mg umgestellt.



AUSTAUSCH VON ANTIKOAGULANZIEN IN DER HAUSÄRZTLICHEN PRAXIS

Bei der oben genannten Patientin wurde das in der VOYAGER-PAD-Studie untersuchte duale Antikoagulationsschema von Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich plus ASS auf Apixaban 2,5 mg zweimal täglich plus ASS umgestellt. Für diese Entscheidung gibt es weder Evidenz noch Zulassung. Für die Hochrisikopatientin kommt es aber darauf an, die Extremitäten zu erhalten, und hier gibt die vorhandene Evidenz für die duale Antikoagulation aus der VOYAGER-PAD-Studie ein hohes Maß an Sicherheit. In der Hausarztpraxis sind Zulassungssituation und Leitlinienempfehlungen mit einer Vielzahl von unterschiedlichen Dosierungen nicht immer präsent. Auch hier ist eine klare Begründung der Verordnung im Arztbrief hilfreich.

DEMOGRAFISCHE ENTWICKLUNG UND POLYPHARMAZIE ALS HERAUSFORDERUNG

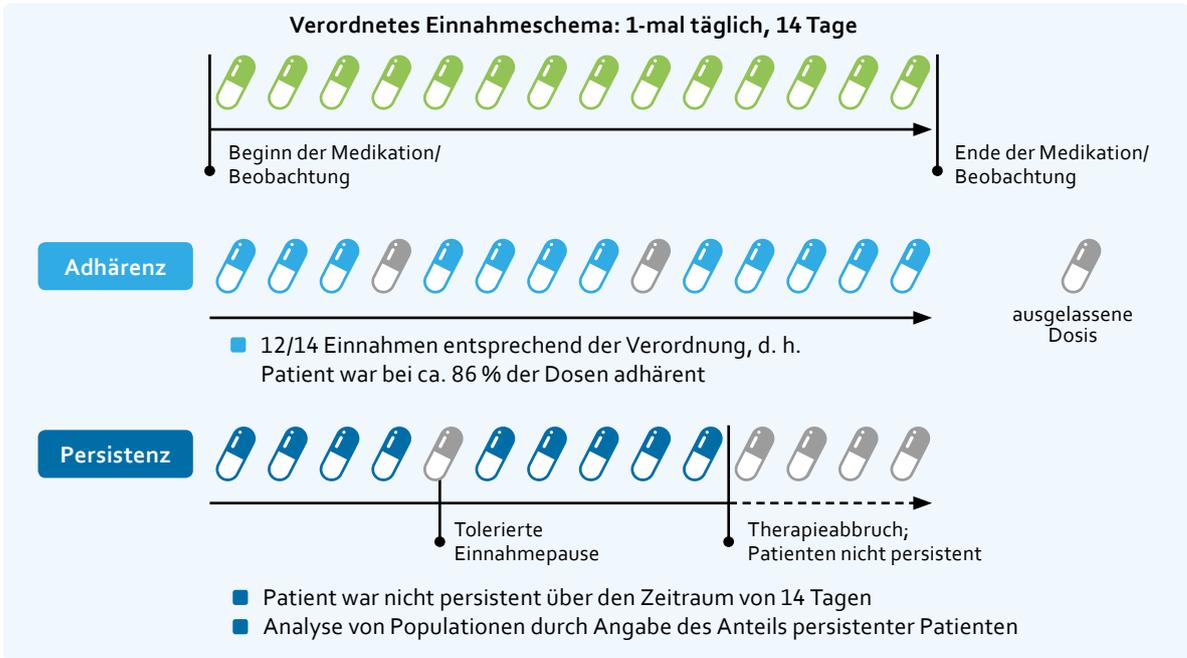
Die demografische Entwicklung in Deutschland sagt in den nächsten 40 Jahren eine erhebliche Zunahme von älteren, alten und hochbetagten Patienten voraus, die auch ärztlich versorgt werden müssen. Bereits jetzt stellt die Polypharmazie bei älteren Patienten eine Herausforderung dar. Eine Untersuchung von 1937 zu Hause lebenden Menschen der getABI (Epidemiological Trial of Ankle-Brachial-Index)-Studienkohorte mit einem mittleren Alter von 78 Jahren (53 % Frauen) dokumentierte eine durchschnittliche Zahl von sechs verschiedenen Arzneimitteln, die pro Tag eingenommen werden [42]. Es besteht seit Langem Konsens darüber, dass unabhängig von der Indikation die Zuverlässigkeit der Einnahme und damit der beabsichtigte therapeutische Effekt mit der Zahl der täglich einzunehmenden Medikamente abnimmt [43, 44].

DEFINITION VON COMPLIANCE, ADHÄRENZ UND PERSISTENZ

Als Begriff für die Therapietreue der Patienten wird sehr oft die Compliance angeführt. Dieser Begriff ist allerdings nicht präzise und setzt sich aus der Adhärenz

und der Persistenz zusammen. Die Adhärenz beschreibt das Ausmaß, in dem das Verhalten einer Person mit den zusammen mit dem Therapeuten vereinbarten Empfehlungen übereinstimmt, wie zum Beispiel Anzahl und Einnahmezeitpunkt der verordneten Tabletten in einer bestimmten Dosierung pro Tag (● Abb. 7). Die Persistenz beschreibt die Dauer der tatsächlichen regelmäßigen Einnahme im Verhältnis zur verordneten Therapieperiode. Sie definiert zum Beispiel, wie groß der Anteil von Patienten ist, die die verordneten Medikamente in der richtigen Dosierung ein Jahr lang eingenommen haben [45].

Abbildung 7
Grafische Darstellung zur Differenzierung von Adhärenz und Persistenz (modifiziert nach [45])



MANGELNDE ADHÄRENZ ALS UNTERSCHÄTZTES PROBLEM

Nach Untersuchungen der WHO nehmen nur noch 50 % der Patienten mit chronischen Erkrankungen nach einem Jahr ihre Medikamente ein. Selbst nach einschneidenden Ereignissen, wie zum Beispiel einem Myokardinfarkt, lässt die Adhärenz bereits 30 Tage nach der Entlassung aus dem Krankenhaus erheblich nach (● Tab. 2). Bei der Plättchenhemmung mit nur einem Medikament ist die Adhärenz noch relativ gut, bei der dualen Plättchenhemmung (DAPT) wird sie schon deutlich schlechter. Bei Statinen ist eine gute Adhärenz wahrscheinlicher als bei Antihypertensiva, aber bei einer Kombinationstherapie, die aus drei oder mehr Wirkstoffen am Tag besteht, nimmt die Adhärenz dramatisch ab. Die Notwendigkeit von Aufklärung und Überzeugungsarbeit durch den behandelnden Arzt steht in der täglichen Praxis allerdings in krassem Gegensatz zum tatsächlich vorhandenen Zeitbudget für die Beratung eines Patienten [46].

Tabelle 2
Real-World-Daten zur Entwicklung der Adhärenz im Rahmen der Sekundärprävention nach Myokardinfarkt (modifiziert nach [46])

*MPR (medication possession rate): Prozentualer Anteil der Tage im Jahr, an denen Medikation vorhanden ist. Als therapeutisch relevant wird ein MPR ≥80 % betrachtet.

Medikamentengruppen	Geringe Adhärenz: MPR* 0 %–79 %	Hohe Adhärenz: MPR* ≥80 %
Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor oder Acetylsalicylsäure	11,9 %	88,1 %
Duale Plättchenhemmung (DAPT)	47,6 %	52,4 %
Statine	23,5 %	76,5 %
ACE-Inhibitoren/Sartane	47,3 %	52,7 %
Betablocker	88,1 %	11,9 %
Kombination: Statin, ACE-Hemmer/Sartan, Betablocker	93,1 %	6,9 %
Kombination aus allen 5 Medikationsgruppen	95,6 %	4,4 %

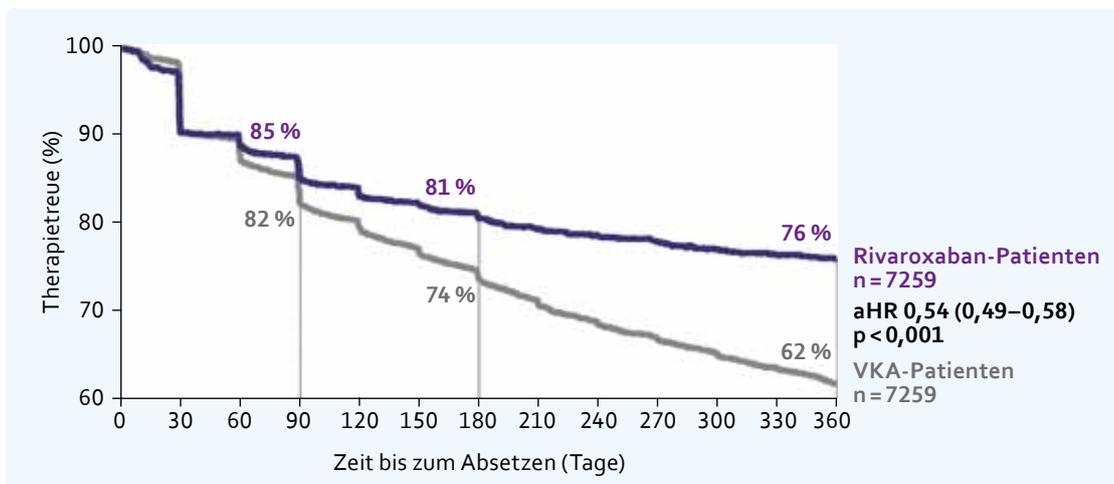
EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE ADHÄRENZ BEI DER ANTIKOAGULATION

Auch bei der oralen Antikoagulation mit NOAK und VKA gibt es Unterschiede bei der Adhärenz, die durch die Anzahl der täglich einzunehmenden Tabletten verursacht werden. Rivaroxaban und Warfarin werden einmal täglich eingenommen, bei Apixaban und Dabigatran ist eine zweimal tägliche Gabe vorgegeben. Bei den Wirkstoffen, die nur einmal täglich einzunehmen sind, ist der Anteil der Patienten mit der richtigen Dosisfrequenz ihres Antikoagulans deutlich größer. Auch der Anteil der Patienten, die die Einnahme ihres Antikoagulans in der letzten Woche überhaupt nicht oder ein- bis maximal zweimal vergessen haben, ist bei den Antikoagulanzen mit nur einmal täglicher Einnahme deutlich niedriger als bei den zweimal täglich einzunehmenden [47]. Eine Real-Life-Untersuchung der Persistenz bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern unter einer Antikoagulation mit Rivaroxaban im Vergleich zu VKA hat gezeigt, dass die Persistenz mit der Zeit zwar bei beiden Wirkstoffen abnimmt, dass aber der Anteil der persistenten Patienten unter Rivaroxaban nach einem Jahr signifikant höher ist als unter VKA (■ **Abb. 8**) [48]. Nicht nur die Anzahl der täglich einzunehmenden Tabletten beeinflusst die Adhärenz, auch der Einnahmezeitpunkt spielt eine Rolle. Eine morgendliche Einnahme wird weniger vergessen als eine Einnahme am Abend [49]. Weitere für die Adhärenz aus der Sicht des Patienten wichtige Punkte sind Einschränkungen bei der Ernährung oder dem Alkoholkonsum durch eine Therapie und die Notwendigkeit von Kontrolluntersuchungen, wie zum Beispiel die INR-Messungen bei der Behandlung mit VKA [50, 51]. Auch unerwünschte Wirkungen und Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit verschlechtern die Adhärenz. Zwei Fälle aus der hausärztlichen Praxis verdeutlichen diesen Zusammenhang.

Abbildung 8

Darstellung zum Verlauf der Real-Life-Persistenz unter Rivaroxaban im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten. Retrospektive Kohortenanalyse von Abrechnungsdaten aus den USA bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern unter Antikoagulation mit Rivaroxaban oder Warfarin. 1:1 Propensity-Score-Matching. Definition Non-Persistenz: 60 oder mehr Tage ohne Medikation. Einschlusskriterium: Kombination von ICD-09-Codes (modifiziert nach [48])

Abkürzungen:
aHR = Korrigierte Hazard Ratio
VKA = Vitamin-K-Antagonist



PATIENTENFALL:

Patient setzt Antikoagulation eigenverantwortlich ab

Männlicher Patient, der seit einem Apoplex vor zwei Jahren antikoaguliert ist. Bei einer routinemäßigen Kontrolluntersuchung berichtet der Patient, dass er die Antikoagulation aufgrund von Nasenbluten bereits seit drei Monaten eigenverantwortlich abgesetzt hat. Nach ausführlicher Aufklärung über die möglichen Folgen seines Handelns setzte der Patient die Antikoagulation fort.

Empfehlung:

Der Patient konnte erstens den Schweregrad der aufgetretenen Blutung nicht richtig einschätzen und hatte zweitens kein Verständnis für das große Risiko, dem er sich durch das Absetzen der Antikoagulation ausgesetzt hat. Trotz routinemäßiger Aufklärung über das Blutungs- und Rezidivrisiko fehlt den Patienten oft eine konkrete Entscheidungshilfe, welche Blutungen den sofortigen





Kontakt mit dem Hausarzt oder einer Klinikambulanz notwendig machen und welche eher harmlos sind. Viele Patienten geben diesen Informationsmangel im Arztgespräch nicht zu oder vergessen auch wichtige Hinweise. Deshalb ist es empfehlenswert, bei jedem Kontrolltermin den Nutzen der Therapie und das richtige Verhalten bei auftretenden Blutungen kurz anzusprechen.

PATIENTENFALL:

Wunsch nach Absetzen der Antikoagulation wegen progredienter Demenz

Eine 85-jährige Patientin hatte aufgrund eines Vorhofflimmerns vor sieben Jahren einen Apoplex und ist seitdem antikoaguliert. Nach dem Apoplex hat sich eine langsam progrediente Demenz entwickelt. Die Patientin lebt noch in ihrer eigenen Wohnung, wird aber durch die Tochter betreut. Die Tochter bat jetzt um das Absetzen der Medikation aufgrund des schlechten Gesundheitszustandes der Mutter. Als Grund wurde die Gefährdung durch Schnittverletzungen in der Küche oder durch eventuelle nächtliche Stürze aufgeführt, die das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Antikoagulation verschlechtern würden. Die Demenz ist bei der Patientin aktuell noch nicht so weit fortgeschritten, dass sie bettlägerig ist.

Empfehlung:

Mit der Patientin und ihrer Tochter wurde vereinbart, erst dann über die Antikoagulation weiter zu entscheiden, wenn es tatsächlich zu einem Ereignis gekommen ist. Bis dahin sollte die Antikoagulation unverändert fortgeführt und regelmäßig kontrolliert werden.

FAZIT

- Die Antikoagulation bleibt in der Praxis trotz bestehender umfangreicher Leitlinien für verschiedene Indikationen in vielen Fällen eine Herausforderung, die eine individuelle Vorgehensweise erfordert.
- Für die Zusammenarbeit zwischen Fach- und Hausarzt oder Klinik und Praxis ist die Begründung der gewählten Antikoagulation und der Dauer der Antikoagulation im Arztbrief sehr hilfreich.
- Ein antikoagulierter Patient muss verstehen, warum er antikoaguliert wurde, für wie lange er welches Medikament in welcher Dosierung einnehmen soll und was bei welchen Blutungen zu tun ist.
- Adhärenz und Persistenz werden durch zahlreiche Faktoren beeinflusst. Eine einmal tägliche Gabe möglichst am Morgen bietet beste Voraussetzungen für gute Adhärenz und Persistenz.

LITERATUR

1. Hindricks G et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42(5):373–498
2. Patel MR et al. Rivaroxaban versus warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–891
3. Giugliano RP et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093–2104
4. Granger CB et al. Apixaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–992
5. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation – a systematic review. *Neurology* 2007;69(6):546–554
6. Boriani G et al. Glomerular filtration rate in patients with atrial fibrillation and 1-year outcomes. *Sci Rep* 2016;6:30271
7. Boriani G et al. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making – a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2015;17:1169–1196
8. Kirchhof P et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37(38):2893–2962
9. Oelsen JB et al. Stroke and Bleeding in Atrial Fibrillation with Chronic Kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:625–635
10. Beckman JA et al. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;287:2570–2581
11. Pecoits-Filho P et al. Interactions between kidney disease and diabetes: dangerous liaisons. *Diabet Metab Syndr* 2016;8:50
12. Gibson CM et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *New Engl J Med* 2016;375(25):2423–2434
13. Halperin JL et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (Rocket AF). *Circulation* 2014;130:138–146
14. Fox KA et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32:2387–2394
15. Cappato R et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. Uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015;36(28):1805–1811
16. Piccini. JP et al. Polypharmacy and the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in the Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation* 2016;133(4):352–360
17. Cappato R et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014 Dec 14;35(47):3346–3355
18. Bansilal S et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and non-valvular atrial fibrillation: The rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). *Am Heart J* 2015;170(4):675–682
19. Kato ET et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003432
20. Ferreira J et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and symptomatic heart failure: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1053–1061
21. Focks JJ et al. Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial. *Brit Med J* 2016;353:i2868
22. Ruff CT et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2014;383:955–962

23. Steffel J et al. The 2018 EHRA Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39(16):1330–1393
24. Valgimigli M et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Guidelines. *Eur Heart J* 2018;39(3):213–260
25. Knuuti J et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2019;41(3):407–477
26. Collet JP et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2020;42(14):1289–1367
27. Connolly SJ et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391(10117):205–218
28. Eikelboom JW et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319–1330
29. Branch K, presented at Heart Failure 2018. 26–29 May 2018. Vienna, Austria. Abstract 1591, available at www.clinicaltrialresults.org
30. Cohen AT et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98(4):756–764
31. AWMF-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie; Registernummer 065-002, Stand 10.10.2015. www.awmf.org/leitlinien/detail/II/065-002.html, letzter Zugriff am 25.09.2022
32. Bauersachs R. Verlängerte Sekundärprophylaxe nach venöser Thromboembolie. *Dtsch Med Wschr* 2018;143:137–142
33. Prandoni P et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100(10):3484–3488
34. Khorana AA et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007;5(3):632–634
35. Naess IA et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007;5(4):692–699
36. Chew HK et al. incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006;166(4):458–464
37. Lyon AR et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43(41):4229–4361
38. Criqui MH et al. Mortality over a Period of 10 Years in Patients with Peripheral Arterial Disease. *N Engl J Med* 1992;326:381–386
39. Diehm C et al. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. *Eur Heart J* 2006;27(14):1743–1749
40. Anand SS et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017
41. Debus ES et al. Effect of Rivaroxaban and Aspirin in Patients With Peripheral Artery Disease Undergoing Surgical Revascularization: Insights From the VOYAGER PAD Trial. *Circulation* 2021;144(14):1104–1116
42. Thürmann PA. PRISCUS-Liste. Polypharmazie in der getABI-Kohorte - 7-Jahres follow-up; Diehm C et al. Mortality and Vascular Morbidity in Older Adults With Asymptomatic Versus Symptomatic Peripheral Artery Disease. *Circulation* 2009;120(21):2053–2061
43. Claxton AJ et al. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23(8):1296–1310
44. Coleman CI et al. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Curr Med Res Opin* 2012;28:669–680
45. Cramer JA et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008;11(1):44–47

46. Huber CA et al. Post-myocardial Infarction (MI) Care: Medication Adherence for Secondary Prevention After MI in a Large Real-world Population. *Clin Ther* 2019;41(1): 107–117
47. Andrade JG et al. Values and Preferences of Physicians and Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Receive Oral Anticoagulation Therapy for Stroke Prevention. *Can J Cardiol* 2016;32:747–753
48. Nelson WW et al. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban versus warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin* 2014;30: 2461–2469
49. Vrijens B et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *Brit Med J* 2008;336(7658):1114–1117
50. Böttger B et al. Preferences regarding the attributes of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: results of a discrete choice experiment. *Value in Health* 2014; 17(7):A495,PCV131
51. Böttger B et al. Preferences for anticoagulation therapy in atrial fibrillation: the patients' view. *J Thromb Thrombolysis* 2015;40(4):406–415

Autoren

Dr. med. Thomas Schramm
Facharzt für Kardiologie & Sportmedizin
Vize-Präsident Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin & Prävention (DGSP)
Maternusstr. 40–42
50996 Köln

Dr. med. Markus Pfistner
Facharzt für Innere Medizin, Angiologie
Magirusstr. 35/4
89077 Ulm

Dr. med. Petra Sandow
Fachärztin für Allgemeinmedizin
Reichsstraße 81
14052 Berlin

Veranstalter

CME-Verlag, Bruchhausen

Fortbildungspartner

Bayer Vital GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

Bildnachweis

Titelbild: Kateryna_Kon – stock.adobe.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 4 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welcher Risikofaktor kann bei antikoagulierten Patienten eine Differenzierung der Antikoagulation notwendig machen?

- Stentimplantation
- Diabetes mellitus
- Niereninsuffizienz
- Höheres Lebensalter
- Alle Aussagen sind richtig.

? Ab welcher Kreatinin-Clearance sollte Rivaroxaban nicht mehr eingesetzt werden?

- Ab <60 ml/min
- Ab <30 ml/min
- Ab <15 ml/min
- Bei Dialysepflicht
- Es gibt keine Beschränkungen bei einer eingeschränkten Nierenfunktion.

? Welche Medikation wird als VOYAGER-Regime zur Thromboseprophylaxe bezeichnet?

- Zweimal 5,0 mg Rivaroxaban und einmal 100 mg ASS pro Tag
- Zweimal 5,0 mg Rivaroxaban
- Zweimal 5,0 mg Rivaroxaban und zweimal 100 mg ASS pro Tag
- Zweimal 2,5 mg Rivaroxaban und einmal 100 mg ASS pro Tag
- Zweimal 2,5 mg Rivaroxaban und zweimal 100 mg ASS pro Tag

? Welche Aussage zur Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern nach PCI ist falsch?

- Bei Bedenken hinsichtlich des Blutungsrisikos ist eine duale Therapie mit VKA oder NOAK plus Clopidogrel sofort nach dem Eingriff für zwölf Monate möglich.
- Unabhängig vom Blutungs- oder Ischämierisiko wird sofort nach der PCI eine Monotherapie mit NOAK oder VKA empfohlen.
- Bei Bedenken hinsichtlich des Ischämierisikos wird eine Dreifachtherapie aus VKA oder NOAK plus ASS plus Clopidogrel bis zum sechsten Monat nach dem Eingriff empfohlen.
- Das individuelle Ischämie- und Blutungsrisiko beeinflusst die Wahl der Antikoagulation nach einer PCI.
- Ein Jahr nach der PCI kann unabhängig vom Ischämie- oder Blutungsrisiko nur mit einem VKA oder einem NOAK antikoaguliert werden.

? Welche Aussage zu einer Subgruppenanalyse der COMPASS-Studie ist richtig?

- Die Anzahl der Risikofaktoren hat keinen Einfluss auf den Nutzen einer Antikoagulation.
- Eine Monotherapie mit ASS ist der Kombination von Rivaroxaban und ASS bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung überlegen.
- Ein Diabetes mellitus hat keinen Einfluss auf den Nutzen einer Antikoagulation.
- Je mehr Risikofaktoren ein Patient hat, desto größer ist der Profit einer präventiven Antikoagulation mit Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich plus ASS 200 mg einmal täglich.
- Die Inzidenz eines koronaren Ereignisses (MACE) verdreifacht sich, wenn die Patienten zusätzlich zu einer koronaren Herzerkrankung eine periphere arterielle Verschlusskrankheit haben.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? **Welcher Faktor beeinflusst die individuelle Entscheidung für eine Antikoagulation?**

- Patientencharakteristika
- Klinische Präsentation
- Komorbiditäten
- Komedikation
- Alle Aussagen sind richtig.

? **Welche Aussage zu den D-Dimeren ist falsch?**

- Mit einem positiven Test auf D-Dimere ist die Diagnose einer TVT gesichert.
- Wenn der D-Dimer-Test negativ ist, liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit keine Thrombose vor.
- Die Höhe der D-Dimer-Konzentration korreliert nicht mit der Größe des Thrombus.
- Ein positiver D-Dimer-Test ist kein sicherer Hinweis auf eine Lungenembolie.
- D-Dimere sind Abbauprodukte der Blutgerinnung und weisen auf einen frischen Gerinnungsprozess hin, sichern aber nicht eine Thrombose.

? **Um das Wievielfache ist das VTE-Risiko erhöht, wenn eine aktive Tumorerkrankung vorliegt?**

- Eine aktive Tumorerkrankung erhöht das VTE-Risiko nicht.
- Das Risiko ist zwei- bis dreifach erhöht.
- Das Risiko ist vier- bis siebenfach erhöht.
- Das Risiko ist zehn- bis 15-fach erhöht.
- Alle Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung entwickeln eine VTE.

? **Wie viele verschiedene Medikamente nahmen zu Hause lebende ältere Patienten (mittleres Alter 78 Jahre) aus der getABI (Epidemiological Trial of Ankle-Brachial-Index)-Studienkohorte in Deutschland zum Zeitpunkt des 7-Jahres-Follow-ups durchschnittlich ein?**

- 2
- 4
- 6
- 8
- 10

? **Welche Aussage zur Therapietreue (Compliance) ist falsch?**

- Die Compliance setzt sich aus der Adhärenz und der Persistenz zusammen.
- Wenn die verordnete Therapieperiode ein Jahr beträgt und die Patienten 365 Tage lang die richtige Therapie eingenommen haben, dann beträgt die Persistenz 100 %.
- Die Adhärenz beschreibt das Ausmaß, in dem das Verhalten einer Person mit den Empfehlungen übereinstimmt, die mit dem Therapeuten vereinbart wurden.
- Die Adhärenz beschreibt den Anteil der Einnahmen, die entsprechend dem Verordnungsschema eingenommen wurden.
- Die Persistenz beschreibt, wie hoch der Prozentsatz der Patienten ist, die pro Tag die richtige Dosierung einnehmen.