



ONLINE ERSCHIENEN AM 01.09.2015

Praktische Anwendung von NOAKs bei Patienten mit Vorhofflimmern

Ein EHRA-Guideline Update - Prof. Dr. Matthias Antz

Zusammenfassung

Die im Jahr 2013 erstmals vorgestellten EHRA-Guidelines zum praktischen Umgang mit den Neuen Oraln Antikoagulanzen haben sich bewährt und werden derzeit weiter entwickelt.

In wie weit die Empfehlungen in der Praxis umgesetzt werden und welche Defizite bestehen, konnte eine aktuelle Auswertung des Garfield-Registers darstellen.

Die Daten zeigen, dass einerseits Niedrigisiko-Patienten übertherapiert werden, andererseits Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc -Score von 2 und mehr keine Antikoagulation erhalten.

Zahlreiche weitere Publikationen der letzten beiden Jahren, darunter Meta- und Subgruppenanalysen der NOAK-Zulassungsstudien - konnten die Vorteile der NOAKs gegenüber den Vitamin-K-

Antagonisten weiter untermauern. Weder das Alter noch eine moderat eingeschränkte Nierenfunktion sprechen gegen eine Therapie mit einem neuen oralen Antikoagulans.

Lernziele

Am Ende der Fortbildung kennen Sie ...

- die sichere Diagnosestellung des valvulären Vorhofflimmerns
- die jüngsten Empfehlungen zur Antikoagulation bei einem CHA₂DS₂-VASc Score von 0, 1 und 2
- die Hinweise und Dosierungsempfehlungen zum Einsatz von NOAKs bei niereninsuffizienten Patienten
- die Routinen und empfohlenen Maßnahmen zum Blutungsmanagement unter NOAK

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (e-Tutorial) 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 3 CME-Punkten zertifiziert. Sie ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Wenn Sie im abschließenden Test 7 bis 9 Fragen richtig beantworten erhalten Sie 2 CME-Punkte. Sind alle Antworten richtig erhalten Sie 3 CME-Punkte.

Referenten

Prof. Dr. Gregor Simonis, Dresden

Redaktionelle Leitung / Realisation

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

Mit freundlicher Unterstützung von:
Bayer Vital GmbH, Leverkusen.

Themenbereiche aus dem Praxisalltag

Im Jahr 2013 hat eine Arbeitsgruppe der European Heart Rhythm Association (EHRA) erstmals Empfehlungen zum Umgang mit den Neuen Oralen Antikoagulanzen (kurz NOAKs) formuliert. Diese sollen seither als praxisorientierte, die Leitlinien sowie Arzneimittelinformationen ergänzende Hinweise verstanden werden. Zu diesem Zweck wurden 15 Themenbereiche aus dem Praxisalltag identifiziert, die für den Behandler eine Herausforderung darstellen oder Fragen hinsichtlich einer medizinisch vernünftigen Anwendung von NOAKs aufwerfen können.¹

Im Einzelnen handelt es sich bei diesen Werkzeugen um praktische Schemata für den Behandlungsbeginn und die Sekundärprophylaxe von Patienten unter NOAKs, die korrekten Messmethoden zum gerinnungshemmenden Effekt von NOAKs, bekannte Medikamentenwechselwirkungen sowie eine Anleitung zur Umstellung von anderen Gerinnungshemmern zu NOAKs.

Des Weiteren wird erörtert, wie die Compliance bei der Einnahme von NOAKs sichergestellt werden kann, wie mit Dosierungsfehlern umgegangen werden sollte und worauf man bei der Behandlung von NOAK-Patienten mit bekannter Niereninsuffizienz achten muss. Auch die richtigen Maßnahmen bei einer möglichen NOAK-Überdosierung werden diskutiert, wie auch das Management von Blutungskomplikationen. Der Umgang mit geplanten chirurgischen Interventionen und Ablationen sowie mit operativen Eingriffen im Notfall wird dargestellt.

Außerdem wird die Behandlung von Patienten besprochen, die zusätzlich zum Vorhofflimmern auch an koronarer Herzkrankheit leiden. Der Vorgang der Kardioversion bei NOAK-Patienten sowie das Management von Patienten mit zerebralem Insult werden beschrieben und die Verwendung von NOAKs bei Patienten mit Malignomen wird gegenüber der Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten abgegrenzt.

Diese Werkzeuge und Therapiehinweise unterliegen einem stetigen Entwicklungsprozess. Daher befinden sich die Empfeh-

lungen der EHRA zum aktuellen Zeitpunkt in Überarbeitung.

NOAKs werden im Folgenden nicht (mehr) als Neue Orale Antikoagulanzen verstanden, sondern als Antikoagulanzen aus der Klasse der Nicht Vitamin-K-Antagonisten. Im Gegensatz dazu hat sich im amerikanischen Raum inzwischen die Abkürzung DOAKs (direkte orale Antikoagulanzen) durchgesetzt.

Valvuläres Vorhofflimmern

NOAKs sind zur Behandlung von nicht-valvulärem Vorhofflimmern indiziert. Im Gegensatz dazu kommen bei valvulärem Vorhofflimmern Vitamin-K-Antagonisten zum Einsatz. Die Wahl der korrekten Therapie erfordert daher eine sichere Diagnosestellung des valvulären Vorhofflimmerns. Diese ist jedoch aufgrund der sehr verschiedenen Definitionen mitunter nicht leicht.

Im Jahr 2010 bestimmte die European Society of Cardiology (kurz ESC), dass bei Mitralklappenstenose und künstlichen Herzklappen von einem valvulären Vorhofflimmern gesprochen werden kann.² Diese Definition wurde zwei Jahre später auf rheumatische Herzklappenfehler (insbesondere Mitralklappenstenosen) und Kunstklappen erweitert.³

In den USA und Kanada stimmte man dieser Definition bezüglich der rheumatischen Mitralklappenstenose zu, jedoch unterscheiden die dortigen kardiologischen Gesellschaften nicht zwischen mechanischen und biologischen Kunstklappen. Auch Mitralklappenrekonstruktionen als Auslöser für valvuläres Vorhofflimmern werden kontrovers diskutiert.^{4,5}

Inzwischen hat man sich in Europa darauf geeinigt, dass bei künstlichen Herzklappen von einem valvulären Vorhofflimmern auszugehen ist, oder wenn hämodynamisch signifikante Herzklappenfehler vorliegen, die eine Intervention erfordern oder das Wohlbefinden und die Lebenserwartung beeinträchtigen.⁶

Antikoagulation bei CHA₂DS₂-VASc = 0

Bei der Entscheidung zur oralen Antikoagulation sollte gemäß der aktuellen

Leitlinie der CHA₂DS₂-VASc Score herangezogen werden.⁷ Dabei handelt es sich um eine Modifikation des CHADS₂ Scores, welcher zur Risikoabschätzung eines Schlaganfalls bei Vorhofflimmern verwendet wird.

Bei einem Score von 0 ist die Wahrscheinlichkeit, ein thromboembolisches Ereignis bzw. Apoplex zu erleiden, gering. Daher besteht in diesem Fall keine Veranlassung für eine Antikoagulation.

Garfield-AF

Eine aktuelle Auswertung des Garfield-Registers hingegen zeigt, dass die Leitlinien in der Praxis noch nicht vollständig umgesetzt werden.

Das Register untersucht den tatsächlichen Einsatz von Antikoagulanzen im klinischen Alltag bei der Behandlung von Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren Risikofaktor für einen Schlaganfall.

In einer Kohorte von 10.544 Patienten wurden nur 32% der Teilnehmer mit einem CHA₂DS₂-VASc Score von 0 leitliniengerecht, d.h. ohne Antikoagulanzen behandelt.

Hingegen erhielten rund 22% der Patienten einen Thrombozytenaggregationshemmer und knapp die Hälfte der Patienten wurde mit neuen oralen Antikoagulanzen oder Vitamin-K-Antagonisten mit oder ohne Thrombozytenaggregationshemmer therapiert.

Das heißt, fast jeder zweite Patient mit einem CHA₂DS₂-VASc Score von 0 wurde übertherapiert.

Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc Score von 1 droht unbehandelt ein jährliches Schlaganfall-Risiko von etwa 2%.⁷ Ein solch hohes Schlaganfallrisiko veranlasste die ESC zu einer Klasse IIa-Empfehlung für eine Therapie mit Antikoagulanzen. Dabei sollten die neuen oralen Antikoagulanzen gegenüber einem dosisangepassten Vitamin-K-Antagonisten bevorzugt werden.

Neuere Untersuchungen aus Schweden zeigen, dass die Insultrate möglicherweise nicht ganz so hoch liegt. Nach der Auswertung von 13.000 Patienten liegt das Risiko

für männliche Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc Score von 1 zwischen 0,5 und 0,7% pro Jahr. Bei Frauen ist das Risiko noch niedriger, es variiert zwischen 0,1 und 0,2% pro Jahr.⁸

Eine orale Antikoagulation ist erst bei einem Schlaganfallrisiko zwischen 1,7 und 0,9% pro Jahr gerechtfertigt, je nach Wahl der Substanzklasse - Vitamin-K-Antagonisten oder NOAKs. Eine neue dänische Studie bestätigt diese Daten.

Bei Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc Score von 1 lässt sich demnach nicht eindeutig sagen, ob eine medikamentöse Antikoagulation indiziert ist. Die amerikanischen Leitlinien lassen dem behandelnden Arzt in Form einer Klasse IIb-Empfehlung die Wahl: Bei CHA₂DS₂-VASc Score Einserpatienten kann entweder ein orales Antikoagulans gegeben werden, Aspirin verabreicht werden oder auf eine antithrombotische Therapie vollständig verzichtet werden.⁹

Die im Garfield-Register eingeschlossenen Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc Score von 1 erhielten in 51% der Fälle ein orales Antikoagulans, in 29% der Fälle lediglich einen Thrombozytenaggregationshemmer und bei jedem fünften Teilnehmer wurde gar keine Antikoagulation eingeleitet.

Antikoagulation bei CHA₂DS₂-VASc ≥ 2

Im Patientengespräch lässt sich das Schlaganfallrisiko mittels folgender Faustregel leicht vermitteln: Das jährliche prozentuale Risiko, ohne Therapie einen Schlaganfall zu erleiden, entspricht bei einem CHA₂DS₂-VASc Score zwischen 1 und 4 grob dem doppelten des Scores.

Das bedeutet: Bei einem CHA₂DS₂-VASc Score von 2 besteht für den Patienten ein etwa 4%-iges Insult-Risiko, bei einem Score von 3 steigt diese Rate auf 6% und bei einem Score von 4 auf über 9%.⁷

Ab einem CHA₂DS₂-VASc Score von 5 muss dieser sogar verdreifacht werden, um das entsprechende Schlaganfall-Risiko zu ermitteln.

Zur Erinnerung: Eine medikamentöse Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten ist ab einem jährlichen Schlaganfall-Risiko

von 1,7% indiziert, die Therapie mit NOAKs bereits ab einem jährlichen Risiko von 0,9%.

Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc Score von 2 oder mehr werden gemäß Garfield-Register lediglich in 65% der Fälle tatsächlich mit einem oralen Antikoagulans versorgt. Diese Daten werden auch von anderen Registerdaten bestätigt. Anders ausgedrückt: gut ein Drittel der Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc Score von 2 oder mehr ist untertherapiert.

EHRA und ESC arbeiten mittlerweile zusammen an einer Ausbildungsinitiative für Europa, um eine bessere Umsetzung der Leitlinien in die klinische Praxis zu gewährleisten.

Metaanalyse

Im Rahmen einer Metaanalyse von Ruff und Kollegen aus dem Jahr 2014 wurden Wirksamkeit und Sicherheit der Wirkstoffe Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban gegenüber der Vergleichsmedikation Warfarin untersucht. Die Ergebnisse basierten auf einem Kollektiv aus 71.683 Patienten.¹⁰

Das Durchschnittsalter der Patienten und der Frauenanteil waren in allen Studien vergleichbar, hingegen waren die untersuchten Populationen hinsichtlich des Schlaganfall-Risikos signifikant uneinheitlich. Zum Beispiel wies die ROCKET-Studie das Kollektiv mit dem höchsten Schlaganfallrisiko auf. Das waren vor allem Patienten mit einem Schlaganfall in der Vorgeschichte und daher höherem CHA₂DS₂-VASc-Score als in den anderen Studien. Daher sind bei den NOAKs Unterschiede in den Studienergebnissen nur mit Vorsicht zu interpretieren.

Was aber in der Metaanalyse deutlich wird, ist die Tatsache, dass alle vier NOAKs im Vergleich zu Warfarin hinsichtlich der primären Endpunkte klare Vorteile hatten. Dieser Vorteil bestand sowohl für sämtliche Einzelstudien als auch zusammengefasst.

Die Analyse der Sicherheitsparameter bezog sich in dieser Metaanalyse auf die

Gesamtmortalität und die Inzidenz intrakranieller Blutungen. Für diese beiden Ereignisse bestand ebenfalls ein signifikanter Vorteil der NOAKs gegenüber Warfarin.

Um mögliche Effektmodifikatoren auszuschließen, wurde das Patientenkollektiv nach den Subgruppen Alter, Geschlecht, bestehender Diabetes, Insult oder transitorische ischämische Attacke in der Anamnese, bestehende Nierenfunktionsstörung, CHADS₂-Score, Vorbehandlung mit Vitamin-K-Antagonisten und zentrumsbasierter Zeit im therapeutischem Bereich stratifiziert.

Es zeigte sich, dass der Vorteil der NOAKs gegenüber Warfarin von diesen Parametern weitgehend unabhängig besteht.¹⁰

Bestimmung der Nierenfunktion

Bei einer normalen Kreatinin-Clearance von über 50 ml/min sollte man das entsprechende NOAK in voller Dosis verabreichen. Das bedeutet: 1x 20 mg Rivaroxaban oder 2x 5 mg Apixaban oder 2x 150 mg bzw. 110 mg Dabigatran pro Tag.¹¹

Ist die Kreatinin-Clearance des Patienten jedoch eingeschränkt, wird eine Dosisreduktion empfohlen. Bei einer Kreatinin-Clearance zwischen 30-50 ml/min sollte die niedrigere Dosis von Dabigatran, d. h. 2x 110 mg pro Tag, bevorzugt werden. Die angemessene Apixaban-Dosis ist bei eingeschränkter Kreatinin-Clearance von zusätzlichen Faktoren abhängig: Liegt der Kreatininwert über 1,5 mg/dl, ist der Patient über 80 Jahre alt, oder wiegt der weniger als 60 kg? Wenn zwei dieser drei Fragen zutreffen, dann muss die tägliche Dosis Apixaban auf die Hälfte reduziert werden, ergo 2x 2,5 mg Apixaban.

Rivaroxaban unterscheidet sich dahingehend von den beiden anderen Substanzen, da das Dosisschema eine spezielle Anpassung anhand der Nierenfunktion vorsieht. Bei Rivaroxaban sollte die tägliche Dosis ab einer Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min auf 15mg einmal täglich reduziert werden.

Niereninsuffizienz und NOAKs

Zur Verdeutlichung des Einflusses einer Niereninsuffizienz auf die Therapie mit NOAKs haben Fox et al. die Wirksamkeits-

und Sicherheitsdaten aus der ROCKET-AF-Studie zu Rivaroxaban für Patienten mit und ohne Nierenfunktionsstörung gegenübergestellt.²²

Bei einer Kreatinin-Clearance von 30-49 ml/min wurde für die betreffenden Patienten eine Niereninsuffizienz definiert. Gemäß dieser Analyse sind die Patienten mit Niereninsuffizienz bezüglich des primären Wirksamkeitsendpunktes Insult und systemische Embolie einem höheren Risiko ausgesetzt als die Patienten mit einer normalen Nierenfunktion. Das gilt für Warfarin ebenso wie für Rivaroxaban.

Die Arbeit von Fox verdeutlicht ebenfalls, dass die Therapie mit Rivaroxaban mindestens genauso gut funktioniert wie die Behandlung mit Warfarin, unabhängig davon, ob der Patient niereninsuffizient ist oder nicht. Dies trifft auch für die weiteren Wirksamkeitsendpunkte und auch für die Sicherheitsendpunkte, die insbesondere natürlich auch die Blutungen involvieren, zu.

Alter und Ereignis-Risiko

Generell stellt ein hohes Lebensalter einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse dar. Halperin und Kollegen haben ROCKET-AF-Studiendaten diesbezüglich genauer untersucht.¹³ Je höher das Lebensalter, desto höher die Ereignisrate der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte für die Patienten, unabhängig von der Art der Therapie und des eingesetzten Wirkstoffs.

Zur weiterführenden Analyse der Alterseffekte auf die Wirksamkeit von NOAKs gegenüber Warfarin wurden die Patienten in die Altersgruppen <75 gegenüber ≥75 Jahre stratifiziert. Über 6.000 Studienteilnehmer waren 75 Jahre alt und älter.

Für jeden der analysierten Endpunkte gilt: Ältere Patienten sind einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ausgesetzt.

Die betreffenden Hazard Ratios zeigten jedoch, dass unter der Behandlung mit Rivaroxaban das Risiko für hämorrhagischen Insult besser reduziert wird als unter Warfarin.

Auch die bereits erwähnte Metaanalyse von Ruff und Kollegen zeigt, dass die

Behandlung mit NOAKs generell zu weniger kardiovaskulären Ereignissen führt als die Behandlung mit Warfarin.¹⁰ Dies gilt für die Ereignisse Insult und Thromboembolie sowie für schwere Blutungen unabhängig vom Alter und von der Kreatinin-Clearance.

Die Schlussfolgerung aus diesen Analysen lautet daher: Weder das Alter noch eine eingeschränkte Nierenfunktion sprechen gegen eine Therapie mit oralen Antikoagulantien oder gegen den Austausch eines bestehenden Antikoagulans gegen ein neues, orales Antikoagulans.

Antikoagulationsausweis

Ein wichtiger Hinweis für den Praxisalltag ist, den Patienten einen Antikoagulations-Ausweis an die Hand zu geben. Alle NOAK-Hersteller bieten diese Ausweise an. Auch die EHRA hat einen Ausweis entwickelt¹¹, in den zusätzlich die Serum-Kreatinin-Werte eingetragen werden können.

Bei gewissenhafter Pflege des Ausweises lässt sich so die Entwicklung der Nierenfunktion verfolgen. Zudem wird der behandelnde Arzt bei jeder Wiedervorstellung des Patienten sensibilisiert, die Nierenfunktion im Auge zu behalten.

Nachbetreuung

Eine regelmäßige Wiedervorstellung der Patienten, die mit einem NOAK behandelt werden, ist für eine zielführende Nachbetreuung unabdingbar.¹¹ Diese kann im Intervall von einem, drei oder sechs Monaten erfolgen. Im Rahmen dieser Untersuchungen sollten wichtige Laborparameter kontrolliert werden. Dazu gehören insbesondere die Leber- und Nierenfunktion sowie der Hämoglobin-Wert.

Des Weiteren können folgende Fragen geklärt werden:

- Wie war die Compliance des Patienten?
- Sind seit der letzten Untersuchung Blutungen aufgetreten?
- Hat sich womöglich eine Thromboembolie ereignet?
- Haben sich unter der bestehenden Therapie Nebenwirkungen eingestellt?

- Gibt es Komplikationen mit etwaigen Begleitmedikationen?

Blutungsmanagement unter NOAK

Im Rahmen eines zielgerichteten Blutungsmanagements unter NOAK muss zunächst einmal geklärt werden, wann das Medikament zuletzt eingenommen wurde.

Die Halbwertszeit der neuen oralen Antikoagulantien beträgt in der Regel zwischen 10 und 12 Stunden: Der Zeitpunkt der letzten Einnahme erlaubt einen Rückschluss auf die Höhe des Wirkspiegels. Ferner sollte der Kreatinin-Wert bestimmt werden, da die Substanzen mehr oder weniger stark renal ausgeschieden werden. Die Bestimmung des Hämoglobins und der Thrombozyten ist ebenfalls hilfreich.

Während Dabigatran die partielle Thromboplastinzeit verlängert, erhöhen Rivaroxaban und Apixaban den INR-Wert. Daher ist die Bestimmung routinemäßiger Gerinnungsparameter nicht immer hilfreich. Dasselbe gilt für spezifische Gerinnungstests.

Die Bestimmung der Plasmaspiegel der heute verfügbaren NOAKs liefert keine verlässliche Aussage über das Blutungsrisiko des Patienten. Die Plasmaspiegel der jeweiligen Substanzen unterliegen in der Praxis hohen Schwankungen der Spitzenspiegel und der Talspiegel.¹⁴ Bei einer Rivaroxaban-Tagesdosis von 20 mg beispielsweise kann der Talspiegel zwischen 6 und 239 ng/ml variieren, der Spitzenspiegel zwischen 22 und 535 ng/ml. Zudem überschneiden sich diese beiden Werte stark.

Daher liefern Plasmaspiegel zwar die Information, welches NOAK vom Patienten wann eingenommen wurde, eine klinisch verlässliche Aussage zum Blutungsrisiko lässt sich hieraus jedoch kaum ableiten.

Das Management von Blutungen unter NOAK sollte daher generell nach klinischen Gesichtspunkten getroffen werden. Bei leichten Blutungen gilt es eher abzuwarten und die nächste Einnahme des NOAK zu verschieben.

Bei einer mittleren bis schweren Blutung sollten vorzugsweise mechanische und

unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden, zum Beispiel mittels endoskopischer Blutstillung oder durch Verbände.

Bei Niereninsuffizienzpatienten kann es sinnvoll sein, die Diurese anzuregen.

Des Weiteren sollten die bei Blutungen indizierten Standardmaßnahmen eingeleitet werden: Flüssigkeit geben, eine Blutinfusion einleiten und gegebenenfalls Thrombozyten substituieren.

Bei lebensbedrohenden Blutungen empfehlen die Leitlinien dieselben Maßnahmen, wie bei mittleren bis schweren Blutungen. Zusätzlich kann Prothrombin-/Prokonvertin-/Stuart-Power-/antihämophiler Faktor B-Komplex (kurz PPSB) gegeben werden. Bis 2013 galt: 25 bis 35 Einheiten PPSB pro kg Körpergewicht. Inzwischen besteht Konsens, dass 25 Einheiten PPSB pro kg Körpergewicht nicht ausreichen. Stattdessen sollte man mit 50 Einheiten PPSB pro kg Körpergewicht beginnen.

Des Weiteren stehen Konzentrat aus aktiviertem Prothrombin-Komplex, rekombinantes aktiviertes Faktor VII-Präparat alpha und Tranexamsäure zur Verfügung. Der Nachweis einer signifikant besseren Wirksamkeit steht für diese Substanzen allerdings bis jetzt aus.

In letzter Konsequenz wäre es möglicherweise sinnvoll, Antidots für die jeweiligen NOAKs einzusetzen. Zum aktuellen Zeitpunkt stehen diese jedoch nicht zur Verfügung, befinden sich jedoch in der Entwicklung bzw. vor der Zulassung. Für Dabigatran handelt es sich dabei um ein monoklonales Antikörper-Fragment.¹⁵ Dieses bindet fest an Dabigatran. Das Antidot für Rivaroxaban und Apixaban als Faktor-Xa-Antagonisten ist das Adexanet alpha.^{16,17} Dabei handelt es sich um ein rekombinantes Protein, das dem Faktor-Xa ähnelt.

Generell besteht unter der Behandlung mit Antikoagulanzen bei schweren Blutungen ein Mortalitätsrisiko.

Im Rahmen des ARISTOTLE-Trials wurde das Mortalitätsrisiko bei schweren Blutungen untersucht und Warfarin-Patienten mit Apixaban-behandelten Patienten verglichen. Hylek et al. untersuchten die Todes-

fälle, die sich 30 Tage nach Auftreten einer schweren Blutung ereigneten. Das Ergebnis zeigte, dass signifikant weniger Patienten unter Apixaban verstarben als unter Warfarin. Die Hazard Ratio betrug 0,5.¹⁸

Die Behandlung mit NOAKs führt daher auch bei schweren Blutungen und ohne verfügbares Antidot nicht zu einem höheren Mortalitätsrisiko.

Zusammenfassung

Zusammenfassend können folgende Schlussfolgerungen getroffen werden:

Im Gegensatz zu mechanischen Herzklappen besteht eine Kontroverse bezüglich der Definition von valvulärem Vorhofflimmern bei biologischen Herzklappen.

Bei einem CHA₂DS₂-VASc Score von 0 besteht keine Indikation für eine orale Antikoagulation.

Bei einem CHA₂DS₂-VASc Score von 1 ist die Indikationsstellung für eine orale Antikoagulation nicht trivial und wird kontrovers diskutiert

Ein CHA₂DS₂-VASc Score von 2 entspricht einer klaren Indikation für eine orale Antikoagulation.

Bei Niereninsuffizienz ist gegebenenfalls eine Dosisanpassung des NOAK notwendig und die Verlaufskontrollen für den Patienten unabdingbar.

Treten im Behandlungsverlauf Blutungen auf, ist die Therapie mit NOAKs zu pausieren.

Bei lebensbedrohlichen Blutungen ist die Gabe von PPSB angezeigt.

Literatur:

- ¹ Heidbuchel H. et al. EHRA Practical Guide on the use of NOACs in pts with non-valvular AF. *Europace* 2013; 15:625-651
- ² *Europace* 2010;12:1360-1420
- ³ *Europace* 2012;14:1385-1413
- ⁴ *Circulation* 2014; 130(23):2071-2104
- ⁵ *Canadian J Cardiol* 2014;30:1114-1130
- ⁶ *Eur Heart J* 2014;35(45):3155-3179

⁷ 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of AF; *Europace* 2012;14:1385-1413

⁸ Friberg L et al. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:225-32

⁹ 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for management of AF *Circulation* 2014; 130(23):2071-2104

¹⁰ Ruff CT et al. *Lancet* 2014;383:955-962

¹¹ EHRA Practical Guide on the use of NOACs in pts with non-valvular AF. *Europace* 2013;15:625-651

¹² Fox KAA et al. *European Heart J* 2011;32;2387-2394

¹³ Halperin JL et al. *Circulation* 2014;130;138-148

¹⁴ Haas S et Schellong C. *Internist* 2014;55:537-546

¹⁵ Glund S et al. American Heart Association, Dallas (Abstract #17765) 11/13

¹⁶ Crowther M et al. International Society on Thrombosis and Haemostasis, Amsterdam 7/13

¹⁷ Vandana M et al. American Society of Hematology, New Orleans 12/13

¹⁸ Hylek EM et al. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2141-2147

Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 3 CME Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche neue Definition des Begriffs „NOAK“ etabliert sich in jüngster Zeit in Europa?

- Nicht-orale Antikoagulanzen
- Antikoagulanzen aus der Klasse der Nicht-Vitamin-K-Antagonisten
- Neuezeitliche orale Antikoagulanzen
- NOAKs beinhalten sämtliche Antikoagulanzen, die nach 2014 auf den Markt gekommen sind.
- Direkte, orale Antikoagulanzen.

? Wie lautet die korrekte Definition des valvulären Vorhofflimmerns?

- Vorliegen hämodynamisch signifikanter Herzklappenfehler, die eine Intervention erfordern oder das Wohlbefinden und die Lebenserwartung beeinträchtigen
- Vorliegen einer rheumatischen Mitralklappenstenose und Korrektur durch biologische Herzklappen
- Vorliegen einer Mitralklappenstenose
- Vorliegen einer Aortenklappenstenose, die eine Intervention erfordert oder das Wohlbefinden und die Lebenserwartung beeinträchtigen
- Vorliegen lediglich einer Mitralklappenrekonstruktion

? Der CHA₂DS₂-VASC Score Ihres Patienten beträgt 0. Welche medikamentöse Intervention mit Antikoagulanzen ist in diesem Fall angebracht?

- Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer
- Behandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten
- Behandlung mit einem NOAK
- Kombinationstherapie aus Vitamin-K-Antagonisten und Thrombozytenaggregationshemmer
- Keine Intervention mit Antikoagulanzen

? Wie hoch würden Sie das Schlaganfallrisiko für einen Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASC Score von 3 schätzen?

- Das Schlaganfallrisiko beträgt etwa 3% pro Jahr.
- Das Schlaganfallrisiko beträgt etwa 4% pro Jahr.
- Das Schlaganfallrisiko beträgt etwa 5% pro Jahr.
- Das Schlaganfallrisiko beträgt etwa 6% pro Jahr.
- Das Schlaganfallrisiko beträgt etwa 7% pro Jahr.

? Ab welchem Schlaganfall-Risiko pro Jahr ist die Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten bzw. mit NOAKs angezeigt?

- Eine medikamentöse Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten oder NOAKs ist bereits ab einem jährlichen Schlaganfall-Risiko von 0,9% indiziert.
- Eine medikamentöse Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten ist ab einem jährlichen Schlaganfall-Risiko von 1,7% indiziert, die Therapie mit NOAKs bereits ab einem jährlichen Risiko von 0,9%.
- Eine medikamentöse Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten ist ab einem jährlichen Schlaganfall-Risiko von 0,9% indiziert, die Therapie mit NOAKs bereits ab einem jährlichen Risiko von 1,7%.
- Eine medikamentöse Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten oder NOAKs ist erst ab einem jährlichen Schlaganfall-Risiko von 1,7% indiziert.
- Das Schlaganfall-Risiko liefert keinerlei Hinweise auf eine Indikation zur Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten oder NOAKs.

? Welche Aussage zu Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASC Score von 2 oder mehr ist falsch?

- In Europa besteht die Tendenz, zu wenige Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASC Score von 2 oder mehr mit Antikoagulanzen zu behandeln.
- In Europa besteht die Tendenz, zu viele Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASC Score von 2 oder mehr mit Antikoagulanzen zu behandeln.
- Ein CHA₂DS₂-VASC Score von 2 entspricht einem Schlaganfall-Risiko von etwa 4%.
- Ein CHA₂DS₂-VASC Score von 5 entspricht einem Schlaganfall-Risiko von etwa 15%.
- Bei einem CHA₂DS₂-VASC Score von 2 oder mehr ist im Allgemeinen eine orale Antikoagulation angebracht.

? Welche Aussage zur Wirksamkeit und Sicherheit von NOAKs ist richtig?

- Ein genereller Behandlungsvorteil gegenüber Warfarin als Vergleichsmedikation besteht lediglich für das NOAK Dabigatran.
- Ein genereller Behandlungsvorteil gegenüber Warfarin als Vergleichsmedikation besteht lediglich für das NOAK Apixaban.
- Ein genereller Behandlungsvorteil gegenüber Warfarin als Vergleichsmedikation besteht lediglich für das NOAK Rivaroxaban.
- Ein genereller Behandlungsvorteil gegenüber Warfarin als Vergleichsmedikation besteht für die NOAKs Dabigatran, Apixaban und Rivaroxaban lediglich bezüglich der Wirksamkeit. Die Inzidenz von schweren, lebensbedrohlichen Blutungsereignissen ist unter den NOAKs jedoch höher als unter Warfarin.
- Der Vorteil der NOAKs gegenüber Warfarin besteht weitgehend unabhängig von Alter und Geschlecht.

? Welche Aussage über den Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion und der Behandlung mit NOAKs ist richtig?

- Aufgrund der Tatsache, dass NOAKs nicht über die Niere ausgeschieden werden, ist der Nierenfunktion keine besondere Rolle bei der Behandlung mit NOAKs zuzuschreiben.
- Bei normaler Kreatinin-Clearance von über 15 ml/min sollte man das entsprechende NOAK in voller Dosis verabreichen.
- Bei eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis des entsprechenden NOAKs möglicherweise erhöht werden.
- Die angemessene Rivaroxaban-Dosis bei einer Kreatinin-Clearance unter 50ml/min beträgt 15 mg einmal täglich.
- Ab einer Kreatinin-Clearance unter 25 ml/min muss die tägliche Apixaban-Dosis bei allen Patienten auf die Hälfte reduziert werden.

? Wie lässt sich der Zusammenhang zwischen Lebensalter und Wirksamkeit von NOAKs beschreiben?

- Je höher das Lebensalter, desto geringer die Ereignisrate der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte für die Patienten, unabhängig von der Art der Therapie und des eingesetzten Wirkstoff.
- Weder das Alter noch eine eingeschränkte Nierenfunktion sprechen gegen eine Therapie mit oralen Antikoagulanzen oder gegen den Austausch eines bestehenden Antikoagulans gegen ein neues, orales Antikoagulans.
- Ältere Patienten (≥ 75 Jahre) sind einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ausgesetzt. Daher wird unter der Behandlung mit einem NOAK das Risiko für hämorrhagischen Ereignisse generell weniger deutlich reduziert wird als unter Warfarin.
- Ältere Patienten (≥ 75 Jahre) sind einem geringeren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ausgesetzt. Daher wird unter der Behandlung mit einem NOAK das Risiko für hämorrhagischen Ereignisse generell weniger deutlich reduziert wird als unter Warfarin.
- Das Alter hat weder einen Einfluss auf das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse noch auf den Erfolg der Therapie mit NOAKs.

? Welche Maßnahme ist bei einem Patienten mit lebensbedrohlichen Blutungen nicht angezeigt?

- Es sollte eine endoskopische Blutstillung oder eine Blutstillung mithilfe von Verbänden vorgenommen werden.
- Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann es sinnvoll sein, die Diurese anzuregen.
- Es sollten die Standardmaßnahmen für Blutungsereignisse ergriffen werden, d. h. Flüssigkeitsgabe, Einleiten einer Blutinfusion einleiten und gegebenenfalls Substitution von Thrombozyten.
- Prothrombin-/Prokonvertin-/Stuart-Power-/antihämophiler Faktor B-Komplex sollte in einer Konzentration von 10-20 Einheiten pro kg Körpergewicht verabreicht werden.
- Prothrombin-/Prokonvertin-/Stuart-Power-/antihämophiler Faktor B-Komplex sollte in einer Konzentration von 50 Einheiten pro kg Körpergewicht verabreicht werden.