

Neue orale Antikoagulantien (bei nicht valvulärem Vorhofflimmern)

Neue S1-Handlungsempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

New Oral Anticoagulants (in Non-Valvular Atrial Fibrillation) – an Innovation Without Risks?

New Guidelines Published by the German College of General Practitioners and Family Physicians (DEGAM)

Hans-Otto Wagner¹, Alexander Liesenfeld²

Was ist bisher bekannt?

Die Prävalenz des Vorhofflimmerns, eine der häufigsten kardialen Rhythmusstörungen, nimmt mit dem Alter zu und beträgt bei 80-Jährigen 5–15 %. Vorhofflimmern birgt ein Risiko für verschiedene Komplikationen, so ist u.a. das Risiko für einen Schlaganfall bis zu fünffach erhöht. Das Schlaganfallrisiko kann mittels Risikoscore (CHADS₂-Score³ oder CHA₂DS₂-VASC-Score⁴) bestimmt werden [1, 2].

Der CHA₂DS₂-VASC-Score differenziert im unteren Bereich des CHADS₂-Scores besser und ist daher eher geeignet Niedrigrisikopatienten zu identifizieren (< 65 Jahre, keine strukturelle Herzerkrankung) [3]. Nach Abschätzung des Blutungsrisikos und anderer patientenindividueller Faktoren einerseits und dem Schlaganfallrisiko andererseits wird für viele Patienten mit Vorhofflimmern zur Senkung des Schlaganfallrisikos eine antithrombotische Therapie mit einem oralen Antikoagulans (OAK) empfohlen. Allerdings kommt es bei der Anwendung des neuen CHA₂DS₂-VASC-Scores mit der empfohlenen Indikation zu einer deutlichen Indikationsausweitung [4]. In allen Interventionsstudien, die einen Vorteil der OAK belegen, auch bei den neuen oralen

Antikoagulantien (NOAK), wurde zur Risikostratifizierung allerdings der ältere CHADS₂-Score zugrunde gelegt.

Die DEGAM-Leitlinie Nr. 8: „Schlaganfall“ thematisiert ausführlich die Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern [2]. Spezialistische Empfehlungen beziehen sich im Wesentlichen auf die Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) [1, 5] und auf einen Kommentar der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie [6].

Als Standard für eine effektive orale Antikoagulation und Senkung der Schlaganfallrate gilt die Behandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) (Cumarine) wie Phenprocoumon (Marcumar®, Falithrom®, Generika) oder Warfarin (Coumadin®).

Was ist neu?

In den letzten Jahren sind neue Antikoagulantien zur Prävention des Schlaganfalls bei Vorhofflimmern zugelassen worden: Dabigatran (Pradaxa®), Rivaroxaban (Xarelto®) und Apixaban (Eliquis®). Diese neuen oralen Antikoagulantien werden damit beworben, dass sie so wirksam wie VKA seien, dabei aber sicherer und einfacher in der Handhabung (wie in einem Editorial des

Deutschen Ärzteblattes im August 2013 aufgeführt [7]).

Die neuen Antikoagulantien haben in randomisierten, kontrollierten Studien im Vergleich mit dem VKA Warfarin gezeigt, dass sie in der Reduktion des kardioembolischen Schlaganfalls nicht schlechter oder sogar besser wirksam sind. Schwere Blutungen traten ähnlich häufig auf oder geringfügig seltener, gastrointestinale Blutungen waren geringfügig häufiger. Intrakranielle und tödliche Blutungen waren unter den neuen Antikoagulantien etwas seltener, die Gesamtsterblichkeit unterschied sich nicht oder nur geringfügig signifikant gegenüber Warfarin [8–10]. Erwähnenswert ist, dass in allen drei Studien die Qualität der INR-Einstellung in den VKA-Vergleichsgruppen zwischen 55 und 68 % lag, also eher als schlecht zu bezeichnen ist.

Eine regelmäßige Kontrolle des antikoagulatorischen Effekts ist bei den neuen Antikoagulantien nicht notwendig, allerdings auch durch die in der Routine verfügbaren Tests nicht verlässlich möglich. So spiegelt beispielsweise der INR-Wert, also die Thromboplastinzeit, unter den NOAK nicht den Grad der Gerinnungshemmung wieder. Darüberhinaus existiert kein Antidot für den Fall einer lebensbedrohlichen Blutung, während

¹ Institut für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

² Arzt für Allgemeinmedizin, Amöneburg

³ CHADS₂ (Punkte): Chronische Herzinsuffizienz (1), Hypertonie (1), Alter 75 und älter (1), Diabetes mellitus (1), Schlaganfall oder TIA (2)

⁴ CHA₂DS₂-VASC (Punkte): Chronische Herzinsuffizienz (1), Hypertonie (1), Alter 75 und älter (2), Diabetes mellitus (1), Schlaganfall oder TIA (2), vaskuläre Vorerkrankung (1), Alter 65–74 (1), weibliches Geschlecht (1)

DOI 10.3238/zfa.2013.0496-0499

Dr. med. Hans-Otto Wagner ...

... über 20 Jahre Landarzt (Siegerland/NRW), Lehrauftrag für Pharmakologie und Mitglied der Arzneimittelkommission am Klinikum Marburg-Gießen bis 2011. Mitglied der Ständigen Leitlinienkommission der DEGAM. Dozent und Autor für das Institut für hausärztliche Fortbildung des Hausärzterverbandes (IhF). Seit 2011 Mitarbeiter am Institut für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Tätigkeit in der Forschung, Lehre und der Krankenversorgung (Allgemeinmedizinischer Fachbereich am Campus) und Moderator der Hausärztlichen Fortbildung Hamburg (HFH).

die Antikoagulation unter VKA mit Prothrombinkomplex-Konzentrat sofort aufgehoben werden kann.

Vor und während der Anwendung der NOAK soll in jedem Fall die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance) überprüft werden. Dabei sind Dosisanpassungen unerlässlich. Ebenso stellen höheres Alter, bestimmte Komedikamente (z.B. Antimykotika, Makrolidantibiotika oder Verapamil), niedriges Körpergewicht, Magen-Darm-Anamnese und erhöhtes Blutungsrisiko ein streng zu beachtendes Risiko einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) dar, insbesondere einer Blutung. Viele in der Praxis vorkommende Komorbiditäten sind unter den NOAK nicht untersucht. Auch nicht Multimorbidität, Polymedikation und unsichere Therapietreue.

Ausblick

Insgesamt ergeben sich aus Sicht der DEGAM für hausärztliche Patienten in Deutschland, die zur Prophylaxe kardioembolischer Erkrankungen bei Vorhofflimmern mit VKA gut zu behandeln sind, keine Vorteile aus einer Therapie mit NOAK, insbesondere bei Patienten, die gut eingestellt sind oder eine INR-Selbstkontrolle durchführen.

Es besteht die Gefahr, dass bei breiter Anwendung im unkontrollierten ambulanten Setting die Risiken unterschätzt werden und Blutungen zunehmen. Die „Aura“ einer „gefährlichen“ Medikation wird durch die fehlenden INR-Kontrollen möglicherweise verloren gehen. Eine Überprüfung der Therapietreue und des Therapieeffektes ist nicht möglich. Falls die Compliance sich in ähnlich niedrigen Bereichen bewegen sollte, wie bei der Blutdruck- oder Statin-Therapie (ca. um 50 %), besteht im Langzeitver-

lauf die Gefahr einer erhöhten Schlaganfallrate im Vergleich zu den gut eingestellten VKA-Patienten. Es gibt auch erste Hinweise auf vermehrte Blutungen [11] und ein potenziell riskantes Verordnungsverhalten bei älteren, multimorbiden Patienten [12]. Wir benötigen deshalb dringend Untersuchungen über Nutzen und Schaden über die jetzt zunehmend breite ambulante Anwendung.

In der Praxis sehen sich Hausärzte konfrontiert mit ansteigenden Verordnungen der NOAK durch die Spezialis-

ten, verdeckter Laienwerbung, Patientenwünschen und mit einem aggressiven Pharmamarketing bei gleichzeitig jedoch nicht vollständig aussagekräftiger Datenlage.

Mit der **DEGAM-S1-Handlungsempfehlung „Neue orale Antikoagulantien“** wird der Versuch unternommen Hausärztinnen und Hausärzten in dieser schwierigen Lage Hilfestellung für die Beratungssituation zu geben.

Interessenkonflikte: keine angegeben.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Hans-Otto Wagner
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Institut für Allgemeinmedizin
Martinistraße 52
20246 Hamburg
Tel.: 040 7410-52400
h.wagner@uke.de

Literatur

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–2429
2. Hensler S, Barzel A, Konecny N. Leitlinie Nr. 8 Schlaganfall der DEGAM, Ausgabe 2012
3. Lip GY. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost* 2011; 9 Suppl 1: 344–351
4. Van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL, Lane DA, Lip GYA. Comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 39–48
5. Camm AJ, Lip GY, De CR, et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012; Epub ahead of print
6. Kirchhof P, Goette A, Gulba D, Hindricks G, Hohnloser SH. Kommentar zu den Leitlinien der ESC zum Vorhofflimmern. *Kardiologie* 2012; 6: 12–27
7. Werdan K, Braun-Dullaeus R, Presek P. Anticoagulation in atrial fibrillation: NOAK is the word. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 523–4
8. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–891
9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151
10. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992
11. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ETTL. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013; 145: 105–112
12. Xu Y, Holbrook AM, Simpson CS, Dowlatsahi D, Johnson AP. Prescribing patterns of novel oral anticoagulants following regulatory approval for atrial fibrillation in Ontario, Canada: a population-based descriptive analysis. *CMAJ Open* 2013. DOI:10.9778/cmao.20130032

DEGAM S1-Handlungsempfehlung

Neue orale Antikoagulantien

(bei nicht valvulärem Vorhofflimmern)



Versorgungsproblem

Als Standard für die orale Antikoagulation gilt die Behandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA)¹. Zusätzlich sind jetzt neuere Wirkstoffe, die sog. neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) für die Indikation nicht-valvuläres Vorhofflimmern zugelassen². Zum Gebrauch dieser NOAK gibt es unterschiedliche Empfehlung und Bewertungen.

Diese Empfehlung und der folgende Algorithmus enthalten Ratschläge der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) zum Einsatz der NOAK und gelten ausschließlich für den ambulanten, hausärztlichen Versorgungsbereich. Die Hinweise sollen Hausärztinnen und Hausärzte bei notwendigen Entscheidungen in der täglichen Praxis unterstützen. Sie erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit und gelten nur solange, bis neuere Empfehlungen sie ablösen.

Bitte prüfen Sie Aktualisierungen immer auf der Internetseite der DEGAM <http://www.degam.de>.

Diese Handlungsempfehlung bezieht sich **ausschließlich auf Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern**, bei denen eine Indikation zur längerfristigen Antikoagulation nach dem CHADS₂- oder CHA₂DS₂VASc-Score besteht.

Chancen und Risiken der NOAK

Die NOAK stellen eine Option für diejenigen Patienten dar, für die VKA nicht infrage kommen (s. Folgeseite). Es ist keine regelmäßige Gerinnungskontrolle erforderlich (und nicht möglich).

Vor und während der Anwendung der NOAK soll in jedem Fall die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault, <http://www.medcalc.com>) überprüft werden. Dosisanpassungen sind je nach eingesetzter Substanz und Komorbidität erforderlich bei Niereninsuffizienz, höherem Alter, bestimmten Komedikamenten, niedrigem Körpergewicht, Magen-Darm-Anamnese, hohem Blutungsrisiko.

Indikation, Kontraindikationen, Dosierungsempfehlungen und Warnhinweise der Fachinformationen sind genau zu beachten.

Jeder Patient mit NOAK soll einen Patientenausweis erhalten und über die Risiken der Therapie, die Notwendigkeit regelmäßiger ärztlicher Kontrollen sowie über das Problem eines fehlenden Antidots aufgeklärt werden.

Statement

Insgesamt ergeben sich aus Sicht der DEGAM für Patienten, die zur Prophylaxe kardioembolischer Erkrankungen bei Vorhofflimmern mit VKA gut zu behandeln sind, keine Vorteile aus einer Therapie mit NOAK.

Es gibt eine ernstzunehmende Kritik an den drei Zulassungsstudien für NOAK, die allesamt Nicht-Unterlegenheitsstudien sind. Es bleibt außerdem unklar, welche Relevanz eine in den Studien nachweisbare marginale Risikoreduktion³ im klinischen Alltag besitzt – insbesondere bei Patienten, die gut eingestellt sind oder eine INR-Selbstkontrolle durchführen.

Bei höherem Alter, niedrigem Körpergewicht, Polymedikation, unsicherer Therapietreue, Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) und/oder nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), Multimorbidität, Magen- und Blutungsanamnese sowie erhöhtem Blutungsrisiko bestehen unbekannte Risiken.

Zu berücksichtigen ist, dass keine Langzeiterfahrungen in der breiten Anwendung existieren. Die NOAK benötigen eine erhöhte Aufmerksamkeit. Unerwünschte Ereignisse sollen bei der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), <http://www.akdae.de> gemeldet werden.

Weitere Informationsquellen

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Orale Antikoagulation bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern (Version 1.0; September 2012)

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: Antithrombotic agents for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation, <http://www.cadth.ca>

Ottawa: The Agency; 2013 (CADTH Therapeutic Review; vol.1, no. 1b)

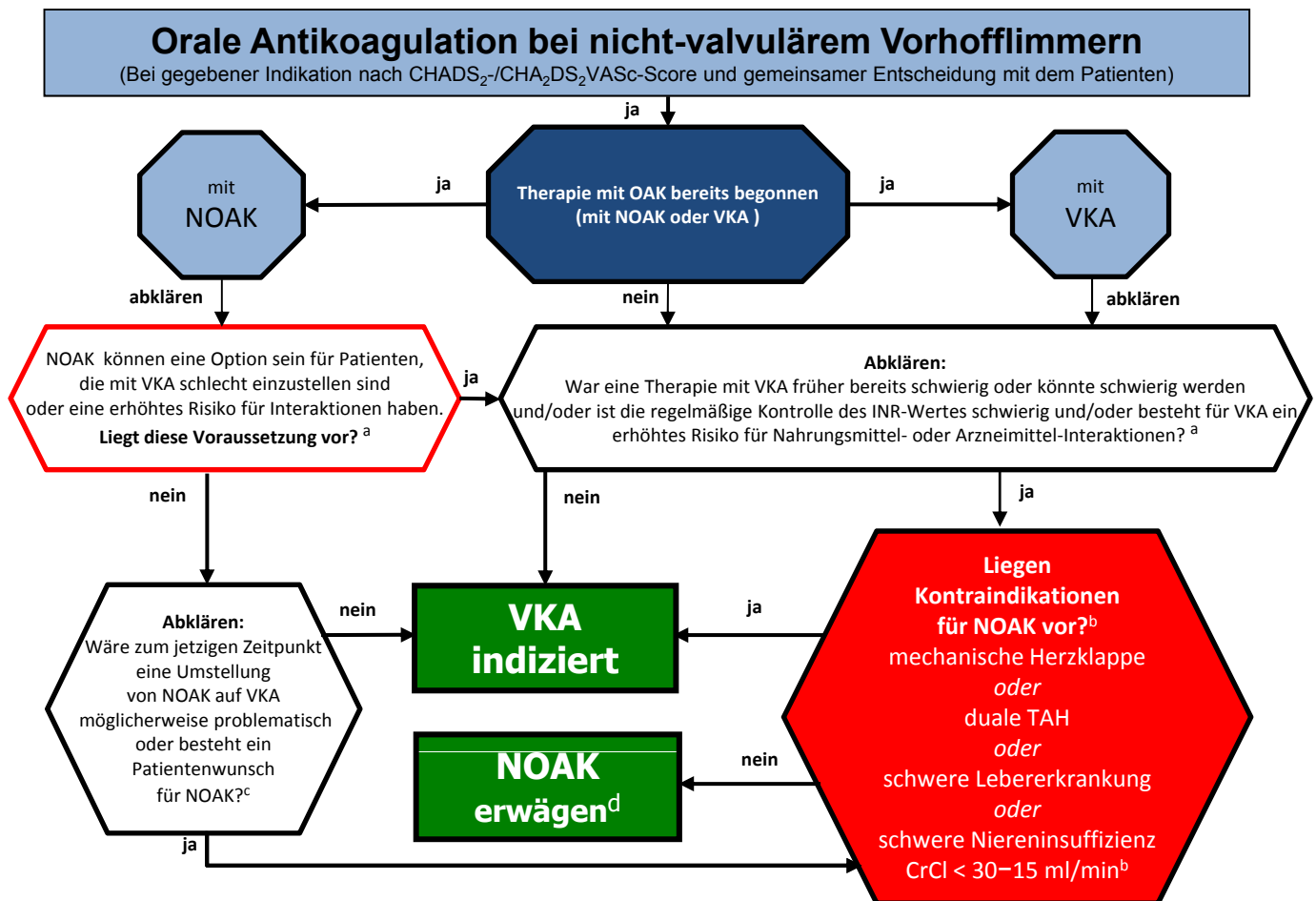
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): Antithrombotics: indications and management, <http://www.sign.ac.uk>

Edinburgh: SIGN; 2012 (SIGN publication no. 129) [August 2012]

¹ VKA/Cumarine: Phenprocoumon (Marcumar®, Falithrom®, Generika) oder Warfarin (Coumadin®)

² NOAK: Faktor Xa-Hemmstoff Rivaroxaban (Xarelto®) und Apixaban (Eliquis®) und der Thrombinhemmstoff Dabigatran (Pradaxa®)

³ Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IGWiG) hat in seiner Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V vom 27.03.2013 für Patienten der VKA-Population in der ARISTOTLE-Studie mit Alter ≥ 65 Jahren ein Hinweis für einen Zusatznutzen von Apixaban gegenüber Warfarin festgestellt



OAK: Orale Antikoagulantien; **NOAK:** Neue orale Antikoagulantien; **VHF:** Vorhofflimmern; **VKA:** Vitamin-K-Antagonisten;
CrCl: Kreatininclearance; **TAH:** Thrombozytenaggregationshemmung; **NSAR:** nicht-steroidale Antirheumatika;
INR: International Normalized Ratio

^a **keine Indikationen für NOAK:** gute Einstellbarkeit mit VKA (INR stabil im therapeutischen Bereich), erhöhte Blutungsgefährdung/erhöhter HAS BLED-Score (<http://www.medcalc.com>) > 2 (cave: fehlendes Antidot), Blutung unter VKA bei INR im Zielbereich

^b **weitere Kontraindikationen für NOAK:** Schwangerschaft, Stillperiode, Kinder und Jugendliche, systemische Antimykotika, Makrolidantibiotika, HIV-Proteaseinhibitoren, Dialyse, Kreatininclearance (CrCl) < 30 ml/min bei Dabigatran, sonst < 15 ml/min, hohes Blutungsrisiko

^c Grundsätzlich sollte **eine Umstellung von NOAK auf VKA** gut überlegt und geplant werden. Prinzipiell besteht in Umstellungsphasen ein erhöhtes Risiko, sowohl für Blutungen wie auch für Thromboembolien. *Von Dabigatran auf VKA* wenn CrCl ≥ 50 ml/min: VKA drei (zwei bei ≥ 30 bis < 50 ml/min) Tage parallel. INR-Test frühestens zwei Tage nach Ende von NOAK. *Von Rivaroxaban oder Apixaban auf VKA:* VKA parallel bis INR ≥ 2,0. INR-Test frühestens 24 Stunden nach Ende von NOAK

^d **NOAK nur nach eingehender Prüfung** (gemeinsame Entscheidungsfindung). **Gegen NOAK sprechen:** Alter > 80 Jahren, Körpergewicht < 60 kg, Niereninsuffizienz (Dosisreduktion oder Kontraindikation), Polymedikation, unsichere Therapietreue, TAH- und/oder NSAR-Einnahme, Multimorbidität, Magen- und Blutungsanamnese

Autoren: H.-O. Wagner und A. Liesenfeld

Konzeption und wissenschaftliche Redaktion: M. Scherer, C. Muche-Borowski, A. Wollny

Stand 2013 © DEGAM www.degam-leitlinien.de

DEGAM Leitlinien

Hilfen für eine gute Medizin

