

Arzt-Patienten-Seminar

Frankfurt, 29. Mai 2018

Der Schlaganfall aus kardialer Ursache.

www.prof-wendt.de



Der Schlaganfall aus kardialer Ursache...

...entsteht
aufgrund von
Vorhofflimmern.



Der Schlaganfall aus kardialer Ursache

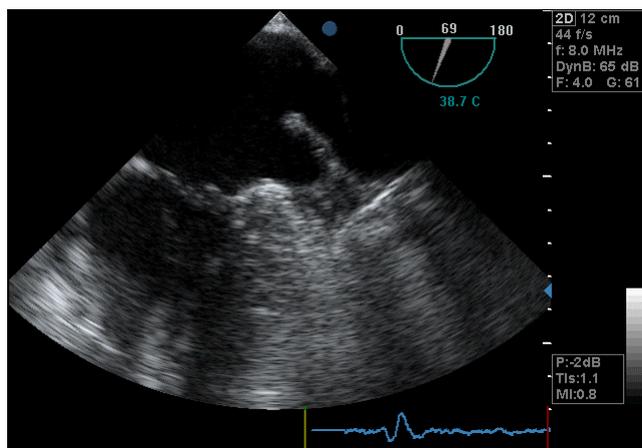
Gliederung:

- Warum birgt Vorhofflimmern ein Schlaganfallrisiko in sich?
- Woher weiß Ihr behandelnder Arzt, was die sicherste Empfehlung für Sie ist?
- Abwägung individuelles Schlaganfallrisiko vs. Komplikationsrate einer „richtigen“ Blutverdünnung
- Häufig gestellte Fragen...



Warum birgt Vorhofflimmern ein Schlaganfallrisiko in sich?

*Blick aufs
linke Herz
mit Herzohr*



„Schluckecho“



Warum birgt Vorhofflimmern ein Schlaganfallrisiko in sich?

Antwort:

- 1) Weil sich die Vorhöfe nicht mehr mit jedem Schlag entleeren sondern flimmernd stillstehen und sich in den Winkeln und Nischen, insbesondere dem Herzohr, Gerinnsel bilden die – wenn sie in den Kopf schwimmen - dort eine Arterie verlegen und so zum Schlaganfall führen (→ Bein / Bauch).**
- 2) Weil sich flimmernde (und ehemals flimmernde !!!) Vorhöfe auf ihrer Innenseite entzünden, worauf sich Gerinnsel absetzen.**



Der Schlaganfall aus kardialer Ursache...

Gliederung:

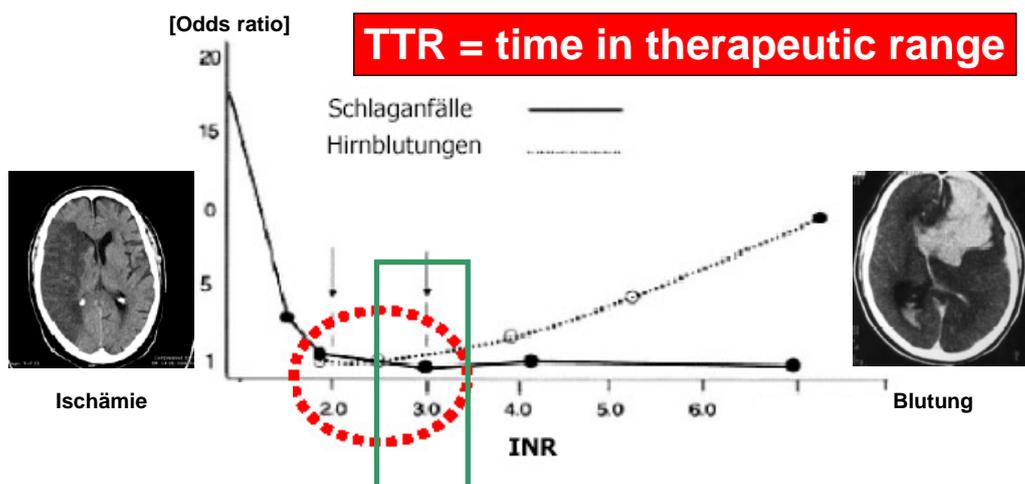
- ✓ **Warum birgt Vorhofflimmern ein Schlaganfallrisiko in sich?**
- **Woher weiß Ihr behandelnder Arzt, was die sicherste Empfehlung für Sie ist?**
- **Abwägung individuelles Schlaganfallrisiko vs. Komplikationsrate einer „richtigen“ Blutverdünnung**
- **Häufig gestellte Fragen...**



Goldstandard zur Blutverdünnung bei VHF seit vielen Jahrzehnten: Marcumar



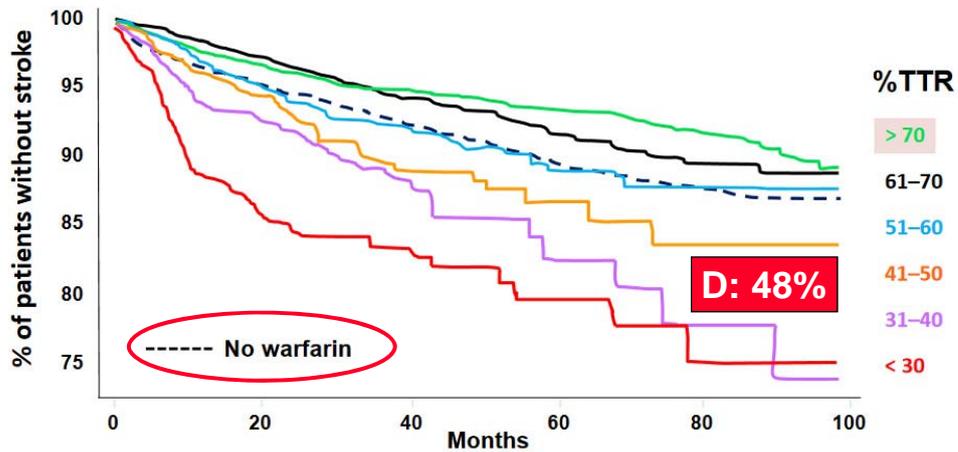
Therapeutischer Bereich der INR bei VHF



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



Je niedriger die TTR, desto höher das Schlaganfallrisiko



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

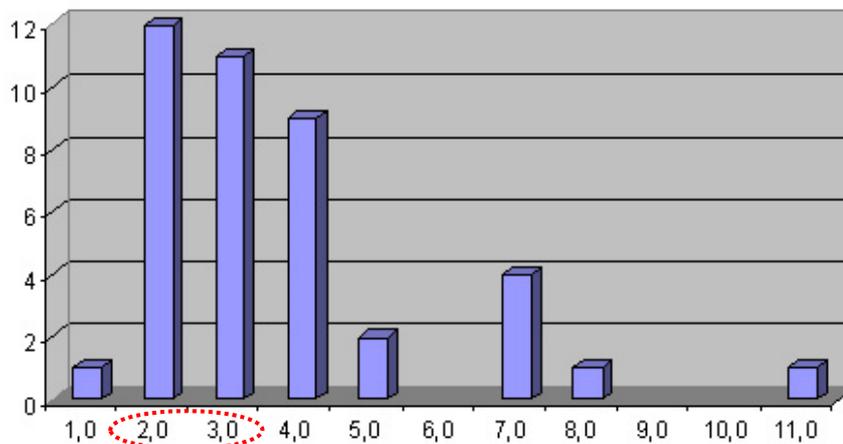


Optimierung der TTR unter Marcumar

- INR-Schulung
- INR-Selbstmessung
→ TTR



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



N = 41

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



Warum kommt es insbesondere unter Marcumar zu Hirnblutungen?

- Weil Marcumar einen Gerinnungsfaktor (VII) senkt, der in der Hirnstrombahn (wegen der Startreaktion mit dem tissue-Faktor) besonders wichtig ist...
- ...was die DOACs im übrigen nicht tun, weswegen unter deren Einnahme weniger Hirnblutungen auftreten als unter Marcumar, worin ein wesentlicher Vorteil dieser 4 neuen Substanzen im Vergleich zu Marcumar besteht.



Endlich mal kein Rattengift

Seit Jahrzehnten werden Blutverdünner gegen Hirninfarkt verschrieben. Nicht ohne Risiko. Jetzt kommen Alternativen.

VON VOLKER STOLLORZ

↑
FASZ v.
19.12.2010

Science
Photo →
Library



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



Zulassungsstudien der 4 DOACs



RE-LY



ENGAGE-AF



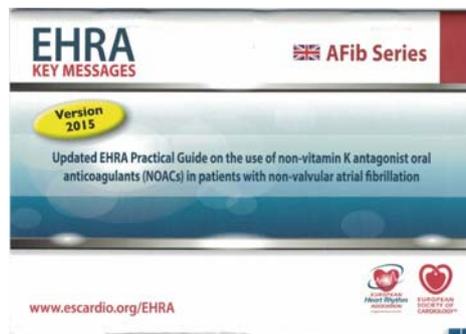
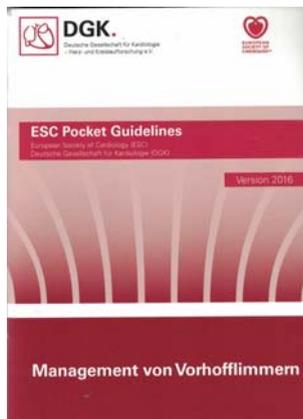
ROCKET-AF



ARISTOTLE



Kardiologische Leitlinien – die Vorhofflimmer – „Bibeln“



Wesentliche Neuerungen in dem update 2016

- Verfaßt von Kardiologen, Herzchirurgen und Neurologen
- 154 Empfehlungen – 2/3 evidenzbasiert (> 1000 Quellen)
- Integrierte Betreuung durch multidisziplinäres Herzteam
- Empowerment des Patienten
- Früherkennung stärker betont einschl. CIED-Abfragen
- Behandlung erst dann, wenn VHF dokumentiert
- Verfeinerte Stadieneinteilung
- Vorhofflattern wird wie Vorhofflimmern bewertet
- CHA₂DS₂-VASc: Anpassung bei Frauen
- HAS-BLED: wird nicht mehr empfohlen
- PVI erste Wahl bei bestimmten Patienten
- DOACs erste Wahl bei der Neueinstellung bei nicht-v. VHF



...was tun, was von alledem betrifft MICH ?

Ärzte klären auf, Ärzte empfehlen, Patienten entscheiden !



**Infos sammeln
2. Meinung einholen
Vorstellung im Herzteam
Anfrage Herzstiftung
Freunde befragen
Familienrat einberufen**



Der Schlaganfall aus kardialer Ursache...

Gliederung:

- ✓ **Warum birgt Vorhofflimmern ein Schlaganfallrisiko in sich?**
- ✓ **Woher weiß Ihr behandelnder Arzt, was die sicherste Empfehlung für Sie ist?**
- **Abwägung individuelles Schlaganfallrisiko vs. Komplikationsrate einer „richtigen“ Blutverdünnung**
- **Häufig gestellte Fragen...**



Komplikationsrate einer „richtigen“ Blutverdünnung

Ärzte Zeitung, 13.11.2011

Todesfälle und Pradaxa: "Bedauerliche Medienberichte"

"Todesfälle durch Pradaxa", "Tödliche Pillen" - so haben Medien jüngst den Gerinnungshemmer Dabigatran (Pradaxa®) unter Beschuss genommen. Was an den Meldungen dran ist, erklärt der Kardiologe Professor Michael Böhm im Interview.



Streit um Pradaxa

Boehringer einigt sich mit US-Klägern

Vergleich um Blutverdünner Pradaxa kostet den Konzern 470 Millionen Euro.

Siegfried Hofmann
Frankfurt

Der Pharmakonzern Boehringer Ingelheim hat sich mit amerikanischen Klägern auf einen umfassenden Vergleich in den Verfahren um seinen Blutverdünner Pradaxa verständigt. Er wird in diesem Zuge rund 650 Millionen Dollar (umgerechnet 470 Millionen Euro) zahlen.

Der Pharmakonzern, nach Bayer der zweitgrößte deutsche Arzneimittelhersteller, hofft mit dem Deal,

das Mittel für gefährliche, zum Teil tödliche Blutungen verantwortlich.

Diese Nebenwirkungen sind indessen seit langem bekannt. Sie ergeben sich aus dem Wirkprinzip des Medikaments und wurden auch in den Zulassungsstudien klar dokumentiert. Pradaxa wie auch die anderen neuen Blutverdünner wurden trotzdem zugelassen, weil sie eine viel größere Zahl an Schlaganfällen verhindern, und dies besser oder mindestens ebenso gut wie die etablierten Wirkstoffe Warfarin und Phenprocoumon (Marcumar).

Handelsblatt
vom 01.06.14



Streit um Xarelto

Amerikanische Anwälte schießen sich auf Bayer ein

Der Pharmakonzern ist mit ersten Klagen wegen seiner Arznei Xarelto konfrontiert. Wegen eines ähnlichen Produkts zahlte Boehringer Ingelheim gerade erst eine enorme Summe.

Von Klaus Max Smolka

FRANKFURT, 13. Juni
Amerika ist für Pharmakonzerne eigentlich eine Zurechtung. Eine ganze Dienstleistungsbranche lebt davon, den Konzernen einen Strick aus den Nebenwirkungen ihrer Medikamente zu drehen. Spezialisierte Anwaltskanzleien werben auf Reklamedildern oder im Internet Mandanten an: „Haben Sie Krankheit X? Und nehmen Medikament Y? Vielleicht können Sie in Frage für eine Klage.“ Immer wieder zahlen Unternehmen enorme Summen, um dem Rechtsstreit auszuweichen. Häufiger nicht die Schlüsselbestattung als größter Anwaltsmarkt der Welt: Pharmakonzernfirmen müssten zweimal überlegen, dort Geschäfte zu betreiben.

Das erlebte gerade Deutschlands zweitgrößter Arzneimittelhersteller Boehringer Ingelheim mit dem Schlaganfallmittel Pradaxa. Er zahlte zu einem Vergleich 60 Millionen Dollar. Ähnliches könnte dem hiesigen Branchenprimus Bayer bevorzugen, denn der stellt ein vergleichbares Präparat her mit Namen Xarelto. Nach Re-



Produktion des Schlaganfallmittels Xarelto in Wuppertal. Die Tabletten bringen Bayer rapide wachsende Umsätze ein – aber nun auch Klagen in Amerika.

FAZ vom
14.06.14



Streit um Eliquis erweitert

Xarelto® & Eliquis.

linked to: • **Bleeding on the Brain**
• **Intestinal Bleeding**
• **Kidney Bleeding**
• **Uncontrolled Bleeding**
• **Or Even Death**

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

Attorney
Bob Goldwater

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



Tödliche Blutungen unter DOACs

Pharmazeutische Zeitung | PTA-Forum | PZ-Akademie | DAC/NRF | PHARMASTELLEN

PHARMAZEUTISCHE
PZ ZEITUNG online

Die **Nr. 1**
der pharmazeutischen
Fachzeitschriften
*LA-PHARM 2017
Gesamtbereich: LpA

AUSGABE | SERVICE | STELLENMARKT/PZ-MARKT | NACHRICHTEN

Ausgabe 26/2015 | Ausgabe 25/2015 | Ausgabe 24/2015 | Ausgabe 23/2015 | Ausgabenarchiv

Start → Ausgabe → Ausgabe 26/2015 → Gerinnungshemmer: Umkämpfte Goldmine

POLITIK & WIRTSCHAFT

Gerinnungshemmer
Umkämpfte Goldmine

Von Thomas Glöckner / Moderne Präparate entwickeln sich für die Hersteller zu einem Milliardengeschäft. Dazu zählen auch neue orale Gerinnungshemmer (NOAK), die vor allem in der Schlaganfall-Prophylaxe zum Einsatz kommen. Krankenkassen beklagen enorme Kostensteigerungen. Ärzte streiten, ob die neuen Medikamente überhaupt sinnvoll sind.



Gegenüberstellung von Risiko UND Nutzen

Vergleich mit dem Marktwert eines Stürmers, den man an der Anzahl seiner geschossenen Tore (Anzahl der eingetretenen Blutungen) ablesen kann, während man den Marktwert eines Verteidigers nicht an der Anzahl der verhinderten Gegentore (Anzahl der verhinderten Schlaganfälle) messen kann.

Berlin, 19. Mai 2018



ARISTOTLE: Differenzierung der Blutungen

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

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



Berechnung des individuellen Schlaganfallrisikos

	Erläuterung	Bei Vorliegen von...	...ergibt sich	konkret:
C	Congestive heart failure	Strukturelle Herzerkrankung, die Herzinsuffizienz verursacht	1 Punkt	0
H	Hypertension	Arterielle Hypertonie (auch behandelt)	1 Punkt	1
A2	Age	Alter über 75 Jahre	2 Punkte	0
D	Diabetes	Diabetes mellitus	1 Punkt	0
S2	Stroke	Durchgemachter Schlaganfall oder TIA	2 Punkte	0
V	Vascular disease	z.B. durchgemachter Herzinfarkt, bestehende pAVK	1 Punkt	0
A	Age	Alter 65 – 74	1 Punkt	1
S	Sex	weibliches Geschlecht	1 Punkt	0

CHA₂DS₂-VASc-Score



CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	jährliche Thromboembolieinzidenz ohne OAK [%]	OAK
0	0,78	nein
1	2,01	erwägen IIa
2	3,71	empfohlen Ia
3	5,92	
4	9,27	
5	15,26	
6	19,74	
7	21,5	
8	22,38	
9	23,64	

Frauen plus 1

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



Was droht mir also, wenn...

- **ich nichts unternehme oder unwirksam mit ASS behandle oder gar nur mit Nattokinase & Co:** ein ischämischer Schlaganfall, nach dem ich am wahrscheinlichsten bleibende Schäden davontrage (einfache Sprachlähmung bis Pflegebedürftigkeit), oder ich Glück habe und der Embolus innerhalb von 4 Stunden in einer darauf spezialisierten Klinik mittels Katheter herausgezogen werden kann.
- **ich Marcumar oder einen anderen Vit. K-Antagonisten nehme:** als mögliche Komplikationen eine kaum zu beherrschende Hirnblutung mit wiederum bleibenden Schäden.
- **ich ein DOAC nehme:** eher eine Blutung aus Darm oder Niere, die behandelt werden kann und vorübergehend ist, als eine Hirnblutung oder ein ischämischer Schlaganfall.



Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern durch „richtige“ Blutverdünnung

- **Vitamin K-Antagonisten**
(Marcumar, Coumadin, Falithrom)
- **DOACs**
(Pradaxa, Xarelto, Eliquis, Lixiana)
- **Heparin**
(Clexane)



Der Schlaganfall aus kardialer Ursache...

Gliederung:

- ✓ **Warum birgt Vorhofflimmern ein Schlaganfallrisiko in sich?**
- ✓ **Woher weiß Ihr behandelnder Arzt, was die sicherste Empfehlung für Sie ist?**
- ✓ **Abwägung individuelles Schlaganfallrisiko vs. Komplikationsrate einer „richtigen“ Blutverdünnung**
- **Häufig gestellte Fragen...**



Häufig gestellte Fragen

Reicht da nicht Aspirin?



AVERROES

Design: randomisiert, doppelblind,
double-dummy-Überlegenheitsstudie

N: 2808 (Apixaban) vs. 2791 (ASS)
Pat. mit nv-VHF, ungeeignet für VKA

Alter: im Mittel 70 Jahre

CHADS₂: 2,0

Therapie: 2 x 5mg vs. 81 – 324 mg

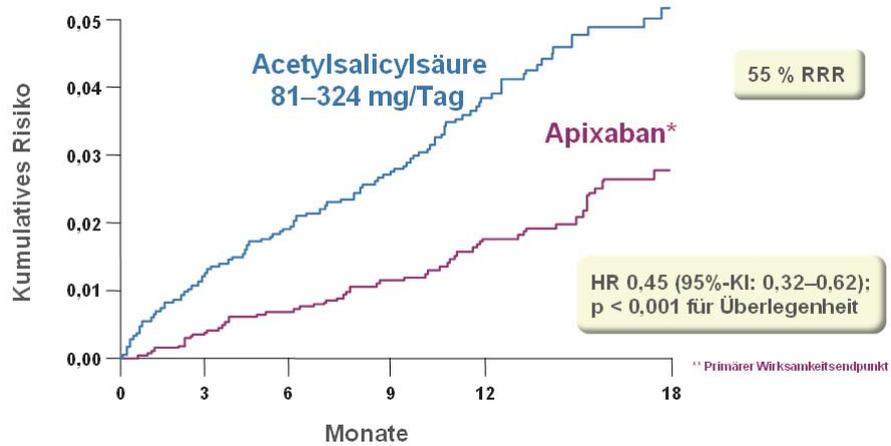
Dauer: 1,1 Jahre

Ziel: Schlaganfall, SE, schwere Blutungen

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



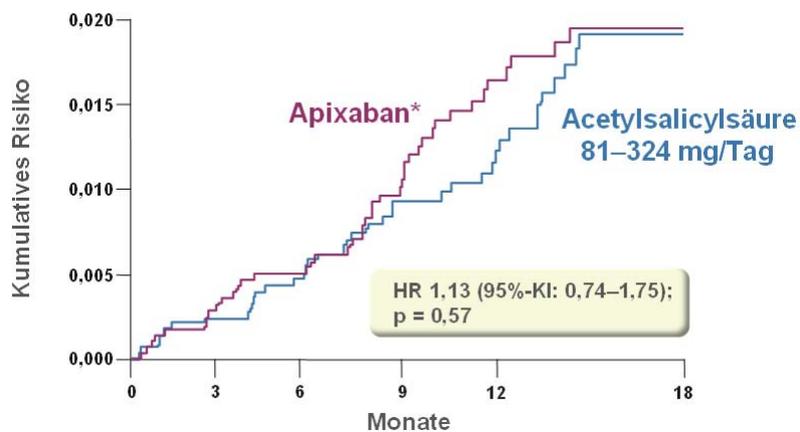
AVERROES: Schlaganfall oder systemische Embolie



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



AVERROES: schwere Blutungen



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



Häufig gestellte Fragen

Ok, Aspirin ist out.
Und was ist mit Tomaten etc.?



Pflanzliche Blutverdünnung

**Knoblauchpillen, Gingko,
Ginseng und der
Tomatenwirkstoff erhöhen
das Blutungsrisiko.**

**Bei chirurgischen Eingriffen sollten sie daher
spätestens 1 Woche vor geplanten
Operationen abgesetzt werden !**

**Zur Schlaganfallprophylaxe bei VHF sind sie
nicht geeignet !**

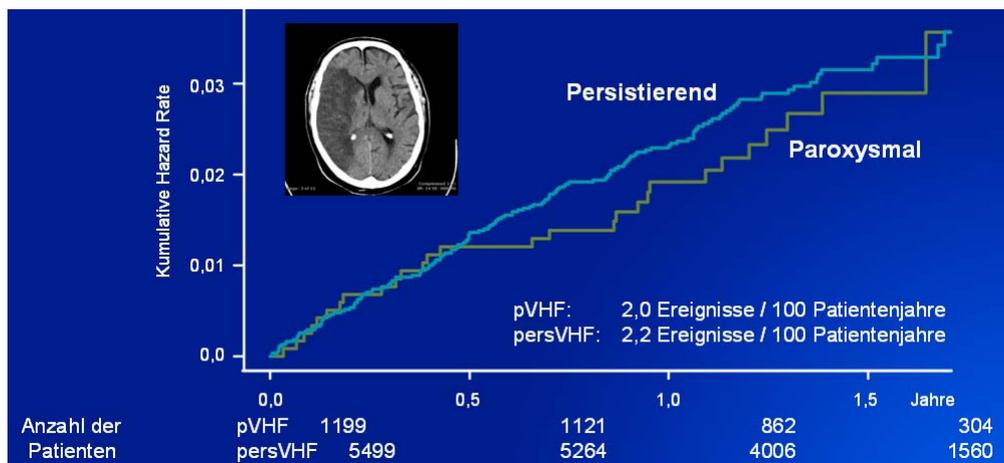


Häufig gestellte Fragen

Muß ich die Blutverdünnung denn auch nehmen, wenn ich nur hin und wieder für kurze Zeit Vorhofflimmern habe und es gar nicht spüre?



Führt paroxysmales VHF zu weniger Kardioembolien als persistierendes VHF?



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



Häufig gestellte Fragen

Ok, könnte ich die Blutverdünnung dann nur im Anfall einnehmen?



Wie ist der zeitliche Zusammenhang zwischen asymptomatischem VHF und Kardioembolie?

2580 SM/ICD-Träger ohne VHF-Anamnese

ASSERT II

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

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



Häufig gestellte Fragen

Was gibt es sonst noch für Alternativen, zum Beispiel in Bezug auf das Vorhofohr?

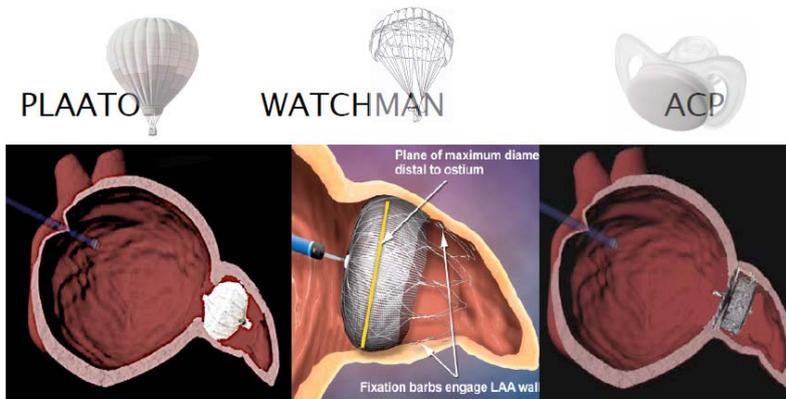


Vorhofohr-Okkluder: rationale

- Patienten mit einem hohen CHA₂DS₂-VASc-Score, die ganz besonders eine Embolieprophylaxe bräuchten, haben meist auch ein hohes Blutungsrisiko.
- Die meisten Thromben im linken Vorhof entstehen im Vorhofohr.
- Die kathetertechnische oder operative Okklusion des linken Vorhofohrs könnte daher rund 90% aller Kardioembolien verhindern.



Vorhofohr-Thrombus



no longer available randomized trial 2 yrs. f-up clinical registries

nach R. Schröder, 2015



Vorhofohr-Okkluder: Empfehlungen seit 2012

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

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

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



Häufig gestellte Fragen

Was halten SIE vom Vorhofohrstöpsel?



Vorhofohrstöpsel

- gute Option beim älteren Patienten mit hohem Blutungsrisiko
- verhindert die Embolisierung großer Thromben
- postinterventionell aber auch zumindest (!) vorübergehende Antikoagulation
- Zukunft: thorakoskopischer Abnäher



Häufig gestellte Fragen

Ich habe gehört, dass die Chirurgen bei einer Herz-OP das Vorhofohr gleich mit zunähen. Braucht man dann keine Blutverdünnung mehr?



Chirurgischer Vorhofohrverschluss

- **Genau aus dieser Überlegung heraus machen das die Herzchirurgen, die sogenannte Vorhofohr-Ligatur.**
- **Nur leider zeigen viele dieser derart ligierten Vorhofohren im postoperativen Schluckecho immer noch einen Blutfluß, weswegen man sich nicht darauf verlassen kann.**

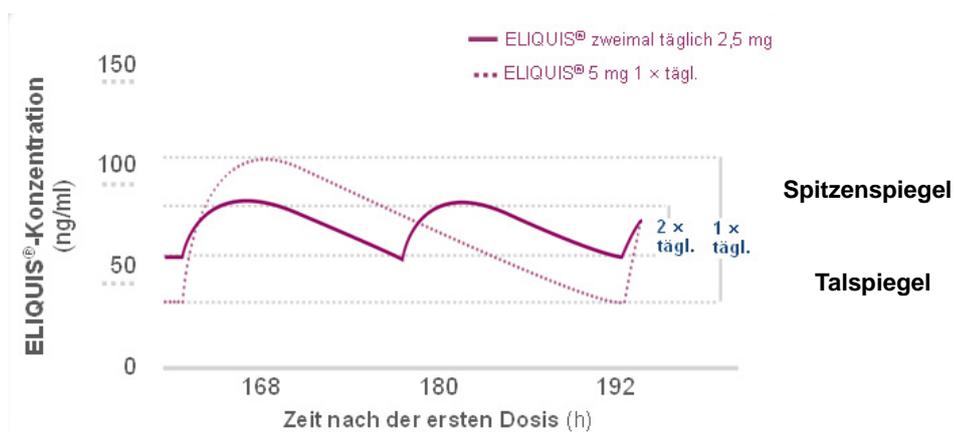


Häufig gestellte Fragen

Na gut, dann also den neumodischen Kram. Was ist besser? 1x oder 2x?



1x vs. 2x: Pharmakokinetische Überlegungen



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



1x vs. 2x: Sportmedizinische Überlegungen

- Wegen der niedrigeren Blutspiegel in der zweiten 24-h-Hälfte bei einer 1x-Strategie empfehle ich meinen Sportlern, die wegen einer Thrombose eine Blutverdünnung einnehmen müssen oder VHF-Patienten, die alpin Ski fahren wollen, die 1x-Einnahme am Abend, dann gibt es bei Sportverletzungen am Tag nicht so große Blutergüsse.



1x vs. 2x: Studie zur compliance

Europace Advance Access published February 17, 2015



Europace
doi:10.1093/europace/euu311

REVIEW

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

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

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



1x vs. 2x: Studie zur compliance

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

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

Vrijens B. Europace, 17.02.2015



1x vs. 2x: Weitere praktische Überlegungen

- ✓ bei einer Einmal-Dosierung ist die compliance höher
- ✓ vergißt der Patient bei einer Einmal-Strategie jedoch eine Tablette, ist er 24h ohne Wirkstoff
- viel wichtiger sind jedoch die Differentialindikation sowie die Wechselwirkungen



Häufig gestellte Fragen

Differentialindikation – was ist das denn?



Welches DOAC wie dosiert für welchen Patienten ?

J. Camm, London, Cardiology update, Davos 2013, Ergänzung Wendt 2017

Patientenprofil	Auswahlkriterium	Empfehlung
Hohes Blutungsrisiko (HAS-BLED >3)	Substanz/Dosis mit dem geringsten Blutungsrisiko	Dabigatran 2 x 110 mg Apixaban 2 x 5 mg
Hohes Blutungsrisiko für oder anamnestische bekannte GI-Blutung	Substanz mit dem geringsten GI-Blutungsrisiko	Apixaban 2 x 5 mg
Hohes Risiko für einen ischämischen Insult und niedriges Blutungsrisiko	Substanz bzw. Dosis, die einen ischämischen Schlaganfall am effektivsten verhindert	Dabigatran 2 x 150 mg
Zust. n. Schlaganfall (Sekundärprävention)	Substanz mit dem größten Potential einen 2. Apoplex zu verhindern	Rivaroxaban 1 x 20 mg Apixaban 2 x 5 mg
KHK, Zust. n. Myokardinfarkt oder hohes Risiko für ein ACS	Substanz, für die ein günstiger Effekt bei ACS nachgewiesen ist	Rivaroxaban 1 x 20 mg
Chronische Niereninsuffizienz (bis GFR 15ml/min.)	Substanz, die in geringem Maß renal ausgeschieden wird	Apixa 2x2,5 mg, Edoxa 1x30mg Rivaroxaban 1 x 15 mg
Gastrointestinale Unverträglichk.	Substanz bzw. Dosis ohne dokumentierte GI-NW	Apixaban 2 x 5 mg Rivaroxaban 1 x 20 mg
Patientenkomfort	Substanz, die nur 1x/die <u>essensunabhängig</u> eingenommen wird	Edoxaban 1 x 60mg
Wechselwirkungen mit CYP450-Ind. und P-gp-Inhibitoren	keine Interaktionen	kompliziert...

Häufig gestellte Fragen

...und Wechselwirkungen – ich dachte, die gibt es nur bei Marcumar?



DOAC-Interaktionen mit Antiarrhythmika

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

	Via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Antiarrhythmic drugs					
Amiodarone	moderate P-gp competition	+12–60%	No PK data ¹	+40%	Minor effect ² (use with caution if CrCl <50 mL/min)
Digoxin	P-gp competition	No effect	No data yet	No effect	No effect
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect	+40%	No data yet	Minor effect ² (use with caution if CrCl 15–50 mL/min)
Dronedarone	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+70–100% (US: 2 x 75 mg if CrCl 30–50 mL/min)	No PK or PD data: caution	+85% (Reduce NOAC dose by 50%)	Moderate effect ² but no PK or PD data: caution and try to avoid
Quinidine	P-gp competition	+53%	No data yet	+77% (No dose reduction required by label)	Extent of increase unknown
Verapamil	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12–180% (reduce NOAC dose and take simultaneously)	No PK data	+53% (SR) (No dose reduction required by label)	Minor effect ² (use with caution if CrCl 15–50 mL/min)



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



DOAC-Interaktionen mit Atorvastatin und Antibiotika

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

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



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



Häufig gestellte Fragen

**Ich bin über 80.
 Soll / kann ich nicht lieber darauf verzichten?**



Sollte man Älteren kein DOAC verordnen?

Ältere VHF-Patienten profitieren von NOAK

Bei älteren Patienten mit Vorhofflimmern wird aus Angst vor Blutungen oft auf eine Antikoagulation verzichtet. Doch gerade bei solchen Patienten ist der absolute Nettonutzen bei Gabe eines NOAK wie Edoxaban sogar größer.

Vorhofflimmern ist vorwiegend eine Erkrankung des älteren Menschen, d. h. die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter. Gleichzeitig nimmt aber die Häufigkeit der Antikoagulation bei betagten Patienten ab, und zwar aus Angst vor Blutungen.

Bei einer Beobachtungszeit von bis zu 17 Monaten erlitt jeder Dritte dieser alten Patienten einen Insult / TIA und 14 % eine systemische Embolie. Diese Zahlen belegen, dass in dieser Altersgruppe das Risiko für einen Schlaganfall sehr hoch ist, aber auch das Blutungsrisiko



EKG-Untersuchung bei Verdacht auf Vorhofflimmern. © Alexander Raths / Stock / Thinkstock

Edoxaban wie die unter 75-Jährigen. „Da bei älteren Patienten aber das absolute Blutungsrisiko deutlich höher ist, war auch der absolute Benefit ausgeprägter“, so Haverkamp. So konnte mit 60 mg Edoxaban das absolute Risiko einer größeren Blutung bei über 75-Jährigen um 2,6 % reduziert werden, bei unter 65-Jährigen waren es absolut 1,1 %. Die Risikoreduktion bei intrakraniellen Blutungen lag bei absolut 0,9 % bei über 75-Jährigen im Vergleich zu 0,1 % bei unter 65-Jährigen. Angesichts dieser Daten wird auch von geriatrischer Seite bei einem CHA2DS2-VASc-Score ≥ 2 ,

Cardio news 4/16



Häufig gestellte Fragen

Ich bin aber auch etwas wackelig.
Und wenn ich deswegen hin falle ?



Wie gefährlich sind Stürze unter OAK?

Um *eine* lebensgefährliche
Blutung zu erleiden, muß es zu
300 Stürzen kommen.

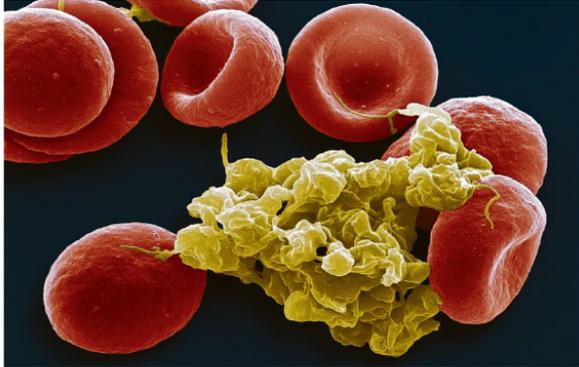
*Donzé J et al:
Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulant therapy.
Am J Med 2012; 125 (8): 773 - 8*



Häufig gestellte Fragen

Und was ist, wenn ich mich operieren
lassen muß? Ich hab vor Weihnachten
so etwas Beängstigendes gelesen...





Blutplättchen, hier gelb dargestellt, spielen eine wichtige Rolle bei der Blutgerinnung. Wird ein Gefäß verletzt, können sie Komplikationen verhindern.

Der Patient läßt sich wahrscheinlich nicht merken, wenn es für ihn das Neuen-Mittel-Magazin ein Nachkomaung-Zweck-Mittel auch für zwei angibt. Rippen, die Schilddrüsen gestrichen - als man das erwartete zwei Völligen war die Jahre sind über. Man wird fähig in-Mangeln-Aufgaben im Klein-klein-Magazin tun, das in ca-punktlich können, sich große Sorgen zu machen. Sollte die Blutgerinnung ausfallen.

Im Notfall sehr bedenklich

Immer mehr Patienten nehmen Mittel, die die Blutgerinnung hemmen. Das soll Infarkten vorbeugen. Aber es stellt Chirurgen auch vor ernste Probleme. *Von Michael Brendler*

want zwischen zum Beispiel vor Magen-Darm- und anderen Magen-traktum-Erkrankungen, in denen Blutungen sind die neuen Mittel dem Menschen wahrscheinlich sogar weniger. Cholesterin sind sie offensichtlich jedoch bei den meisten gefährlichen Herzerkrankungen. Die meisten von Menschen bei den meisten von Menschen. Patienten sind damit fast doppelt so häufig vor auch für Patienten von Verdauungs-erkrankungen und Infektionen sind in-vorhanden im Magen von der Nahrung-empfindlichkeit sind nicht.

Nach so einem weiteren. Dabei gibt über die Arzneimittelkommission für solche Fälle, die die Arzneimittel-sicherheitsbehörde für Patienten (EMA) hat, welche sind die neuen Mittel, gleich bei Drogen aller

Nein, denn hier gilt dasselbe wie bei einer Blutung unter einem DOAC:

in 99% muß man „nur“ eine Halbwertszeit überbrücken, und für das restliche 1% gibt es Antidot(s).



Peri-operatives Management : **Switching!** Kein Bridging

DOAC-Pause prä OP:

Vor kleinen Eingriffen
1 Halbwertszeit,
vor großen Eingriffen
2 Halbwertszeiten



Post-OP:

Fortsetzung der Antikoagulation bei gesicherter Hämostase

Nach 2 Halbwertszeiten nur noch Restwirkung vorhanden

modifiziert nach E. Lindhoff-Last, jetzt CCB Frankfurt



Häufig gestellte Fragen

Was muß ich bei Reisen bedenken?



Reisetipps für antikoagulierte VHF-Patienten

- empfohlene Impfungen s.c., nicht i.m.
- aktuellen Arztbrief und OAK-Paß mitnehmen
- Medikamente ins Handgepäck
- Tbl.-Einnahme immer zur Ortszeit
- Kühlkette für INR-Teststreifen beachten (2 - 30°)
- Keine zusätzlichen Thromboseprophylaxe nötig
- Krankenhausverfügbarkeit am Zielort checken
- landesübliche Notrufnummer vorher erfragen
- Auslandskrankenversicherungsschutz ?
- Reiserücktrittversicherung ?



Häufig gestellte Fragen

Und was ist mit der
Betäubungsspritze hinter das
Auge bei meiner anstehenden
Katarakt-OP?



Anästhesie bei Katarakt-OP unter OAK

Alternative: GEL-Anästhesie mit Sedierung



Häufig gestellte Fragen

Kann ich nach einer erfolgreichen Ablation auf die Blutverdünnung verzichten?



OAK post PVI

- **Die Leitlinien sagen:
einmal Vorhofflimmern – immer Schlaganfallrisiko**
- **Bei individueller Betrachtung sind jedoch
Ausnahmen möglich**



Häufig gestellte Fragen

Und welche Auslöser bzw. Gründe für Blutungen gibt es, die ich vermeiden kann ?



Bleeding Risk with Dabigatran in the Frail Elderly

4 Hauptrisikofaktoren für Blutungen:

- Verschreibungsfehler
- Nierenfunktionseinschränkung
- Komplikationen durch Fehlen eines Antidots
- Hohes Patientenalter, niedriges Gewicht (2/3 der Betroffenen waren über 80 Jahre)

Harper et al: NEJM 2012; 366: 864 - 865



Häufig gestellte Fragen

Wann würden Sie mir eines der 4 neuen Mittel empfehlen ?



VHF: Vit. K-Antagonist oder DOAC?

Nicht-valvuläres VHF:

DOAC, wenn

- 1) stark schwankende INR-Werte (TTR niedrig)
- 2) Marcumar wegen Wechselwirkungen problematisch
- 3) Marcumar kontraindiziert
- 4) Wenn OPs anstehen (Problem bridging)
- 5) Kardioembolie unter Marcumar
- 6) Hirnblutung unter Marcumar („USP“ für DOAC)
- 7) Ersteinstellung (LL 2016: erste Wahl)



Häufig gestellte Fragen

Was für einen Paß empfehlen Sie ?



...auf alle Fälle „irgendein“ Paß !!!

The collage includes the following cards:

- MEDA Antikoagulanzenbehandlung mit Marcumar:** A red card with fields for Name, Vorname, Geb.-Datum, Straße, PLZ, Ort, and Telefon. It also includes a field for 'Benutztes Thromboplastin' and 'individueller Zielbereich INR/Quick* %'.
- PRADAXA PATIENTENAUSWEIS:** A red card for 'BLUTUNGSGEFÄHRDETER PATIENT'.
- Patientenausweis:** A white card for 'Xarelto® 20 mg' and 'Xarelto® 15 mg', with instructions to carry it and show it to medical professionals.
- PATIENTEN-AUSWEIS:** An orange and purple card for 'Eliquis Apixiban' with dosage '5mg und 2,5mg, 2 x täglich'.
- THERAPIEPASS:** A purple card for 'Lixiana® (Edoxaban edoxaban)' with instructions to carry it and show it to medical professionals.

