



Pharmakotherapie im Alter - Antikoagulation

Qualitätszirkel
Herten 22.02.2017

Dr. Thomas Günnewig

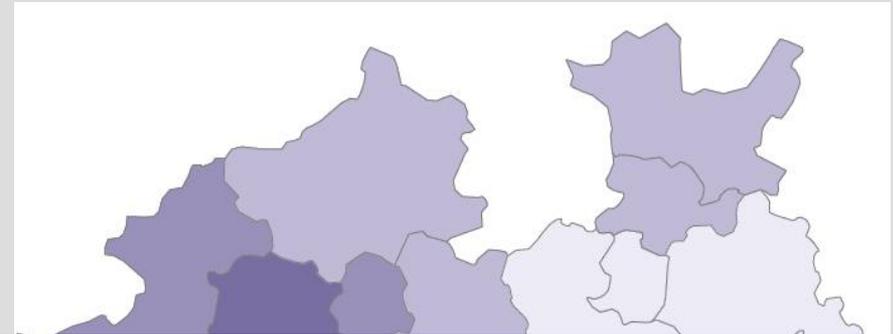
Wer erhält was?

- **75 J., Krea 1,9 mg/dl, KreaClearance 21 ml/min, VHF mit TIA**
- **78 J. Polypharmazie, Depression mit Johanniskraut therapiert, VHF und minor stroke, Adhärenz mäßig**
- **82 J. Krea Clearance 32 ml/min, VHF, Zust. nach ICB unter ASS**
- **82 J., Zust nach GI Blutung vor 2 Wochen bei Angiodysplasien und jetzt akute Lungenembolie**
- **82 J. TIA bei VHF, TTR schlecht, früher 2 x Ulcus gastral**

Häufigkeit von Polypharmazie (mind. 5 Wirkstoffe über mind. 2 Quartale)

| | Anzahl Patienten | Prävalenz, roh | Prävalenz, standardisiert |
|----------------------|------------------|----------------|---------------------------|
| Gelsenkirchen, Stadt | 14.271 | 9,08 | 9,37 |
| Bochum, Stadt | 18.422 | 8,84 | 8,69 |
| Herne, Stadt | 8.231 | 8,87 | 8,52 |
| Hamm, Stadt | 7.402 | 7,71 | 8,00 |
| Recklinghausen | 28.926 | 7,95 | 7,85 |
| Unna | 18.310 | 7,93 | 7,79 |
| Olpe | 5.414 | 7,18 | 7,69 |
| Bottrop, Stadt | 5.656 | 7,56 | 7,44 |
| Soest | 12.309 | 7,12 | 7,33 |
| Coesfeld | 7.815 | 7,07 | 7,32 |
| Ennepe-Ruhr-Kreis | 13.803 | 7,77 | 7,30 |
| Münster, Stadt | 10.072 | 6,27 | 7,19 |
| HochsauerlandKreis | 10.236 | 7,23 | 7,17 |
| Dortmund, Stadt | 22.575 | 7,02 | 7,12 |
| Borken | 12.788 | 6,54 | 7,04 |
| Märkischer Kreis | 16.472 | 6,99 | 7,03 |
| Hagen, Stadt | 8.019 | 7,10 | 7,01 |
| Steinfurt | 15.299 | 6,43 | 6,98 |
| Warendorf | 9.503 | 6,75 | 6,88 |
| Herford | 9.394 | 7,01 | 6,72 |
| Minden-Lübbecke | 11.976 | 6,96 | 6,62 |
| Paderborn | 9.025 | 5,96 | 6,57 |
| Siegen-Wittgenstein | 9.964 | 6,47 | 6,50 |
| Bielefeld, Stadt | 11.313 | 6,25 | 6,22 |
| Gütersloh | 10.975 | 6,10 | 6,18 |
| Höxter | 5.339 | 6,37 | 6,15 |
| Lippe | 11.415 | 6,40 | 6,04 |

Westfalen-Lippe (Jan. 2011 – Dez. 2012)



Polypharmazie - Mitteilung KVWL 09/2016

| Kreis | 2013 in % | 2014 in % | 2015 in % |
|----------------|-----------|-----------|-----------|
| Bottrop | 9,0 | 9,2 | 10,6 |
| Gelsenkirchen | 9,2 | 9,3 | 11,0 |
| Münster | 5,0 | 5,2 | 5,9 |
| Borken | 6,7 | 7,0 | 8,1 |
| Coesfeld | 7,0 | 7,2 | 8,1 |
| Recklinghausen | 8,7 | 8,6 | 10,3 |
| Bochum | 8,7 | 8,9 | 10,1 |
| Herne | 9,7 | 10,0 | 11,3 |

The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA)

Galvin R et al, Eur J Clin Pharmacol (2014) 70: 599-606

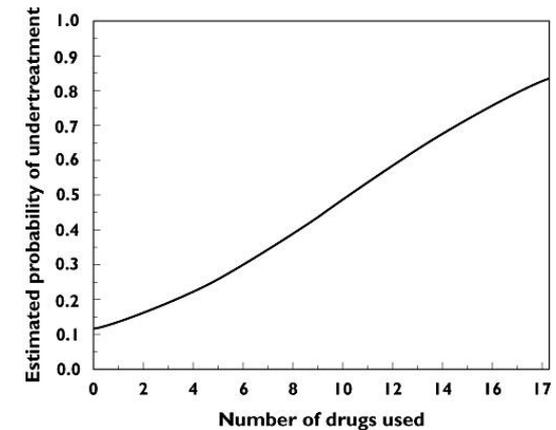
- **N = 3454, Populationsstudie > 65 J. nach START / STOPP Kriterien**
- **STOPP Kriterien (Screening Tool for Older Persons' Prescriptions) diverse**
 - **ASS Therapie ohne Gefäßkrankheit beenden**
 - **NSAR Verordnung bei art. Hypertonus > 160/100 mmHg unterlassen**
- **START Kriterien (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) diverse**
 - **OAK bei VHF beginnen**
 - **Antihypertensive Therapie bei RR > 160 mmHg beginnen**
- **Prävalenz „potentially inappropriate prescriptions“ (PIP)**
 - **in 14,6% = Überversorgung**
- **Prävalenz „potentially prescribing omissions“ (PPO)**
 - **in 30,0% = Unterversorgung**
- **Fazit – Standardfragen bei Polypharmazie**
 - **Was absetzen?**
 - **Was fehlt?**

Alter als Risiko für vorenthaltene Therapie

Unterversorgung mit Medikation im Alter

Kuijper MA et al., The OLDY Study Group. Relationship between Polypharmacy and Underprescribing. Br J Clin Pharmacol 2007, 65 (1): 130-36

| Symptom / Diagnose | Fehlende Medikation trotz Evidenz | Unterversorgung in N (%) |
|--|-----------------------------------|--------------------------|
| Schmerzbehandlung mit Opiaten | Laxans | 13 (61%) |
| Myokardinfarkt | Beta-Blocker | 15 (60%) |
| Herzinsuffizienz | ACE-Hemmer | 21 (47%) |
| Vorhofflimmern | OAK | 18 (42%) |
| Osteoporose | Bisphosphonate | 43 (29%) |
| Hypercholesterinämie bei kardiovaskulärem Risiko | Statin | 13 (23%) |
| Hypertonie | Antihypertensiva | 56 (23%) |
| Vasculäre Erkrankungen (Stroke, TIA, MI, pAVK) | TFH | 53 (21%) |
| NSAR bei Risikopatienten | PPI | 21 (21%) |



N = 154

Das Risiko der Unterversorgung nimmt mit der Anzahl der Medikamente zu

OAK bei non-valvulärem VHF

- Risiko um 60-70% vermindert unter Marcumar
 - Gilt für Primär- u. Secundärprophylaxe
- Studien zeigen bei VHF eine indizierte und praktizierte Antikoagulation
 - Bei über 80jährigen in 37 %
 - Bei unter 70jährigen in 73 %
- Alter = Risikofaktor für unberechtigt vorenthaltene Antikoagulation
- Problem Alter = steigendes Risiko für Hirnblutung

aus: Erbguth F (2006) Zerebrovasculäre Erkrankungen, in: Praktische Neurogeriatrie, Kohlhammer Verlag



■ Antikoagulation vor Schlaganfall bei VHF

- Charité Berlin, Stroke unit, 2003-2004
- 2390 Schlaganfälle, davon 534 Patienten mit VHF
- Bei N=348 (65,2%) der Pat. VHF schon vorher bekannt
- Bei N=325 (93,4%) dieser Pat. OAK nach Leitlinie indiziert
- Bei N= 75 (23,1%) gemäß Leitlinie OAK vor Stroke primärproph. erfolgt
- Bei N= 20 (6,2%) gemäß Leitlinie OAK INR im Wirkungsbereich

Häusler KG et al., Int J Stroke, Vol /, Okt 2011, 544-550

■ Populationsstudie Ludwigshafen 2006-2010

- N = 479 mit TIA / Schlaganfall bei VHF
- 52,6% erhielten OAK bei Demissio
- 23,0% Empfehlung OAK nach Intervall, in 14,8% umgesetzt
- 33,0% keine OAK Empfehlung

Palm F et al., BMC Neurol. 2014; 14: 199

Wichtigste Risikofaktoren für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) im Alter

- **Eingeschränkte Nierenfunktion (vorbestehende Organschäden)**
 - Kumulation der Pharmaka
- **Niedriges Körpergewicht und Gebrechlichkeit (Frailty)**
 - Erhöhte Vulnerabilität, Überschätzung der Nierenfunktion
- **Multimorbidität**
 - Erhöhte Vulnerabilität, Polypharmazie
- **Polypharmazie**
 - Steigendes Risiko von Interaktion und UAW

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Altersheim



➤ Risiko nach Substanzgruppen

- Antipsychotika 3,4fach
- **Antikoagulantien** **2,8fach**
- Diuretika 2,2fach
- Antiepileptika 2,0fach

Gurwitz J et al., Am J Med 2005, 118:251-58

➤ Symptome der UAWs

- U. a. Ataxien, Somnolenz, Extrapyramidale Syndrome, Stürze, gastrointestinal, urologisch

Hanke F, Szymanski J, Jaehde U, Thürmann PA, Basic Clin Pharmacol Toxicol 2007; 101, (S1) 192

➤ UAW bedingte Krankenhausaufnahmen n. Substanzgruppen bei Patienten > 70 J.: welche Substanzen sind häufig relevant?

- Digitalis > orale Antidiabetika > Betablocker > Diuretika > Insuline > **Phenprocoumon**

31. Interdisz. Forum BÄK, 2007 Berlin, Band 31, S. 218, Deutscher Ärzte-Verlag

Antikoagulation im Alter



➤ Kritische Determinanten

- **Arterieller Hypertonus / Hirnblutungen**
- **Nierenfunktion**
- **Interaktion**
- **Stürze**
- **Demenz**
- **Adhärenz / Applikation**

Hirnblutungen unter Antikoagulation



- **60Tausend Hirnblutungen pro Jahr in den USA**
- **Unter Marcumar mit INR 2,0 bis 3,0 doppeltes Risiko**
- **Risiko unter Antikoagulation jährlich mit 0,3 bis 0,6 %**
- **Risikofaktor**
 - **Alter, Hypertonie, Intensität der Antikoagulation, Vorgeschichte**
- **Blutungsrisiko reduziert sich bei Blutdrucksenkung**
- **Progressstudie**
 - **halbiertes Blutungsrisiko** bei RR-Senkung um 9 mmHg syst. und 4 mmHg diast.
Hard RG et al. (2005) Stroke 36: 1588-1593
- **ICB unter oraler Antikoagulation 0,25 bis 1,1% / Jahr**
Huttner HB et al., Nervenarzt 2006, 77(6):671-681

Antikoagulation im Alter



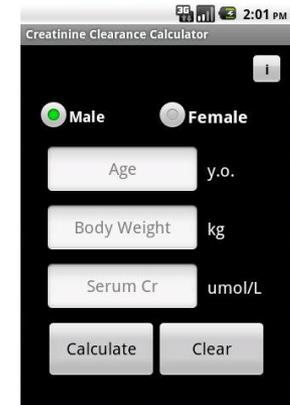
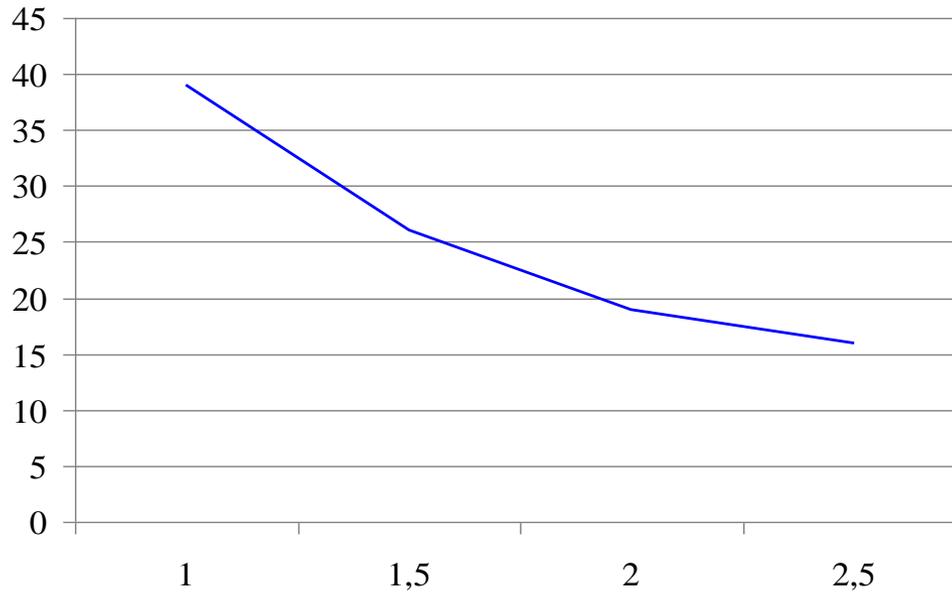
➤ Kritische Determinanten

- Arterieller Hypertonus / Hirnblutungen
- **Nierenfunktion**
- Interaktion
- Stürze
- Demenz
- Adhärenz / Applikation

Präparatewahl bei Niereninsuffizienz

90 jährige Patientin, 66 kg KG

Kreatinin
Clearance
ml/min



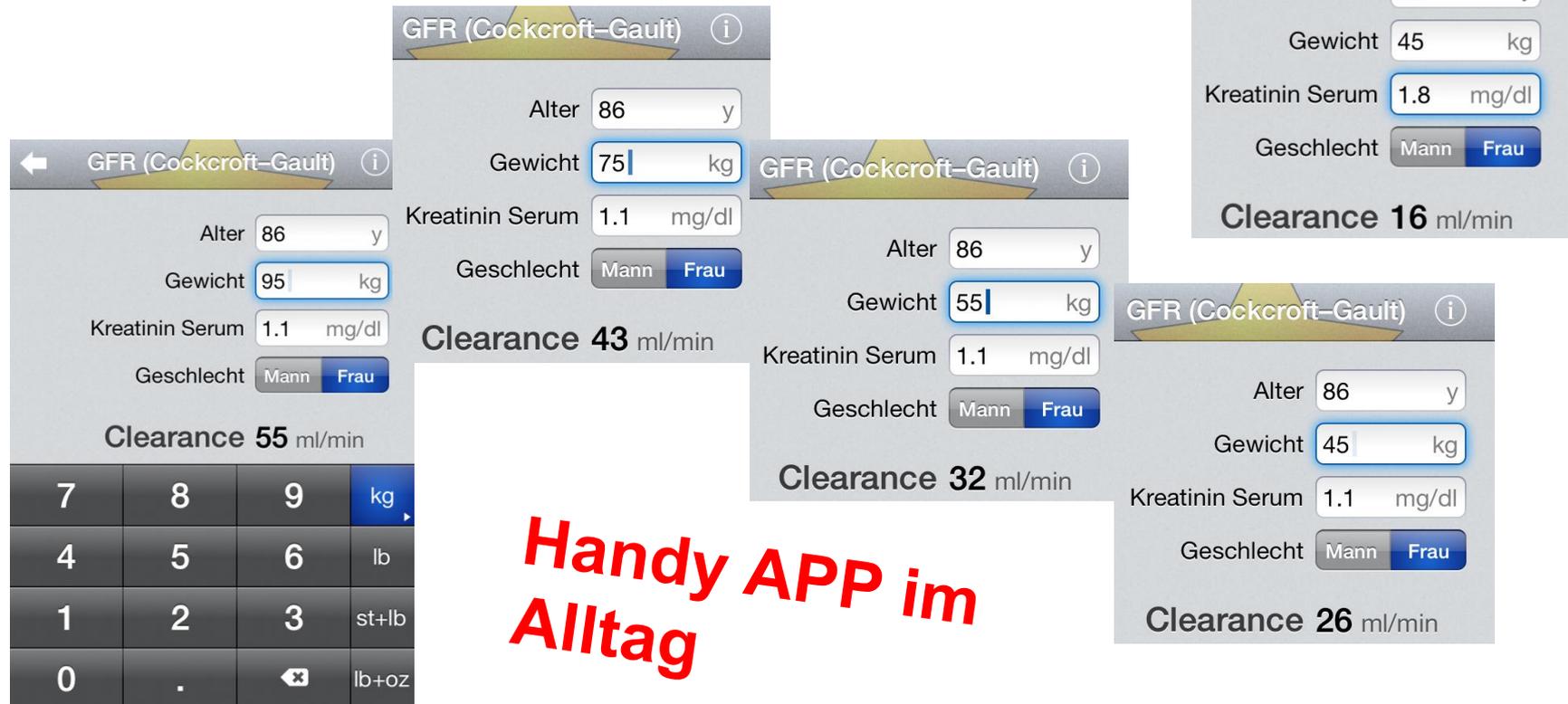
APP: MedCalc

Relevante Pharmaka: NOAK, NSAR, Morphin, Diuretika, Antibiotika, Digoxin, Pregabalin, orale Antidiabetika etc.

Relevante Ereignisse: Sommer, Fieber, Blaseninfekt, Schluckstörung etc.

Niere und GFR im Alter / Frailty

Das Standard-Labor mit geschätzter GFR berücksichtigt nicht das Körpergewicht der Patienten und verdeckt bei Untergewicht eine bedeutsame Clearance-Einschränkung



GFR (Cockcroft-Gault)

Alter 86 y
Gewicht 95 kg
Kreatinin Serum 1.1 mg/dl
Geschlecht Mann Frau
Clearance 55 ml/min

GFR (Cockcroft-Gault)

Alter 86 y
Gewicht 75 kg
Kreatinin Serum 1.1 mg/dl
Geschlecht Mann Frau
Clearance 43 ml/min

GFR (Cockcroft-Gault)

Alter 86 y
Gewicht 55 kg
Kreatinin Serum 1.1 mg/dl
Geschlecht Mann Frau
Clearance 32 ml/min

GFR (Cockcroft-Gault)

Alter 86 y
Gewicht 45 kg
Kreatinin Serum 1.1 mg/dl
Geschlecht Mann Frau
Clearance 26 ml/min

GFR (Cockcroft-Gault)

Alter 86 y
Gewicht 45 kg
Kreatinin Serum 1.8 mg/dl
Geschlecht Mann Frau
Clearance 16 ml/min

| | | | |
|---|---|---|-------|
| 7 | 8 | 9 | kg |
| 4 | 5 | 6 | lb |
| 1 | 2 | 3 | st+lb |
| 0 | . | ✕ | lb+oz |

Handy APP im Alltag

Antikoagulation im Alter



➤ Kritische Determinanten

- **Arterieller Hypertonus / Hirnblutungen**
- **Nierenfunktion**
- **Interaktion**
- **Stürze**
- **Demenz**
- **Adhärenz / Applikation**

Interaktion



- **OTC - Eigenmedikation**
 - Analgetika, Laxantien, Sedativa, Polyvitamine
- **CYP-System**
- **P-Glykoprotein-System**
- **Antikoagulation**
 - ASS + NSAR in der Selbstmedikation bei Schmerzen
 - Einige Cephalosporine, SSRIs, diverse
 - OTC Präparate
 - Antibiotika

**Die gleichzeitige Einnahme von Schmerzmitteln (z.B. Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Diclofenac), Johanniskraut, Ginkgo oder Nahrungsergänzungsmitteln wie Glucosamin oder Goji Beeren kann die Wirkung der Antikoagulation = Blutgerinnungshemmung bedeutsam verändern .
Rücksprache mit Ihrem Arzt empfohlen**

OTC Präparate und Antikoagulation



- 2012 Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)
 - Risiken von Nahrungsergänzungsmitteln mit Glucosamin bei Antikoagulation vom Cumarin-Typ durch **Verstärkung der blutgerinnungshemmenden Wirkung** – Blutungsgefahr



- Bfarm März 2013
 - Warnung vor einer möglichen Interaktion von Vit. K Agonisten und der Goji-Beere Folge: **INR Erhöhungen und Blutungen**



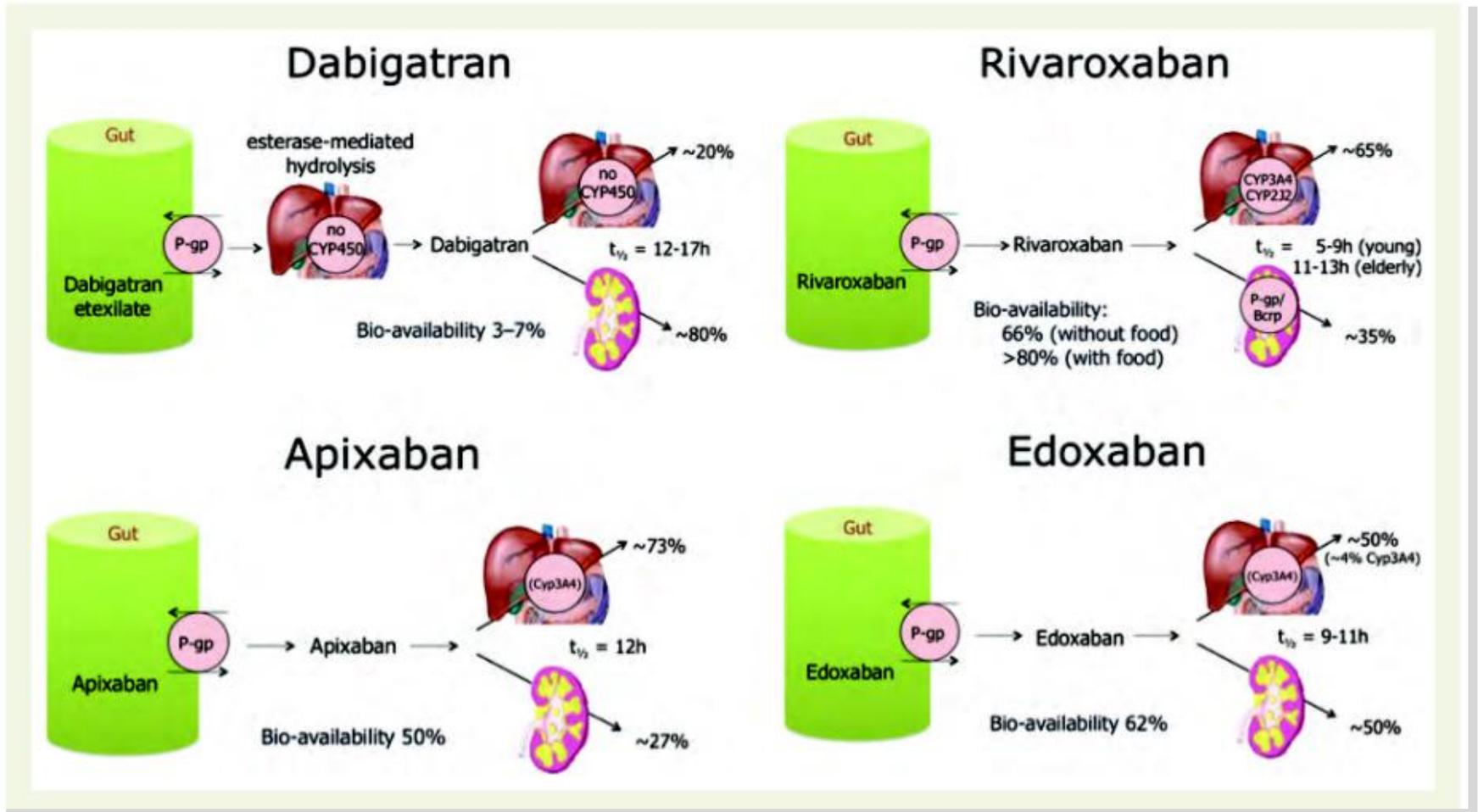
- Johanniskrautextrakt (Fachinfos)
 - Metabolisierung über CYP3A4 beschleunigt **Wirkminderung von OAK Cumarintyp, Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, Digoxin, Antidepressiva, Ciclosporin, diverse**
 - Edoxaban inert



Neue OAK und P-Glykoprotein Transporter

Downloaded from:

<http://europace.oxfordjournals.org/> at Bayer



Interaktion und P-Glykoprotein Transporter

- **Auswärtstransporter von Substanzen**
 - **Hemmung induziert steigende Wirkspiegel**
 - **Induktion führt zu sinkenden Wirkspiegeln**

- **Unter DOAK Kontraindikation für oder meiden von:**
 - **Dronedaron, Amiodaron, Ciclosporin, Hypericin,
Carbamazepin, Azol-Antimykotika, HIV-Proteaseinhibitoren,
Verapramil, Clarithromycin**

- **Fazit: Meiden von CYP- oder P-Glykoprotein aktiven Substanzen**

Phenprocoumon und Blutungsrisiko unter Antibiotika

Abbas S. et al., Thromb Haemost 111.5/2014

- **Bevölkerungsstudie der AOK 2007 bis 2010**
- **N = 513.338**
- **Mittleres Alter 70,8 Jahre**
 - **5528 GI-Blutungen = 40,1%, 1823 cerebrale Blutungen = 13,2%**
 - **Blutungszeitpunkt meist Tag 0 – 7 nach Beendigung der Antibiose**
- **Mechanismus: gestörte Darmflora und CYP-System vermutet**
- **Fazit: INR Monitoring nach 5 Tagen (zumindest bei Risikopatienten)**

| Antibiotikum | OR Blutung | | Antibiotikum | OR Blutung |
|---------------|------------|--|----------------------------|------------|
| Ofloxacin | 4,9 | | Amoxicillin-Clav. | 2,7 |
| Cotrimoxazol | 4,1 | | Penicillin, Amoxicillin | 1,8 |
| Ciprofloxazin | 3,4 | | Doxycyclin | 1,7 |
| Levofloxazin | 3,1 | | | |
| Moxifloxazin | 2,9 | | Antimykotika | 1,1 |

Antikoagulation im Alter



➤ Kritische Determinanten

- **Arterieller Hypertonus / Hirnblutungen**
- **Nierenfunktion**
- **Interaktion**
- **Stürze**
- **Demenz**
- **Adhärenz / Applikation**

OAK – Stürze und Blutungsrisiko

- N = 1.245 mit VHF und hohem Sturzrisiko
- N = 18.261 mit VHF als Kontrollgruppe
- Mittleres Alter 80 J., in 48% OAK

| Risiko / 100 Pat. Jahre | Sturzrisikogruppe | Kontrollgruppe |
|---------------------------------|-------------------|----------------|
| Intrakranielle Blutung | 2,8 | 1,1 |
| Traumatische intrakran. Blutung | 2,0 | 0,34 |
| Ischämischer Schlaganfall | 13,7 | 6,9 |

- **Fazit**
 - Schlaganfallpatienten mit hohem Sturzrisiko profitieren von OAK, wenn Sie multiple Schlaganfallrisikofaktoren haben
Gage BF et al., Am J Med. 2005 Jun;118(6):612-7.
- **Empfehlung: Chads2-DS2-Vasc Score erheben**

“Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy”

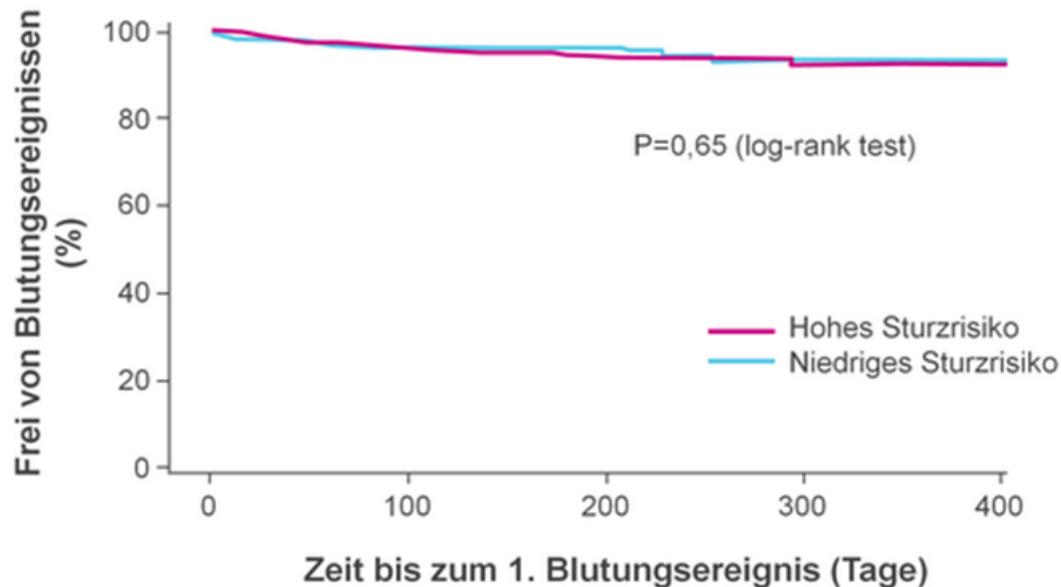
Donze J et al., Am J Med. 2012 Aug;125(8):773-8

N = 515 Patienten, Follow-up 1 Jahr nach Beginn der Antikoagulation

59,8 Pat. mit hohem Risiko für Stürze

0,6 Ereignisse mit „major bleeding“ auf 100 Patientenjahren

Inzidenz von Blutungen 8,0 vs 6,8 / 100 Pat.jahre



- Betrachtung einer ausgewählten Sturzfolge
- Risiko des sturzbedingten Subduralhämatoms
- Basis der Berechnung
 - Jährliches Ischämierisiko von 6% bei VHF angenommen
- Erst **.300.** Stürze / Jahr egalisieren den Vorteil der Antikoagulation durch Subduralhämatome **?**

Man-Son-Hing M et al. (1999) Arch Intern Med. 153:677-685

Antikoagulation im Alter



➤ Kritische Determinanten

- **Arterieller Hypertonus / Hirnblutungen**
- **Nierenfunktion**
- **Interaktion**
- **Stürze**
- **Demenz**
- **Adhärenz / Applikation**

■ Therapie mit Vitamin K-Antagonisten

- N = 2510, davon MMSE* < 24 P. 6,8%,
MMSE 24-25 P. 7,8%
- Niedrige MMSE korrelieren mit niedriger TTR* unter 65%
- Pat. mit MMSE < 26 P. hatten
 - mehr vasculäre Ereignisse 6,7 vs 3,6%
 - mehr Blutungskomplikationen 9,6 vs 7,0%
- Nach optimierter TTR bestand für Pat. mit MMSE < 26 P. kein erhöhtes Risiko f. Ischämie und Blutung

■ Fazit: bei Dementen TTR optimieren, Risiko senkbar

Flaker GC et al., Circ Cardiovasc Qual Outcome 2010 May;3(3):277-83

* Mini-Mental State Examination (MMSE), * time in therapeutic range (TTR)

Antikoagulation im Alter



➤ Kritische Determinanten

- **Arterieller Hypertonus / Hirnblutungen**
- **Nierenfunktion**
- **Interaktion**
- **Stürze**
- **Demenz**
- **Adhärenz / Applikation**

Applikation im Alter - Kompetenz Patient / Angehörige



- Motorisch
 - Blister öffnen, Pinzettengriff
- Visuell
 - Tabletten sehen, Tropfen zählen
- Schlucken
 - Kapseln, Aspiration?
- Kognitiv
 - Kontrollierte Einnahme?
 - Kontrolliertes Stellen?

*Entblisterhilfe?
Weinsäurehaltige Kapsel in der Dosette*



Antikoagulation nv-VHF

Empfehlungen 09/2016



Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer

DOAK **können** eine Option sein statt VKA

- Stark schwankende INR Werte
- Hohes ICB Risiko bei höherem Nutzen der OAK
- Erhöhtes Risiko für Interaktionen
- Schwierige regelmäßige Kontrolle des INR
- Bei frischer kardialer Intervention

Kreatininkontrolle mind. 1 x jährlich!!!???

CHA₂DS₂-VASc-Score

2 und mehr P. = Antikoagulation



CHA₂DS₂-VASc-Score (Weiterentwicklung des CHADS₂-Score)

| | Bei Vorliegen von ... | ergibt sich |
|-------------------------------------|---|-------------------|
| C (congestive heart failure) | Strukturelle Herzerkrankung, die Herzinsuffizienz verursacht | 1 Punkt |
| H (hypertension) | Arterielle Hypertonie (auch behandelt) | 1 Punkt |
| A₂ (age) | Alter > 75 Jahre | 2 Punkte |
| D (diabetes) | Diabetes mellitus | 1 Punkt |
| S₂ (stroke) | Durchgemachter Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke | 2 Punkte |
| V (vascular disease) | z.B. durchgemachter Herzinfarkt, pAVK | 1 Punkt |
| A (age) | Alter 65-74 | 1 Punkt |
| S (sex) | weibliches Geschlecht | 1 Punkt |

ESC Leitlinie 2016
Therapiebeginn bei
♂ 2 ♀ 3 Punkte

HAS-Bled-Score (*ESC guidelines 2010*)



Ab einem Score = 3 besteht eine relevante Blutungsgefahr, die eine besondere Vorsicht bei der Verordnung von Antikoagulantien erfordert

| Ziffer | Klinik | Punkte |
|----------|---|------------|
| H | Hypertonie (RR systolisch über 160 mmHg) | 1 |
| A | Schwere Leber-/ Nierenfunktionstörung (je 1 Punkt) | 1-2 |
| S | Schlaganfall in der Vorgeschichte | 1 |
| B | stattgehabte Blutung oder Blutungsneigung | 1 |
| L | Labile Einstellung (<60% der INR- Werte im Zielbereich) | 1 |
| E | Alter über 65 Jahre | 1 |
| D | Drugs (engl: Medikamente/Drogen) wie NSAR oder Alkoholmissbrauch | 1-2 |

Antikoagulation nv-VHF

Empfehlungen 09/2016



Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer

DOAK sollten nur **nach eingehender Prüfung** statt VKA verwendet werden

- **Niereninsuff. mit Clearance 30-50 ml/min**
- **Zusätzlicher Indikation für einfache und insbesondere duale Thrombozytenaggregationshemmung**
- **Multimedikation ≥ 5**

Antikoagulation nv-VHF

Empfehlungen 09/2016



Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer

DOAK sollten **nicht** statt VKA eingesetzt werden

- INR gut einstellbar (>70% TTR)
- Unsichere Adhärenz
- Niereninsuff. Clearance < 30 ml/min. (**gerechnet!!!**)
- Edoxaban bei normaler Nierenfunktion
 - Laut FDA CrCl > 95 ml/min. kontraindiziert
- Hohes Risiko für GI-Blutungen
- Bei Arzneimittelinteraktionen über CYP3A4 oder P-Glykoprotein
- Mechanische Herzklappen

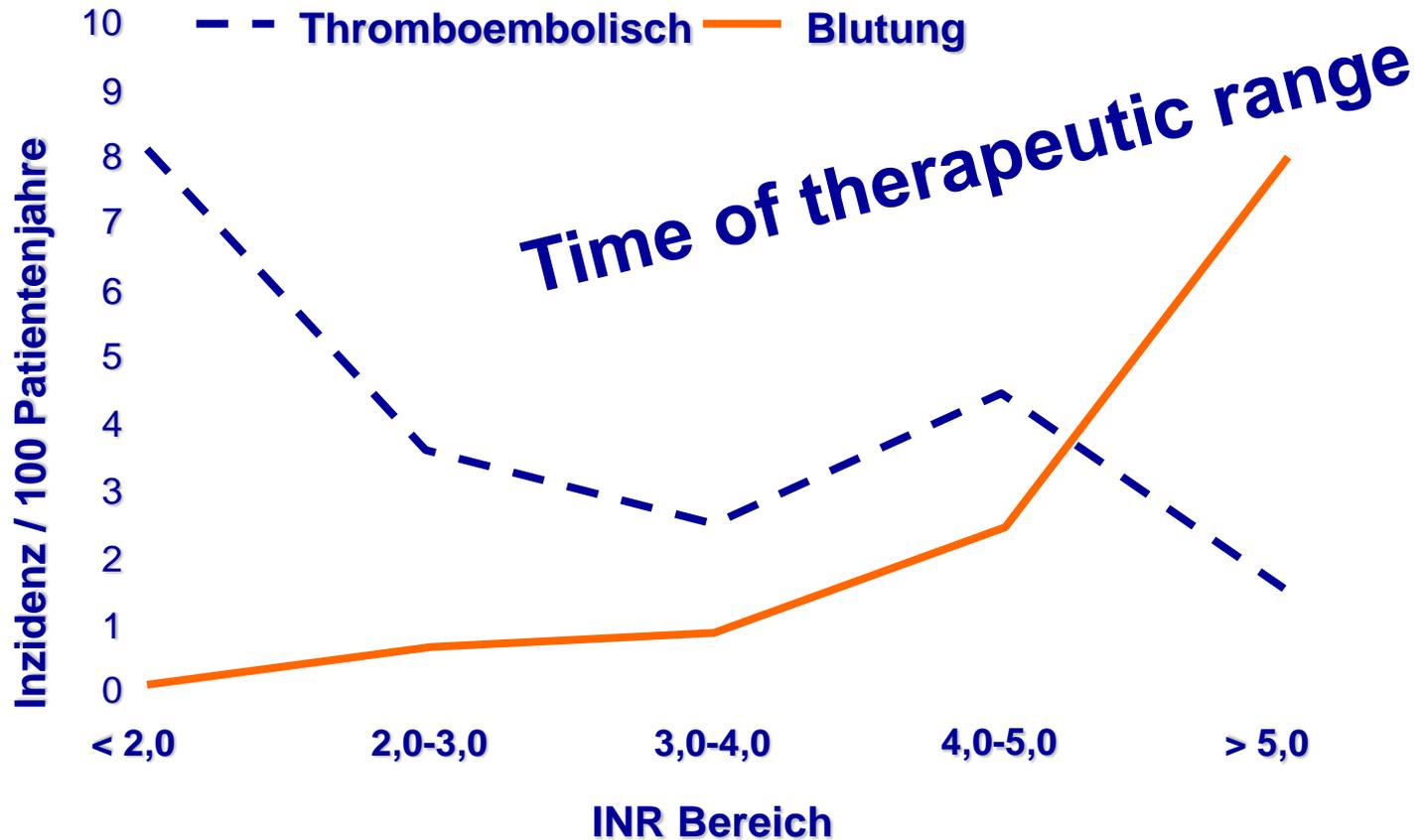
- **INR und Therapiequalität**
 - TTR in der BRD zwischen 64 bis 79%
 - TTR der DOAK Studien 55 bis 65%

- **NOAK, wenn Einstellung auf Vit. K Antagonist im Zielbereich schwierig ist**
 - INR 3 Wochen nach Eindosierung noch nicht stabil
 - TTR < 50% und hohes Schlaganfallrisiko und
 - TTR 50 - 60% in begründeten Einzelfällen

Persönliche Korrespondenz mit Fr. Dr. Schott, AkdÄ 03/2013

INR-spezifische Ereignisrate für Blutungen und Thromboembolien

AZAR et al., JACC 1996;27:1349-55



■ Vorhofflimmern

- „Marcumar light“ mit INR 1,5-1,9 nahezu nutzlos
- Risiko Hirnblutung steigt signifikant ab INR > 4,0
- **Antikoagulation b. VHF nach ICB nicht empfohlen**
Steiner T et al., European Stroke Guidelines 2014, Int J Stroke, 2014; 9:642

TTR / CHADS₂-Score bei NOAK Studien

Folie nach Prof. Dr. med. Christoph Maack

mod. nach Fernandez MM et al., Sage open Medicine 2015:3;
2050312115613350

„Systematic review and network meta-analysis of the relative efficacy and safety of edoxaban versus other nonvitamin K antagonist oral anticoagulants among patients with nonvalvular atrial fibrillation and CHADS₂ score ≥ 2 “

Zusammenfassung randomisierter kontrollierter Studien mit NOAKs versus Warfarin.

| | RE-LY (Dabigatran) | ROCKET-AF (Rivaroxaban) | ARISTOTLE (Apixaban) | ENGAGE TIMI-AF 48 (Edoxaban) |
|--|-----------------------|----------------------------|-------------------------|---------------------------------|
| Alle Patienten in Phase 3 Studien | 18.113 | 14.264 | 18.201 | 21.105 |
| Studiendesign | Offen | Doppel-blind | Doppel-blind | Doppel-blind |
| Jahre Follow-up (Median) | 2,0 | 1,9 | 1,8 | 2,8 |
| Männlich (%) | 63,2% (D), 63,3% (W) | 60,3% (R), 60,3% (W) | 64,5% (A), 65,0% (W) | 62,1% (E), 62,4% (W) |
| Mittlerer CHADS ₂ -Score | 2,2 (D), 2,1 (W) | 3,5 (R), 3,5 (W) | 2,1 (A), 2,1 (W) | 2,8 (E), 2,8 (W) |
| Mittlerer CHADS ₂ -Score ≥ 2 | 67,8% (D), 69,1% (W) | 100% | 66% | 100% |
| Mittlerer CHADS ₂ -Score ≥ 3 | 32,6% (D), 32,1% (W) | 87% | 30,2% | 53,4% (E), 52,6% (W) |
| Patienten mit vorangegangenem Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke | 20,3% (D), 19,8% (W) | 54,9% (R), 54,6% (W) | 19,2% (A), 19,7% (W) | 28,1% (E), 28% (W) |
| Patienten mit Diabetes | 23% (D), 23% (W) | 40% (R), 40% (W) | 25% (A), 25% (W) | 36% (E), 36% (W) |
| Patienten mit Hypertonie | 79% (D), 79% (W) | 90% (R), 91% (W) | 87% (A), 88% (W) | 94% (E), 94% (W) |
| Patienten mit Herzinsuffizienz | 31,8% (D), 31,9% (W) | 62,6% (R), 62,3% (W) | 35,5% (A), 35,4% (W) | 58,2% (E), 58% (W) |
| Patienten die zu Beginn ASS nahmen | 38,7% (D), 40,6% (W) | 36,3% (R), 36,7% (W) | 31,3% (A), 30,5% (W) | 29,4% (E), 29,7% (W) |
| Mittlere TTR | 64,0% | 55,0% | 62,2% | 64,9% |

A: Apixaban; CHADS₂: Scoringssysteme für Schlaganfälle bei dem für eine Herzinsuffizienz, Hypertonie, Age > 75 Jahre und Diabetes jeweils 1 Punkt und für Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacken jeweils 2 Punkte vergeben werden; D: Dabigatran; E: Edoxaban; NOAK: Nicht-Vitamin-K-Antagonist orale Antikoagulantien; R: Rivaroxaban; TTR: time in therapeutic range; W: Warfarin.



➤ Non-valvuläres VHF und Sekundärprophylaxe

- OAK indiziert
- ASS nicht indiziert, außer bei kardiolog. Indikation
- Höheres Lebensalter keine Kontraindikation per se
- Sturzgefahr keine Kontraindikation per se
- OAK bei Demenz gerechtfertigt, sofern Compliance sicher
- Schwere zerebrale Mikroangiopathie erhöht Blutungsrisiko, aber in der Mehrzahl der Fälle besteht keine Kontraindikation
- NOAK sind eine Alternative zu Vit. K Antagonisten und sollten angewendet werden, da
 - Günstigeres Nutzen-Risiko-Profil

- Nierenfunktion im Alter / b. Insuffizienz öfter überprüfen

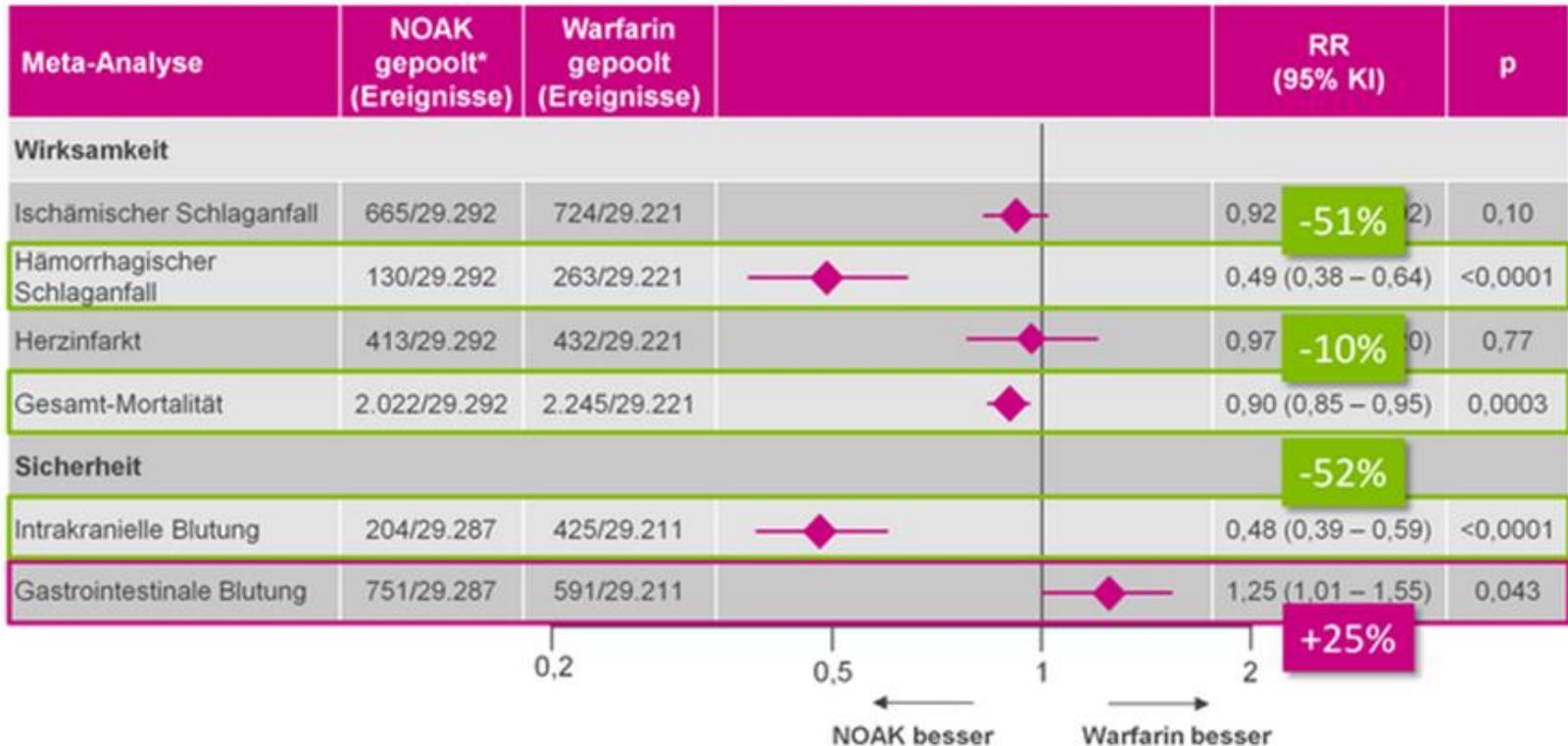


- **Metaanalyse 4 NOAK Studien**
 - RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE; ENGAGE AF-TIMI 48
 - N = 71.683, davon NOAK 42.411 und Warfarin 29.272
- **Nicht signifikant**
 - 8% Risikoreduktion Schlaganfall
- **Signifikant**
 - 19% Risikoreduktion Schlaganfall u. syst. Embolie
 - Intrakranielle Blutungen (ICB) um 52% reduziert
 - Gastrointestinale Blutungen um 25% erhöht
 - Apixaban ohne Anstieg GI-Blutungen (AVEROES)
Ruff CT et al., Lancet 2014, 15; 383: 955-962
- **Letalität bei ICB 40%**
- **Letalität GI-Blutung 3-4%**

NOAKs vs VKA bei non valvulärem VHF

mod. nach Ruff CT et al., Lancet 2014; 383: 955–62

Folie nach Prof. Dr. med. Christoph Maack



KI: Konfidenzintervall. *Dabigatran 150 mg 2 x tgl., Rivaroxaban 20 mg 1 x tgl., Apixaban 5 mg 2 x tgl., Edoxaban 60 mg 1 x tgl.

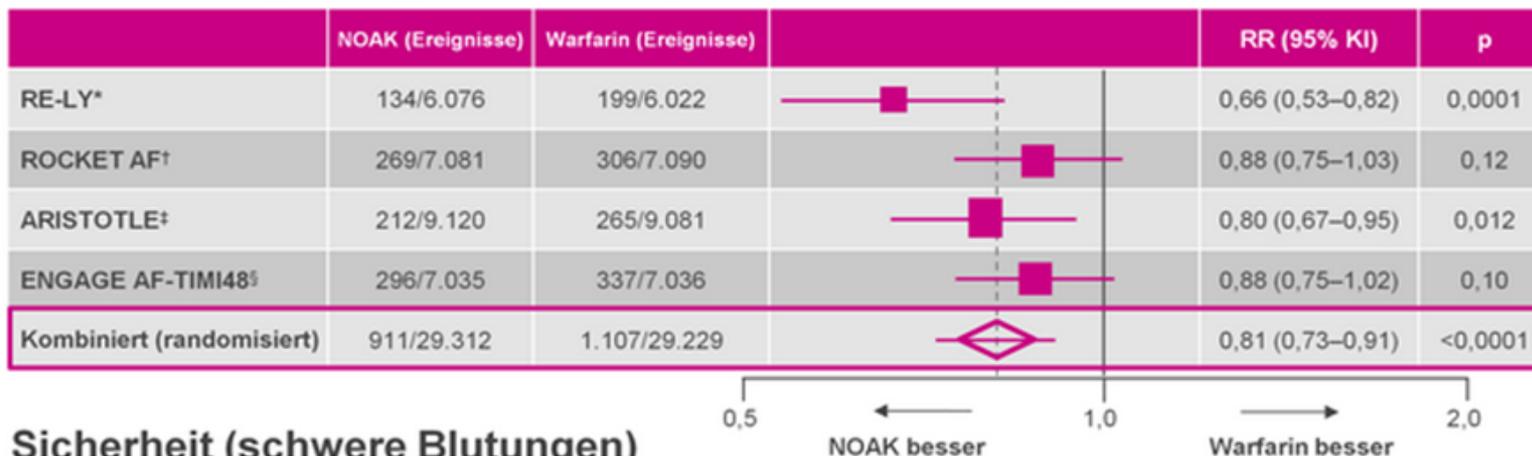
NOAKs vs VKA bei non valvulärem VHF

mod. nach Ruff CT et al., Lancet 2014; 383: 955–62

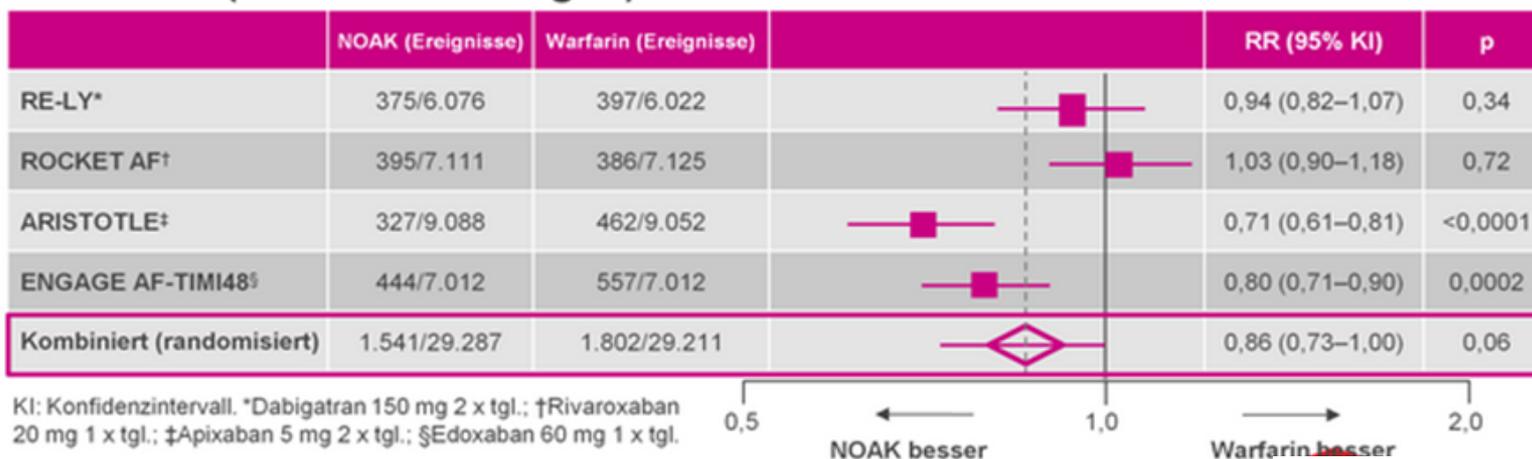
Folie nach Prof. Dr. med. Christoph Maack



Wirksamkeit (Schlaganfall oder systemische Embolie)



Sicherheit (schwere Blutungen)



KI: Konfidenzintervall. *Dabigatran 150 mg 2 x tgl.; †Rivaroxaban 20 mg 1 x tgl.; ‡Apixaban 5 mg 2 x tgl.; §Edoxaban 60 mg 1 x tgl.

Modifiziert nach: Ruff CT et al. Lancet. 2014 Mar 15; 383 (9921):955-962.

N = >70.000 für Stroke und LE

Spontanblutungsraten einschließlich fataler Blutungen unter direkten oder nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen versus Vitamin-K-Antagonisten-Standard im Rahmen der Therapie der venösen Thrombembolie und der Therapie bei Vorhofflimmern (Relatives Risiko und [95%-Konfidenzintervall])

| | Apixaban | Rivaroxaban | Edoxaban | Dabigatran |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| venöse Thrombembolie | | | | |
| „major bleeding“ | 0,31 [0,17; 0,55] | 0,55 [0,38; 0,82] | 0,85 [0,60; 1,21] | 0,76 [0,49; 1,18] |
| intrakranielle Blutung | 0,50 [0,13; 2,01] | 0,40 [0,11; 1,47] | 0,08 [0,00; 1,37] | 0,28 [0,07; 1,13] |
| fatale Blutungen | 0,50 [0,05; 5,54] | 0,20 [0,02; 1,70] | 0,20 [0,04; 0,91] | 0,62 [0,08; 5,05] |
| Mortalität | 0,79 [0,53; 1,19] | 0,95 [0,64; 1,42] | 1,05 [0,83; 1,33] | 1,00 [0,67; 1,42] |
| Vorhofflimmern | | | | |
| „major bleeding“ | 1,25 [0,64; 2,4] | 0,68 [0,15; 3,04] | 0,70 [0,49; 1,00] | 0,79 [0,44; 1,43] |
| fatale Blutungen* | 0,88 [0,44; 1,76] | 0,48 [0,30; 0,76] | 0,45 [0,31; 0,65] | 0,69 [0,37; 1,27] |
| Mortalität | 0,50 [0,34; 0,74] | 0,69 [0,45; 1,04] | nicht dokumentiert | 0,56 [0,36; 0,86] |

Gómez-Outes A et al., Thromb Res 2014; 134: 774–82

Caldeira D, Rodrigues FB, Barra M, et al., Heart 2015; 101: 1204–11

Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al., Lancet 2014; 383: 955–62

Nutzen-Schaden Ratio der DOAK gegenüber Warfarin



Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer

| vs Warfarin | Insult u. syst. Embolie | Zerebrale Ischämie | Schwere Blutung | Hirnblutung |
|--------------------------|-------------------------|--------------------|-----------------|-------------|
| Dabigatran 2 x 110mg | n. u. | n.s. | NNT-B 143 | NNT-B 187 |
| Dabigatran 2 x 150 mg | NNT –B 166 | NNT-B 375 | n.s. | NNT-B 227 |
| Rivaroxaban 1 x 20 mg | n.u. | n.s. | n.s. | NNT-B 500 |
| Apixaban 2 x 5 mg | NNT-B 303 | n.s. | NNT-B 104 | NNT-B 213 |
| Edoxaban 1 x 30 mg | n.u. | NNT-H 192 | NNT-B 55 | NNT-B 169 |
| Edoxaban 1 x 60 mg | n.u. | n.s. | NNT-B 147 | NNT-B 217 |

NNT-B = Number needed to Treat for Benefit pro 1 Jahr / ...H = to Harm

DOAKs im Alter

| | Dabigatran | Rivaroxaban | Apixaban | Edoxaban |
|---------------------------------------|--|--|---|--|
| Geriatric | 2 x tgl., hydrophil, Dyspepsie Blisterhandhabung | 1 x tgl. Gabe | 2 x tgl. Gabe | 1 x tgl. Gabe |
| Dosis im Alter | Dosisreduktion > 75 oder 80 J. | idem | + 2 = reduzieren (80 J. / 1,5 Krea / 60 kg) | idem |
| Niere | KreaCl <50 Vorsicht KreaCl < 30 abs. KI | KreaCl 49-15 Dosisreduktion | KreaCl 29-15 Dosisreduktion | KreaCl 49-15 Dosisreduktion |
| GI-Blutung | erhöht | erhöht | nicht erhöht | Erhöht bei 60 mg (30 mg nicht erhöht) |
| CYP-System | Keine Interaktion | Interaktion | Interaktion | Wenig/günstig |
| P-Glykoprotein | ↑↓ | ↑↓ | ↑↓ | ↑↓ |
| Antidot | ja | nein | nein | nein |
| Leitsubstanz KVWL Zusatznutzen GBA | nein | nein | ja | ja |
| | | <input type="checkbox"/> Geriatric negativ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Geriatric positiv |

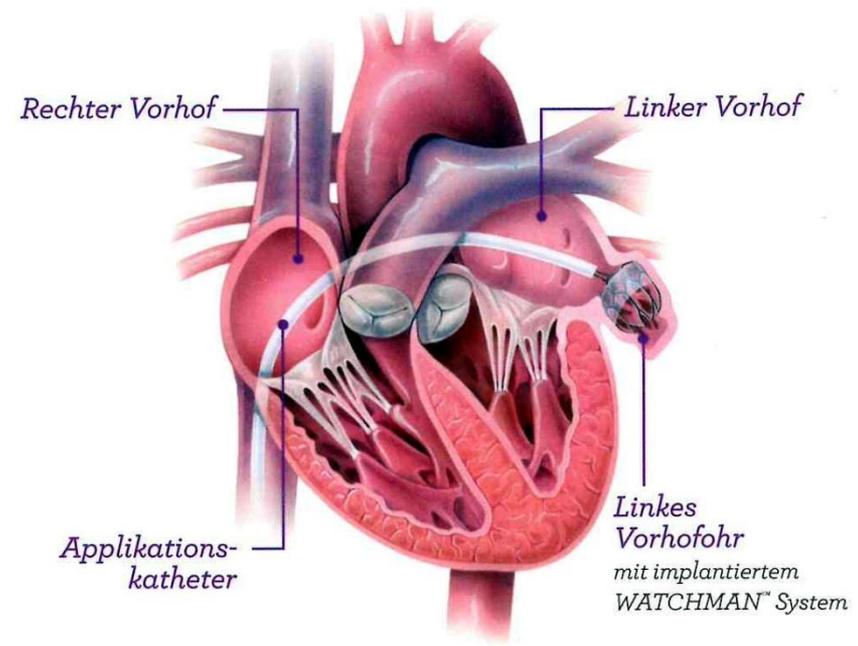
Alternative zur Antikoagulation bei non-valvulärem VHF

ESC Guidelines 2012

- Vorhofohrverschluss
- Bei hohem Schlaganfallrisiko und
 - Kontraindikation OAK
 - Ablehnung OAK d. Patient

Empfehlung Klasse IIb

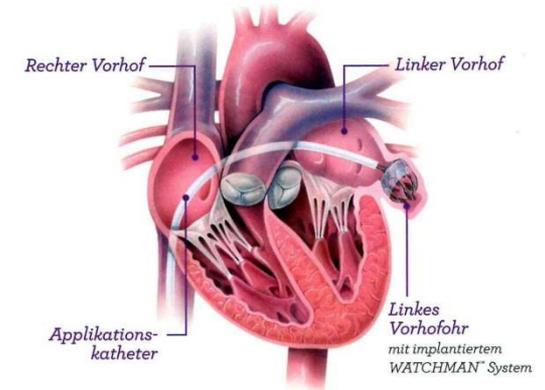
Evidenzgrad B



Vorhofohrverschluss bei non-valvulärem VHF

Protect AF Studie

- 2005 bis 2008 Implantation,
 - 4 Jahre Follow-Up
 - 463 Pat. randomisiert
 - Device 2,3 Ereignisse / 100 Pat.jahre
 - OAK 3,8 Ereignisse / 100 Pat.jahre
 - Somit Nachweis der Nichtunterlegenheit
- Reddy VY et al., JAMA 2014; 312(19): 1988-98
- **Fazit: Vorhofohrverschluss mögliche Alternative bei VHF zur Antikoagulation**



„Direkte orale Antikoagulanzen in der traumatologischen Notaufnahme“

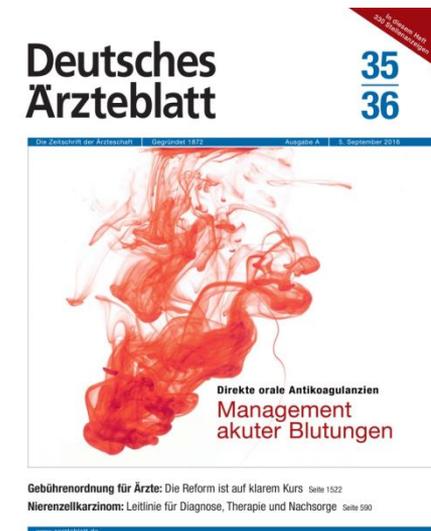
Maegele M et al., Dtsch Arztebl Int 2016; 113(35-36): 575-82

ELISABETH KRANKENHAUS
RECKLINGHAUSEN



Aufgrund unzureichend valider Testsysteme sind DOAKs in Bezug auf die Blutungssituationen eine Herausforderung in der traumatologischen Notfallsituation

Für den Notfall existiert bisher nur für Dabigatran ein Antidot (mit Idarucizumab)



Ein Antidot für die Xa-Hemmer wird folgen

Wer erhält was?

- **75 J., Krea 1,9 mg/dl, KreaClearance 21 ml/min, VHF mit TIA**
- **78 J. Polypharmazie, Depression mit Johanniskraut therapiert, VHF und minor stroke, Adhärenz mäßig**
- **82 J. Krea Clearance 32 ml/min, VHF, Zust. nach ICB unter ASS**
- **82 J., Zust nach GI Blutung vor 2 Wochen bei Angiodysplasien und jetzt akute Lungenembolie**
- **82 J. TIA bei VHF, TTR schlecht, früher 2 x Ulcus gastral**

- **DOAKs / Antikoagulation**
 - **Effektiv in der Schlaganfallprävention**
 - **Reduzieren das Risiko schwerer Blutungen**
 - **RR Kontrolle bei VKA Patienten senkt das ICB Risiko**
 - **Kreatininkontrollen im Alter ggf. öfter durchführen**
 - **APP-Rechner für antizipierte Kreatinin Schwankungen praktisch**
 - **Sturzbedingtes intrakranielles Blutungsrisiko wird überschätzt**
 - **Sturzpatienten haben ein deutlich höheres Stroke Risiko**
 - **Demnächst Antikörpertherapie für Xa Hemmer**
 - **Idarucizumab für Dabigatran schon erhältlich**