

**VITAMIN K-ANTAGONISTEN VS. DOAK**

-

**DIE QUALITÄT DER ORALEN  
ANTIKOAGULATIONSTHERAPIE IN DER  
PRAXIS FÜR ALLGEMEINMEDIZIN UND NEUE  
THERAPIESTRATEGIEN**

Sonderausbildung für Allgemeinmedizin 2016 – 2019

Verfasst und eingereicht von:  
Dr. Stefan Oberheinricher

Tutoren:

Dr. Giuliano Piccoliori (Allgemeinmediziner und Wissenschaftlicher  
Leiter des Instituts für Allgemeinmedizin)  
Prim. Dr. Peter Santer (Labor für klinische Pathologie, Bruneck)  
Dr. Roberto Monti (Facharzt für Innere Medizin, Innichen)

## **Danksagung:**

*Danke meiner Lebensgefährtin Nadja und meinen Söhnen Levi und Kai für eure Unterstützung.*

*Danke meinen Eltern, dass ihr mir diesen Weg ermöglicht habt.*

*Dank an meine Tutoren Dr. Giuliano Piccoliori, Dr. Peter Santer und Dr. Roberto Monti für die Unterstützung beim Umsetzen meiner Ideen.*

*Danke den 10 Allgemeinmedizinerinnen, die mir ihre Daten zur Verfügung gestellt haben.*

*Danke meinem Freund Ulrich sowie Prof. Dr. Andreas Sönnichsen (Leiter der Abteilung Allgemein- und Familienmedizin an der MedUni Wien), die mir beim statistischen Teil Hilfestellung geleistet haben.*

*Danke an alle, die mich in diesen 3 Jahren begleitet haben.*

Aus Gründen der Lesbarkeit wird bei allen personenbezogenen Bezeichnungen, die natürlich beide Geschlechter meinen, die männliche Form verwendet.

## **ABSTRACT (deutsche Fassung)**

### Hintergrund

Die orale Antikoagulationstherapie befindet sich aktuell weltweit im Wandel. Grund dafür ist die Markteinführung der sogenannten Direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) bzw. Neuen oralen Antikoagulantien (NOAK), welche, bei entsprechender Indikationsstellung, die bisher verwendeten klassischen Vitamin-K-Antagonisten (VKA) zunehmend ablösen. Nachdem im Jahr 2013 Dabigatran (Pradaxa®) als erstes DOAK die initial eingeschränkte Zulassung in Italien erhalten hat, erschienen in den Folgejahren weitere ähnliche Präparate auf dem Markt – mit erweiterten Therapieindikationen. Für die Allgemeinmediziner stellt diese Entwicklung eine sehr große Herausforderung dar, zumal der Umgang mit den neuen Substanzen, in erster Linie mangels ausreichender Aufklärung und Information, noch einige Schwierigkeiten zu bereiten scheint.

Südtirolweit wurden die Allgemeinmediziner letztens mit einem INR-Messgerät ausgestattet, welches es ermöglichte, einen Großteil der INR-Messungen bei Patienten, die sich in Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten befinden, von den Krankenhäusern Südtirols in die Allgemeinpraxen zu verlagern und die Spitäler so zu entlasten. Mit dieser Maßnahme wird den Allgemeinmedizinern allerdings nicht nur die direkte Aufgabe zuteil, bei Patienten unter VKA-Therapie eine adäquate INR-Einstellung zu gewährleisten; vielmehr schlüpfen sie plötzlich – möglicherweise etwas ungewollt – in eine weitere, sehr wichtige Rolle in dieser bereits angebrochenen DOAK-Ära: unter VKA unzureichend gut eingestellte Patienten zu erkennen und in diesen Fällen die Umstellung auf DOAK (Switching) zu propagieren, sofern die Abwägung von Indikation und Kontraindikationen dies zulässt.

Da die bisher verfügbaren Daten über DOAK insgesamt recht positiv zu sein scheinen, ist davon auszugehen, dass diese in nächster Zukunft noch häufiger verschrieben werden. Diese Tendenz ist in einzelnen Fachbereichen wie Innere Medizin oder Kardiologie an unseren Krankenhäusern bereits jetzt offensichtlich. Auch die Allgemeinmediziner sollten im Rahmen dieser Entwicklung Verantwortung übernehmen und sich aktiv an der Umsetzung dieser neuen Therapiestrategien beteiligen, sofern für den einzelnen Patienten ein Benefit zu erwarten ist. Voraussetzung dafür ist natürlich eine weitreichende Kenntnis im Gebiet der oralen Antikoagulantien (VKA und DOAK). Dementsprechend sollten Allgemeinmediziner dazu in der Lage sein, unter VKA schlecht eingestellte Patienten zu erkennen und außerdem darüber Bescheid wissen, welche weiteren Kriterien zusätzlich erfüllt sein müssen, damit einem Patienten ein sogenanntes Switching auf DOAK angeboten werden kann bzw. dieses im Sinne des Patienten von Vorteil ist.

Das aktuell noch recht zögerliche Verhalten von Seiten der Allgemeinmediziner im Hinblick auf die Propagierung von DOAK bzw. Switching von VKA auf DOAK hat mich dazu motiviert, mich mit dieser Thematik näher auseinanderzusetzen, die momentane Situation in Südtirols Allgemeinpraxen zu analysieren und so einen Input zum Switching von VKA auf die in vielen Fällen bessere Therapievariante – sofern sinnvoll und möglich - zu geben.

### Ziele

Teil I: Ein Ziel dieser Arbeit ist es, einen aktuellen und hilfreichen Überblick über die in Italien zur Zeit anwendbaren oralen Antikoagulationstherapien zu präsentieren. Dadurch sollen die zum Teil noch nicht vollständig vorhandenen Kenntnisse und Informationen zu diesem Thema und zum Umgang mit den neuen Substanzen vermittelt werden, um den Allgemeinmedizinern so die aktive Beteiligung an der Umsetzung der neuen Therapiestrategien zu erleichtern.

Teil II: Ein weiteres meiner Ziele ist die Qualitätsbeurteilung der INR-Einstellung in einigen Allgemeinpraxen des Pustertals.

Teil III: Zuletzt soll evaluiert werden, welcher Teil der unter VKA-Therapie stehenden und „nicht ausreichend gut eingestellten Patienten“ in der Allgemeinmedizin-Praxis (aus Teil II) theoretisch – unter Berücksichtigung der zur Zeit gegebenen Kriterien und der Kontraindikationen - von einem Switching von VKA auf DOAK profitieren könnte.

### Methodik

Ad Teil I: Zunächst wird anhand einer Literaturrecherche ein Überblick darüber gegeben, welche Möglichkeiten der oralen Antikoagulationstherapie für die verschiedenen Indikationen Stand heute in Italien zur Verfügung stehen, welche wichtigen pharmakologischen Eigenschaften diese mit sich bringen und welche Besonderheiten es im Umgang damit zu berücksichtigen gilt.

Ad Teil II: Aus der IKIS-Datenbank 10 verschiedener Allgemeinmediziner des Pustertals werden von jeweils 10 Patienten unterschiedlichen Alters, Geschlechts sowie Grundpathologie und

Komorbiditäten die letzten 20 INR-Werte extrahiert und retrospektiv ausgewertet. Dabei soll in erster Linie eruiert werden, wie viele der VKA-Patienten tatsächlich als "unter VKA ausreichend gut eingestellt" (time in therapeutic range (TTR)  $\geq$  70%) eingestuft werden können.

Ad Teil III: Für die jeweils 10 identischen Patienten derselben Allgemeinmediziner aus Teil II werden, neben den letzten 20 INR-Werten, weitere relevante Daten wie OAK-Indikation, Echokardiografie-Befund, NFP, LFP, subjektive Compliance-Einschätzung und für DOAK relevante Begleitmedikation erhoben und ausgewertet, die ausschlaggebend dafür sind, ob eventuell ein Switching von VKA auf DOAK erwogen werden kann.

Anhand der Auswertung dieser Daten soll dargestellt werden, für wie viele der „unter VKA schlecht eingestellten Patienten“ ein Switching von VKA auf DOAK wohl tatsächlich indiziert wäre bzw. wie viele der untersuchten Patienten im Hinblick auf ihre orale Antikoagulationstherapie nicht in den Genuss des optimalen Therapiestandards gekommen sind.

Die Daten für Teil II und Teil III werden anhand eines gemeinsamen Evaluierungsbogens erhoben. Sowohl Allgemeinmediziner als auch Patienten bleiben dabei anonym.

### Ergebnisse

Von den insgesamt 50 männlichen und 50 weiblichen Untersuchungsteilnehmern können 3 Frauen und 1 Mann, aufgrund von festgelegten Ausschlusskriterien, nicht in die Auswertung der Daten miteinbezogen werden. 19 (8 Frauen, 11 Männer) der verbleibenden 96 Patienten weisen  $\geq$  70% der letzten 20 gemessenen INR-Werte im therapeutischen Bereich auf, was gleichbedeutend ist mit einem Anteil von 19,8% an „unter VKA ausreichend gut eingestellten Patienten“. Die meisten der Probanden (77 Patienten, 80,2%) resultieren mit einer TTR  $<$  70%, bezogen auf die letzten 20 gemessenen INR-Werte, als „unter VKA nicht ausreichend gut eingestellt“ und stellen somit potentielle Kandidaten für ein Switching auf DOAK dar.

Von den 77 „unter VKA unzureichend gut eingestellten Patienten“ (39 weiblich, 38 männlich) können schließlich 61 (79,2%; 34 weiblich, 27 männlich) identifiziert werden, die keine limitierenden Faktoren für ein Switching von VKA auf DOAK aufweisen und somit – auf theoretischer Basis – von einer Medikamentenumstellung profitieren würden bzw. eigentlich eine klare Indikation für ein Switching von VKA auf DOAK aufweisen.

Im Hinblick auf das gesamte untersuchte Patientenkollektiv (96 Patienten) lässt sich schließen, dass 63,5% aller sich in VKA-Therapie befindlichen Patienten von einem Switching von VKA auf DOAK profitieren würden.

### Schlussfolgerungen

Da, insbesondere aufgrund der zu geringen Fallzahlen, die erzielten Untersuchungsergebnisse als nicht sonderlich aussagekräftig anzusehen sind und im Moment keine unmittelbar vergleichbaren Daten zur Verfügung stehen, wären weitere Untersuchungen ähnlichen Profils mit deutlich höheren Grundgesamtheiten und längerem Follow-up wünschenswert. Fehlerquellen gilt es dabei zu minimieren. Auch der Vergleich von Subgruppen könnte sich durchaus als sinnvoll erweisen.

Trotz der geringen Aussagekraft erfüllen die erzielten Resultate durchaus ihren Zweck: Uns Allgemeinmediziner sollen diese teilweise ernüchternden Ergebnisse dazu animieren, den Verlauf der INR-Messungen einzelner Patienten genauer zu beobachten, um so die „unter VKA schlecht eingestellten Patienten“ herauszufiltern, diese entsprechend zu kategorisieren und dann den geeigneten Kandidaten ein Switching auf DOAK anzubieten.

## **ABSTRACT (versione italiana)**

### Premesse

La terapia anticoagulante si trova attualmente al centro dell'attenzione scientifica e mediatica, nonché al centro di un progressivo cambiamento concettuale. La causa principale è da ricercare sicuramente nella commercializzazione dei, cosiddetti, nuovi anticoagulanti orali, che in caso vi sia l'indicazione, possono sostituire i classici antagonisti della vitamina K. Dopo la commercializzazione e l'approvazione dell'AIFA nell'anno 2013 del farmaco Dabigatran (Pradaxa®), primo anticoagulante orale diretto approvato in Italia, sono usciti sul mercato negli anni successivi altri preparati e sono state allargate le indicazioni terapeutiche. Per i medici di medicina generale questo cambiamento è una grande sfida, soprattutto si tratta di colmare la carenza d'informazioni a proposito delle nuove molecole e la capacità di trasferire i concetti chiave al paziente.

In tutto il Sudtirolo i medici di medicina generale sono stati da poco attrezzati con apparecchi per la misurazione veloce dell'INR con l'idea di permettere di seguire i pazienti che si trovano sotto terapia con antagonisti alla vitamina K direttamente attraverso il medico di famiglia, diminuendo così il carico di lavoro degli ospedali. In tal modo però i medici di medicina generale non sono soltanto responsabili del controllo della terapia con antagonisti della vitamina K, ma anche implicitamente si troverebbero a dover eleggere per quali pazienti (mal controllati, sotto terapia TAO classica) sia indicato il cosiddetto Switching verso i nuovi preparati di anticoagulazione diretta.

Dato che i dati scientifici riguardanti gli anticoagulanti orali diretti al momento appaiono molto positivi nel senso del bilancio rischio e beneficio, si può pensare che nell'immediato futuro tali farmaci verranno ancora più frequentemente prescritti. Questa tendenza è ben visibile già negli ospedali, soprattutto nei reparti di medicina interna e cardiologia; i medici di famiglia si troveranno costretti a prendere parte a questo sviluppo concettuale; a loro sottosta il compito di giudicare quali pazienti potrebbero beneficiare di tale terapia. Tale decisione ha come base fondamentale la conoscenza dei nuovi farmaci, nonché la capacità di capire prontamente quale paziente possa beneficiare del cosiddetto Switching, quali siano le indicazioni e le controindicazioni dei nuovi anticoagulanti orali, nonché riconoscere prontamente quali siano le terapie con antagonisti della vitamina K inefficienti.

La reticenza da parte dei medici di base nell'aderire al cambiamento della filosofia dell'anticoagulazione orale mi ha motivato e mi ha spinto ad approfondire l'argomento e analizzare la situazione negli ambulatori dei medici di famiglia, cosà da dare nuovi input e nuova spinta nel giudizio clinico della terapia anticoagulante orale.

### Obiettivi

Parte I: panoramica sui farmaci impiegabili nell'anticoagulazione orale al momento in Italia, tale panoramica ha il fine di ripercorrere le conoscenze attuali sull'argomento, così da aiutare il medico di medicina generale ad ottimizzare le strategie terapeutiche in questo campo.

Parte II: verificare sul piano qualitativo il controllo dell'INR negli ambulatori dei medici di famiglia della Pusteria.

Parte III: valutare quali pazienti siano virtualmente eleggibili per indicazione per il mancato controllo della terapia con anticoagulanti orali classici e potrebbero beneficiare di uno Switching agli anticoagulanti orali diretti.

### Metodica:

Parte I: panoramica sulla letteratura scientifica sull'argomento anticoagulazione orale e controllo delle indicazioni attuali per l'utilizzo degli anticoagulanti diretti in Italia, le proprietà farmacologiche di tali sostanze, ed in particolare a cosa fare attenzione durante l'utilizzo degli stessi farmaci nella pratica clinica giornaliera.

Parte II: tramite la banca dati IKIS controllo degli ultimi 20 valori di INR di 10 pazienti seguiti da 10 differenti medici di famiglia (in totale 100 pazienti). La conseguente retrospettiva valutazione dei pazienti che possano essere classificati come ben controllati (in "range terapeutico").

Parte III: gli stessi candidati della parte II sono stati valutati anche alla luce degli esami ecocardiografici, della funzionalità renale ed epatica nonché della soggettiva aderenza alla terapia per verificare la possibile eleggibilità allo Switching dagli antagonisti alla vitamina K ai anticoagulanti diretti orali. Di conseguenza a seconda dei dati valutati si potrà verificare in realtà

quanti pazienti non in “range terapeutico” con gli antagonisti della vitamina K avrebbero un benefit dello Switching agli anticoagulanti diretti orali.

I dati per la parte II e III sono stati raccolti grazie ad uno specifico protocollo. I pazienti nonché i medici di medicina generale rimangono nell’anonimato.

### Risultati

Dei totali 50 pazienti di sesso maschile e 50 pazienti di sesso femminile sono stati esclusi dalle statistiche 3 donne ed 1 uomo per criteri d’esclusione predefiniti. 19 (8 donne e 11 maschi) dei rimasti 96 pazienti mostrano  $\geq 70\%$  degli ultimi 20 valori dell’INR nel “range terapeutico”, che corrisponde alle 19,8% dell’intero gruppo campione e sono stati classificati come pazienti ben controllati in “range terapeutico” sotto terapia con antagonisti alla vitamina K. La maggior parte dei paziente (77 pazienti, 39 donne, 28 maschi, quindi l’80,2% del campione analizzato) mostravano meno del 70% degli ultimi valori dell’INR misurati non all’interno del “range terapeutico”, per cui venivano classificati come non ben controllati, non in “range terapeutico” con antagonisti alla vitamina K e quindi potenzialmente candidabili per uno Switching agli anticoagulanti diretti.

61 pazienti, dei 77 non ben controllati sotto terapia con antagonisti della vitamina K, (34 donne, 27 maschi, 79,2% del campione) come eleggibili per lo Switching da antagonisti di vitamina K a anticoagulanti orali diretti, data la mancanza di controindicazioni assoluta a terapia con NAO (nuovi anticoagulanti orali).

Tenendo conto del collettivo di pazienti studiati (96), se ne deduce che il 63,5% di coloro che sono in terapia con antagonisti della vitamina K potrebbe trarre vantaggio da uno switching e passaggio a terapia NAO.

### Conclusioni

Dati i numeri e casistiche limitate, tali risultati non sono significativi. Sarebbe sensato confrontare tale corte campione con pazienti di controllo, nonché aumentare il gruppo di studio e allungare il follow up clinico; inoltre diminuire le possibili sorgenti d’errore nonché studiare la sottopopolazioni all’interno del campione analizzato. Nonostante tali limitazioni i risultati raggiunti hanno il fine di risvegliare la sensibilità dei medici di base a tale tema al fine di migliorare il controllo della terapia con vitamina K e approfondire il concetto dei nuovi anticoagulanti orali così da valutare a fondo i possibili candidati a uno Switching terapeutico.

## **TEIL I - EINLEITUNG: Orale Antikoagulantien 2019 – ein Überblick**

Grob können zwei Klassen von oralen Gerinnungsinhibitoren unterschieden werden: einerseits die altbewährten Vitamin K-Antagonisten (VKA) oder Cumarine, andererseits die sogenannten Direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) bzw. Neuen oralen Antikoagulantien (NOAK).

Während Cumarine funktionelle Vitamin K-Antagonisten darstellen und die Synthese der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X hemmen, handelt es sich bei den DOAK entweder um direkte Thrombininhibitoren (Dabigatran) oder um direkte Faktor Xa-Inhibitoren (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban).

Tendenziell besteht ein Trend weg von der unselektiven Hemmung mehrerer Gerinnungsfaktoren hin zur selektiven Inhibition einzelner Faktoren wie Faktor II (Thrombin) oder Faktor Xa [1].

Es folgt eine systematische Übersicht der aktuell in Italien verfügbaren oralen Antikoagulantien mit den jeweiligen Charakteristika.

### **1. Vitamin K-Antagonisten**

#### **1.1 Allgemeines**

Auf dem italienischen Markt stehen neben Acenocumarol (Sintrom®) und Warfarin (Coumadin®) aktuell zwei verschiedene VKA zur Verfügung.

#### **1.2 Wirkung**

Antikoagulatorische Wirkung (nur in vivo) in Folge von Synthesehemmung der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X durch kompetitive Hemmung der Vitamin K1-Reduktase. Außerdem hemmen VKA die Synthese der zentralen Inhibitoren im Gerinnungssystem, das Protein C und Protein S, weshalb zu Beginn der Therapie mit VKA eine transitorische prokoagulatorische Aktion vorliegt. Die vollständige antithrombotische Aktion der VKA wird somit erst einige Tage nach Therapiebeginn erreicht, weshalb in der initialen Therapiephase auch die Verabreichung von Heparinen in therapeutischer Dosierung notwendig wird [2] [3].

#### **1.3 Pharmakologische Eigenschaften**

Gute Resorption nach oraler Gabe. Acenocumarol und Warfarin zirkulieren Protein-gebunden (> 97%) im Blut – hpts. an Albumin. Aus diesem Grund kann bereits eine geringe Verdrängung aus der Proteinbindung zu einem erheblichen Anstieg der gerinnungshemmenden freien Konzentration führen. 90 Minuten nach oraler Einnahme wird die maximale Blutkonzentration erreicht. Die plasmatische HWZ von Warfarin beträgt 36 bis 42 Stunden, jene von Acenocumarol ist mit etwa 8-11 Stunden deutlich kürzer. Cumarine besitzen einen verzögerten Wirkungseintritt, da noch intakte Vitamin K-abhängige Gerinnungsfaktoren entsprechend ihrer HWZ zur Verfügung stehen. Beiden Substanzen gemeinsam ist eine protrahierte Wirkdauer, weshalb nach Absetzen zwischen 2 und 5 Tagen bis zur Normalisierung der Gerinnung (abhängig vom INR-Ausgangswert) benötigt werden, sowie auch eine geringe therapeutische Breite. VKA sind plazentagängig und somit kontraindiziert in der Schwangerschaft. Für das Stillen stellt die Einnahme von VKA keine Gegenanzeige dar. Hepatische Metabolisierung (CYP 2C9 + 3A4), renale Elimination der Metabolite [1] [2] [3].

#### **1.4 International Normalized Ratio (INR)**

Die INR ist weltweit ein standardisiertes Messverfahren zur Prüfung des extrinsischen Systems der Blutgerinnung. Da die INR einen standardisierten Quick-Wert darstellt, hat sie diesen abgelöst. Die INR wird durch die Funktion und Menge der Faktoren I, II, V, VII und X beeinflusst und wird insbesondere zur Steuerung einer VKA-Therapie eingesetzt, da diese ihren Effekt über

Synthesehemmung der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X erzielt. Somit kommt es im Rahmen einer Therapie mit VKA zur beabsichtigten Erhöhung des INR-Werts, wobei für die verschiedenen Indikationen unterschiedliche Ziel-INRs empfohlen werden (siehe Tabelle 1). Die Überprüfung der INR kann in standardisierten Laboratorien sowie nun auch durch handliche INR-Messgeräte (z.B. CoaguCheck®) erfolgen, wobei sich letztere auch gut zur Selbstmessung durch die Patienten eignen.

An dieser Stelle zu erwähnen ist, dass auch Direkte orale Antikoagulantien (DOAK) mit der INR interagieren können. Die Wirkung ist bei Faktor Xa-Hemmern ausgeprägter als bei direkten Thrombininhibitoren. Experten warnen jedoch davor, aus unter DOAK ermittelten Laborwerten (INR, aPTT) die gleichen Schlüsse auf die Gerinnungssituation zu ziehen, wie man es unter VKA gewohnt ist – insbesondere nach einem längeren Einnahmeintervall. Mäßig bis moderat veränderte Werte der INR wenige Stunden nach DOAK-Einnahme gelten als ungefährlich und müssen nicht weiter abgeklärt werden [4] [5].

## 1.5 Empfehlungen zur INR-Einstellung und Therapiedauer

Erkrankung	Lokalisation/Charakteristika	INR	Dauer
Tiefe Beinvenenthrombose	1. TVT mit transientem/reversiblen RF 1. TVT idiopathisch, distal 1. TVT idiopathisch, proximal 1. TVT bei Antiphospholipidsyndrom 1. TVT bei kombinierter Thrombophilie 1. TVT bei kontinuierliche Immobilisation 1. TVT bei Heterozygotie Faktor V Leiden 1. TVT bei Heterozygotie Prothrombin-Mutation 1. TVT bei Protein C-/S-Mangel 1. TVT bei persistierender Tumorerkrankung  1. TVT bei AT-Mangel 1. TVT idiopathisch, bei Homozygotie Faktor V Leiden Rezidivthrombose	2,0-3,0 2,0-3,0 2,0-3,0 2,0-3,0 2,0-3,0 2,0-3,0 2,0-3,0 2,0-3,0 2,0-3,0 2,0-3,0 2,0-3,0 2,0-3,0 2,0-3,0 2,0-3,0 2,0-3,0 2,0-3,0	3 Monate 3 Monate > 3 Monate - langfristig lebenslang 12 Monate - lebenslang 6-18 Monate 6 Monate 6 Monate 6-18 Monate NMH für 3-6 Monate, dann OAK oder NMH lebenslang oder bis Karzinom geheilt lebenslang lebenslang lebenslang
Lungenembolie	1. LE mit transientem/reversiblen RF 1. LE idiopathisch 1. LE bei persistierender Tumorerkrankung  Rezidiv-LE	2,0-3,0 2,0-3,0 2,0-3,0  2,0-3,0	3 Monate > 3 Monate – langfristig NMH für 3-6 Monate, dann OAK oder NMH lebenslang oder bis Karzinom geheilt lebenslang
Vorhofflimmern – unabhängig ob valvulär oder nicht-valvulär	CHA2DS2-VASc-Score $\geq 1$ (Ausnahme: Frauen ohne weitere Risikofaktoren)	2,0-3,0	lebenslang
Klappenersatz	Mechanische Klappe in Aortenposition Mechanische Klappe in Mitralposition Bioprothese in Mitralposition Bioprothese in Aortenposition -> Dauer-OAK bei chronischem VHfI., nach Thromboembolien, bei großem linken Vorhof oder bei deutlich eingeschränktem HZV!	2,5 3,0 2,0-3,0 ASS!	lebenslang lebenslang 3 Monate 3 Monate
Erworbene Klappenfehler	Mitralklappenstenose mit Vhfl./instabilem SR Mitralklappenstenose mit früherer Thromboembolie Mitralklappenstenose mit SR (ab mittelschwerem Grad) Mitralklappenstenose mit linksatrialem Thrombus Rheumatisches Mitralklappenvitium und systemische Embolie oder Thrombus trotz effektiver INR Aortenklappenvitium (im SR) mit Z.n. systemischer Embolie bei Klappenthrombus	2,0-3,0 2,0-3,0 2,0-3,0 2,0-3,0 2,5-3,5 2,0-3,0	lebenslang lebenslang lebenslang lebenslang lebenslang lebenslang
Rezidivierende Embolien	trotz INR 2,0-3,0	2,5-3,5	lebenslang

Tabelle 1 [1] [6] [7]

## 1.6 Exkurs: CHA2DS2-Vasc-Score

Der CHA2DS2-Vasc-Score dient der Risikoabschätzung für einen ischämischen Schlaganfall bei Vorhofflimmern und ermöglicht so eine bessere Identifizierung jener Patienten mit Vorhofflimmern, die von einer oralen Antikoagulationstherapie (mit VKA oder DOAK) profitieren. Vor dem Beginn einer OAK sollte jedoch auch das Blutungsrisiko jedes einzelnen Patienten abgeschätzt werden,



um das jeweilige Risiko-Nutzen-Profil zu ermitteln. Besonders gut eignet sich dazu der HASBLED-Score (siehe 1.10).

Der CHA2DS2-Vasc-Score berechnet sich aus folgenden Parametern:

Congestive heart failure ("Herzinsuffizienz")	→	<b>1 Punkt</b>
Hypertension ("arterielle Hypertonie")	→	<b>1 Punkt</b>
Age 75 ≥ years ("≥ 75 Jahre")	→	<b>2 Punkte</b>
Diabetes mellitus	→	<b>1 Punkt</b>
Stroke/TIA ("Schlaganfall/TIA")	→	<b>2 Punkte</b>
Vascular disease (pAVK, Z.n. MI, ...)	→	<b>1 Punkt</b>
Age 65-74 years ("Alter zwischen ≥ 65 bis 74 Jahre")	→	<b>1 Punkt</b>
Sex category: Frauen	→	<b>1 Punkt</b>

Patienten mit Vorhofflimmern und einem errechneten CHA2DS2-Vasc-Score von ≥ 2 Punkten sollten, bei nicht relevantem Blutungsrisiko, entweder mit VKA oder DOAK (Kontraindikationen beachten!) antikoaguliert werden. Auch bei Patienten mit Vorhofflimmern und einem CHA2DS2-Vasc-Score von = 1 Punkt besteht nach aktuellen Leitlinien die Indikation für eine OAK, es sei denn, der 1 Punkt kommt zustande, weil es sich bei dem betroffenen Patienten um eine Frau ohne weitere Risikofaktoren handelt. Die früher übliche Strategie, Patienten mit Vorhofflimmern und einem errechneten CHA2DS2-Vasc-Score von = 1 Punkt einer Antiaggregationsbehandlung mit beispielsweise ASS zuzuführen, ist mittlerweile obsolet. Patienten mit Vorhofflimmern und einem CHA2DS2-Vasc-Score von = 0 Punkten sollen nach wie vor nicht antikoaguliert werden [48].

## 1.7 Kontraindikationen

Als wichtigste Kontraindikation für die Gabe von VKA gelten Zustände mit erhöhter Blutungsbereitschaft: schwere Leberinsuffizienz, schwere Niereninsuffizienz, schwere Thrombozytopenie sowie eine hämorrhagische Diathese (Ausnahme: Verbrauchskoagulopathie). Im Rahmen einer intermittierend akut aufgetretenen Leberinsuffizienz wie z.B. bei akuter Rechtsherzinsuffizienz oder Medikamenten-induzierter Hepatitis kann ein kurzfristiges Pausieren der VKA-Therapie oder zumindest eine Dosisreduktion notwendig werden. Kontraindiziert ist der Einsatz von Cumarinen bei Verdacht auf eine Läsion des Gefäßsystems. Insbesondere sind hierbei Operationen, größere Traumas, Organbiopsien, Punktion nicht komprimierbarer Gefäße sowie gastrointestinale, intraokuläre und urogenitale Blutungen zu nennen. Wie bereits erwähnt, stellt auch Schwangerschaft eine Kontraindikation dar, zumal VKA plazentagängig sind und teratogen wirken [1].

## 1.8 Dosierung, Anwendung und Therapiekontrolle

Die ausgeprägte pharmakokinetische und pharmakodynamische Variabilität macht eine individuelle Dosierung zwingend notwendig. Die Empfindlichkeit auf VKA kann sich im Verlauf der Behandlung ändern, weshalb es unabdingbar ist, die INR fortlaufend zu kontrollieren und gegebenenfalls die Dosis anzupassen. Wie aus Tabelle 1 zu entnehmen ist, wird für die meisten Indikationen eine INR von 2 bis 3 angestrebt.

Nach internationaler Definition gelten Patienten unter VKA-Therapie dann als ausreichend gut eingestellt, wenn mindestens 70% der Messungen im therapeutischen Bereich (TTR = time in therapeutic range) liegen. Werte darunter weisen auf einen schlecht eingestellten Patienten hin. Somit kann, unter Erfüllung weiterer Kriterien, die in Teil II näher besprochen werden, eine Umstellung auf DOAK (Switching) in Erwägung gezogen werden.

Die Tagesdosis sollte unbedingt in einer Einzelgabe und stets etwa zur selben Tageszeit, im Sinne eines 24 Stunden-Intervalls, verabreicht werden. Eine klare tageszeitliche Empfehlung gibt es hierfür nicht, allerdings sollte das Management (INR-Kontrolle, Arzt-Verfügbarkeit, tägliches Erinnern usw.) für Patient und Arzt so praktikabel und zuverlässig wie möglich gestaltet werden.

Vor Beginn der Therapie sollte in jedem Fall ein INR-Wert bestimmt werden. Für Acenocumarol bei normalgewichtigen Patienten mit normaler INR vor Therapiestart beträgt die Anfangsdosis 6 mg (7,5 mg für Warfarin) am ersten, gefolgt von 4 mg (5 mg für Warfarin) am zweiten Tag (Aufsättigungsschema). Danach sollte bereits die erste INR-Kontrolle erfolgen und die Dosierung entsprechend angepasst werden. Bis zur Stabilisierung des Koagulationsstatus innerhalb des therapeutischen Bereichs sollte im Anschluss eine tägliche INR-Messung durchgeführt werden. Dies erweist sich in der Praxis aus Management-Gründen erfahrungsgemäß allerdings als relativ schwierig, weshalb das Kontrollintervall häufig auf 2 Tage ausgeweitet wird.

Unbedingt zu beachten ist die erhöhte Thromboseeigung während der Einleitungsphase mit VKA. Ursächlich dafür ist die gleichzeitige Synthesehemmung der Vitamin K-abhängigen Proteine C + S, welche gerinnungshemmend wirken und eine kürzere HWZ als die Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren besitzen. Aufgrund dieser Verschiebung des Gleichgewichts zwischen Gerinnungsfaktoren und Inhibitor ist in den ersten 24-48 Stunden ein thrombogener Effekt zu erwarten. Aus diesem Grund sollte eine VKA-Therapie bei Fehlen einer speziellen Indikation, welche eine raschere Aufsättigung verlangt, initial nicht mit höheren Dosierungen als oben angegeben begonnen werden. Außerdem wird bei Behandlungsbeginn mit Cumarinen eine überlappende Heparin-Therapie durchgeführt, bis der INR -Wert an 2 aufeinanderfolgenden Tagen > 2 ist.

Im weiteren Therapieverlauf können die Zeitintervalle zwischen den Tests - in Abhängigkeit von der Stabilität der gemessenen INR-Ergebnisse - fortlaufend ausgeweitet werden. Aufgrund der bedeutenden individuellen Unterschiede sollte die Erhaltungsdosis auf Basis der bestimmten INR-Werte überprüft werden. Sobald eine passende Erhaltungsdosis gefunden wurde, empfehlen sich regelmäßige INR-Kontrollen im Abstand von höchstens einem Monat. Abhängig von den Umständen des Einzelfalls, der klinischen Indikation, der zugrunde liegenden Erkrankungen und der angestrebten Intensität der Antikoagulation liegt die übliche Erhaltungsdosis bei Acenocumarol bei 1 mg bis 8 mg täglich (1,25 mg bis 10 mg für Warfarin). Patienten > 65 Jahre sowie auch multimorbide Patienten können für die Wirkung von Cumarinen eventuell empfindlicher sein. In diesen Fällen sind häufigere INR-Kontrollen gerechtfertigt, zumal besagte Patientenklassen gegebenenfalls auch niedrigere Tagesdosierungen als 1 mg Acenocumarol (1,25 mg für Warfarin) benötigen können.

Im Allgemeinen kann eine Therapie mit Cumarinen ohne ausschleichende Dosierung abgebrochen werden. Nur in vereinzelten Fällen und Patientengruppen (z.B. Myokardinfarkt) wurde das Auftreten einer sogenannten "Rebound-Hyperkoagulabilität" beschrieben, weshalb sich in diesen Fällen ein langsames Ausschleichen empfiehlt.

Bei vergessener Einnahme der Tagesdosis zur vorgeschriebenen Zeit sollte diese sobald als möglich gleichentags nachgeholt werden, zumal der antikoagulatorische Effekt von Cumarinen länger als 24 Stunden anhält. Keinesfalls sollte eine vergessene Dosis durch Verdoppelung der nächsten Tagesdosis nachgeholt werden [8] [9].

## **1.9 Nebenwirkungen und Komplikationen**

Blutungen: Die Blutungsgefahr nimmt mit zunehmender Tagesdosis und Verlängerung der INR zu. Die Angaben zur Inzidenz schwerer Blutungen bei Patienten mit VKA-Therapie schwanken zwischen 0,3% und 0,4%, liegen aber für einige Risikogruppen deutlich höher. Als deutlich häufigere Komplikationen gelten Epistaxis, Zahnfleischbluten, Hämaturie, Hämatome und Blutungen aus dem Gastrointestinaltrakt.

Cumarin-Nekrosen von Haut und subkutanem Fettgewebe: Kapillarthrombosen zu Therapiebeginn durch Hyperkoagulabilität (initial bevorzugte Synthesehemmung von Protein C + S) mit folgenden Einblutungen in das emboliegeschädigte Gewebe bei Synthesehemmung der Gerinnungsfaktoren sind selten (Prävalenz zwischen 0,01% bis 0,1%; Letalität von 15%).

Als seltene Nebenwirkungen zu erwähnen sind außerdem reversibler Haarausfall, verzögerte Kallusbildung, Hepatitiden unterschiedlicher Schweregrade und Urtikaria [1] [12] [26] [27] [28].

## **1.10 Blutungsrisiko/HAS-BLED-Score**

Um das Blutungsrisiko für Patienten, die aufgrund von Vorhofflimmern prophylaktisch antikoaguliert sind, besser einschätzen zu können, wurde der sogenannte HAS-BLED-Score entwickelt. Dabei

handelt es sich um einen klinischen Score, der sich aus mehreren Risikofaktoren berechnen lässt (siehe Tabelle 2). Die höchstmögliche Punktezahl liegt bei 9. Bei einem errechneten Score von  $\geq 3$  Punkten ist von einem erhöhten Blutungsrisiko durch die orale Antikoagulation auszugehen. Dieses muss stets gegen den präventiven Effekt der OAK abgewogen werden [31].

<b>H</b>	Hypertonie	1 Punkt
<b>A</b>	Abnormale Nierenfunktion/Leberfunktion	je 1 Punkt
<b>S</b>	Schlaganfall in der Anamnese	1 Punkt
<b>B</b>	Blutung in der Anamnese	1 Punkt
<b>L</b>	Labile INR-Einstellung	1 Punkt
<b>E</b>	Alter > 65 Jahre (elderly)	1 Punkt
<b>D</b>	Medikamente, Alkohol (drugs)	je 1 Punkt

Tabelle 2 [31]

### 1.11 Vorgehen bei Überdosierung

Von einer Überdosierung mit VKA spricht man bei einem INR-Wert von  $> 5$ . Eine Überdosierung kann entweder mit oder ohne leicht- bis schwergradige Blutungskomplikation einhergehen.

Durch genaue Anamnese sowie eine ausführliche klinische Untersuchung können eventuelle symptomatische Hinweise auf eine Blutung mit einer bestimmten Blutungslokalisierung in Zusammenschau gebracht werden. So können beispielsweise Verwirrheitszustände, Bewusstlosigkeit und/oder Kopfschmerzen Zeichen einer intrazerebralen Blutung sein oder Meläna und/oder kaffeesatzartiges Erbrechen auf ein Blutungsgeschehen im Gastrointestinaltrakt hindeuten. Tragischerweise treten intrazerebrale Blutungen zumeist bei einer INR  $< 3$  auf, wobei ein hohes Lebensalter einen bedeutenden Risikofaktor darstellt.

Zur Neutralisierung der Cumarin-Wirkung steht mit Vitamin K1 (Konakion®) ein äußerst effektives Antidot zur Verfügung, welches sowohl p.o. als auch i.v. angewandt werden kann. Als Wirkungsvoraussetzung muss allerdings eine ausreichende Lebersyntheseleistung gegeben sein, da in der Leber unter Mitwirkung von Vitamin K1 die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X produziert werden. Somit sind Vitamin K-Präparate bei schwerer Leberinsuffizienz so gut wie unwirksam. Zu beachten gilt der verzögerte Wirkungseintritt von Vitamin K1. Mit einem beginnenden Abfall der INR ist frühestens 3 Stunden nach i.v.-Gabe von Konakion® zu rechnen, mit der Normalisierung der Gerinnungsparameter gar erst nach Tagen.

Die Verhaltensmaßnahmen bei Überdosierung mit VKA und die eventuellen Blutungskomplikationen werden in Tabelle 3 dargestellt [1] [29] [30].

<b>INR-Wert und Begleitsymptome</b>	<b>Maßnahme</b>
INR < 5, keine Blutung	Nächste VKA-Dosis weglassen und anschließend mit reduzierter Dosis weiterfahren
INR 5-9, keine Blutung	VKA-Einnahme stoppen + INR tgl. messen; VKA-Therapie wieder beginnen, sobald die INR wieder im therapeutischen Bereich ist; bei erhöhter Blutungsgefahr (Z.n. Blutung, Anämie, Niereninsuffizienz, arterielle Hypertonie) evtl. zstzl. Gabe von 2 mg Vitamin K1 p.o.
INR > 9, keine oder geringfügige Blutung	VKA-Einnahme stoppen + Gabe von 5-10 mg Vitamin K1 p.o. + INR tgl. messen; VKA-Therapie wieder beginnen, sobald die INR wieder im therapeutischen Bereich ist
INR > 5, schwere Blutung	Stationäre Einweisung -> VKA-Einnahme stoppen + Vitamin K1 10 mg i.v. + Prothrombinkonzentrat (z.B. Prothromplex 20-50 E/kg KG, je nach INR) oder FFP (falls kein PPSB zu Verfügung steht)

Tabelle 3 [29]

### 1.12 Arzneimittelinteraktionen

Die Mechanismen und Auswirkungen von Arzneimittelinteraktionen auf die Blutgerinnung sind umfangreich und können die Wirkung der Antikoagulantien entweder verstärken oder abschwächen. Diese Wechselwirkungen beruhen auf den pharmakodynamischen Eigenschaften der verschiedenen Medikamente wie Verdrängung der Cumarine aus der Plasmaproteinbindung, Hemmung der Synthese von Gerinnungsfaktoren, Hemmung der metabolischen Inaktivierung, Enzyminduktion und Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs. In den Tabellen 4 und 5 folgt ein systematischer Überblick.

Davon unterschieden werden muss die drastische Erhöhung des Blutungsrisikos unter Kombinationstherapie von VKA mit NSAR, Heparinen, Plasminogenaktivatoren und Thrombolytika. NSAR z.B. agieren durch ihre thrombozytenhemmende Wirkung per se zusätzlich blutungsfördernd, beeinflussen den INR-Wert nicht aber direkt. Insbesondere bei der gleichzeitigen Einnahme von Acetylsalicylsäure, aber auch bei Naproxen und Ibuprofen, muss mit einer erhöhten Blutungsneigung gerechnet werden. In dieser Hinsicht scheint der Einsatz von Metamizol, Paracetamol und Coxiben komplikationsloser zu sein.

Freiverkäufliche Medikamente bzw. sogenannte natürliche Produkte, die von Patienten häufig nicht als Medikamente im eigentlichen Sinne bewertet und deshalb häufig unterschätzt werden, können die OAK-Therapie mit VKA ebenfalls beeinflussen. So verstärken beispielsweise Salbeiwurzel und Gingko-Präparate den blutverdünnenden Effekt, während Johanniskraut, Sojamilch, Vitamin C, Coenzym Q10, Grüntee und Ginseng die Wirkung von Cumarinen abschwächen [10] [11].

Bei gleichzeitiger Gabe folgender Medikamente kann die Wirkung von Cumarinderivaten verstärkt werden:

<b>Arzneimittelklassen</b>	<b>Wirkstoffe</b>
Antiarrhythmika	Amiodaron, Chinidin
Antibiotika	Ciprofloxacin, Levofloxacin, Ofloxacin, Cephalosporine der II. und III. Generation, Amoxicillin, Cotrimoxazol, Chloramphenicol, Makrolide, Tetrazykline, Neomycin
Imidazolderivate, Antimykotika	Metronidazol, Fluconazol, Itraconazol, Miconazol
Gichtmittel	Allopurinol, Sulfinpyrazon
Gastrointestinale Prokinetika, Antazida	Cisaprid, Cimetidin, Magnesiumhydroxid
Lipidsenker	Fluvastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Pravastatin, Clofibrat, Fenofibrat
SSRI	Citalopram, Sertralin, Fluoxetin, Paroxetin
Sulfonylharnstoffe	Tolbutamid, Chlorpropamid
Schilddrüsenhormone	LT4
Kortikosteroide	Prednison, Methylprednisolon
Glykogenolytische Medikamente	Glukagon
Nichtsteroidale Antiandrogene	Tamoxifen
Androgene, Anabolika	
PPI	Omeprazol
Vitamine	Vitamin E

Tabelle 4 [12]

Bei gleichzeitiger Gabe folgender Medikamente kann die Wirkung von Cumarinderivaten abgeschwächt werden:

<b>Arzneimittelklassen</b>	<b>Wirkstoffe</b>
Aminoglutethimid, Antineoplastika	Azathioprin, 6-Mercaptopurin
Barbiturate	Phenobarbital
Antiepileptika	Carbamazepin
Gallensäureresorptionshemmer	Colestyramin
HIV-Proteasehemmer	Ritonavir, Nelfinavir
Antibiotika	Rifampicin
Antimykotika	Griseofulvin
Orale Kontrazeptiva	

Tabelle 5 [12]

### 1.13 Ernährung

Vitamin K ist ein essentieller Bestandteil in der Regulierung der Blutgerinnung. Es wird das Vitamin K1, welches aus grünen Pflanzen stammt, vom Vitamin K2, das von der Darmflora synthetisiert wird und auch in tierischen Lebensmitteln vorkommt, unterschieden. Das über die Nahrung aufgenommene Vitamin K wird im Dünndarm resorbiert, weiter in die Leber transportiert, wo es als

essentieller Co-Faktor für die  $\gamma$ -Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X durch die Vitamin K-Carboxylase wirkt. Strukturell sind Cumarine dem Vitamin K sehr ähnlich. Cumarine hemmen die Vitamin K-Epoxid-Reduktase und damit auch die Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren. Vitamin K aus der Nahrung konkurriert mit diesen Cumarinderivaten um die Bindungsstellen und beeinflusst so die Wirksamkeit der OAK. Aus diesem Grund auf Vitamin K-haltige Nahrungsmittel komplett zu verzichten, wurde Patienten mit VKA früher strikt empfohlen, ist mittlerweile aber obsolet. Nebenbei bemerkt ist ein kompletter Verzicht auf Vitamin K rein physiologisch auch gar nicht möglich, da Vitamin K<sub>2</sub>, wie bereits erwähnt, auch im Kolon durch Bakterien synthetisiert wird.

Sehr große Mengen an Vitamin K enthalten die sogenannten "grünen Lebensmittel". Zu den Vitamin K-Spitzenreitern zählen vor allem Sauerampfer (600  $\mu\text{g}/100\text{ g}$ ), frische Brennnessel (600  $\mu\text{g}/100\text{ g}$ ) und Petersilie (790  $\mu\text{g}/100\text{ g}$ ); aber auch Spinat, Linsen sowie alle Arten von Kohl sind große Vitamin K-Lieferanten. Laut aktuellen Empfehlungen sollen Patienten, die VKA einnehmen, nicht auf diese und andere Vitamin K-haltigen Lebensmittel verzichten. Allerdings sollten sie darauf achten, eine ausgewogene Form der Ernährung zu etablieren, die jeden Tag ähnliche Mengen an Vitamin K enthält.

Es hat sich nämlich gezeigt, dass auch eine sehr Vitamin K-arme Ernährung nicht günstig für VKA-Patienten ist. Nachgewiesenermaßen führen extrem niedrige Spiegel des Vitamins zu einer instabilen Einstellung des INR-Wertes.

Patienten in VKA-Therapie dürfen somit zwar fast alles essen, sollten jedoch strikt darauf achten, dass die tägliche Menge an Vitamin K-haltigen Lebensmitteln keinen allzu großen Schwankungen unterliegt. Denn sowohl eine zu niedrige als auch eine zu hohe Aufnahme von Vitamin K kann zu erheblichen Schwierigkeiten bei der INR-Einstellung führen.

Im Volksmund wird häufig Zimt ein gerinnungshemmender Effekt zugeschrieben, da dieser Cumarin enthält. Cumarin als Ausgangsstoff muss allerdings von seinen Abkömmlingen wie Acenocumarol, Warfarin oder Phenprocoumon, die effektiv die Blutgerinnung hemmen, unterschieden werden. Cumarin selbst hat im Gegensatz dazu keinen Effekt auf die INR. Eine Diät Empfehlung für VKA-Patienten in Bezug auf den Konsum von Zimt ist daher nicht notwendig [13] [14] [15] [16].

#### **1.14 Genetik**

Das unterschiedliche individuelle Ansprechen auf die Therapie mit Vitamin K-Antagonisten lässt sich zu einem großen Teil durch die genetischen Unterschiede zwischen den Patienten erklären.

Die Sensitivität gegenüber VKA wird durch den Genotyp von CYP2C9 mitbeeinflusst. So sind die Allele CYP2C9\*2 und CYP2C9\*3 mit einem verminderten Metabolismus von Cumarinderivaten assoziiert; d.h. Träger dieser Allele benötigen geringere Dosen der Medikation, um einen therapeutisch wirksamen Spiegel aufrechtzuerhalten.

Ein C>T-Polymorphismus in Nukleotidposition 1173 im Gen der Vitamin K-Epoxid-Reduktase (VKORC1) ist mit einer erniedrigten Erhaltungsdosis für die Träger des varianten T-Allels vergesellschaftet. Die Häufigkeit des T-Allels in der kaukasischen Bevölkerung beträgt in etwa 40%. Im Gegensatz dazu benötigen Träger des C-Allels eine höhere tägliche Dosis an VKA, um eine therapeutisch zufriedenstellende OAK zu erreichen.

Die beiden erwähnten Polymorphismen im CYP2C9- und VKORC1-Gen erklären bis zu 55% der interindividuellen Dosis-Varianz in der Therapie. Die Analyse des CYP2C9- und VKORC1-Gens könnte somit bei Patienten mit besonders hohen bzw. niedrigen Dosisanforderungen theoretisch zu einer Optimierung der Therapie beitragen [17] [18] [19] [20] [21] [22] [23] [24] [25].

#### **1.15 Bridging**

Unter Bridging wird die vorübergehende Überbrückung der oralen Antikoagulationstherapie mit Heparin im Rahmen anstehender operativer sowie diagnostischer Eingriffe verstanden. Da diese Überbrückungsphase mit Heparin für die Direkten oralen Antikoagulantien nicht mehr erforderlich ist, findet der Begriff ausschließlich im Zusammenhang mit Cumarinderivaten Verwendung. Das Blutungsrisiko beim Eingriff unter OAK, die Sicherheit und Wirksamkeit einer Heparin-Therapie sowie das Thromboembolierisiko bei Unterbrechung der OAK sollten vorher bei jedem Patienten

individuell beurteilt werden. Aus diesem Grund ist präoperativ die Rücksprache zwischen Chirurg bzw. Zahnarzt und dem Allgemeinmediziner bzw. Internisten häufig unerlässlich.

Für das Bridging wird bei laufenden INR-Werten von 2-3 Warfarin am 6. und Acenocumarol am 4. prä-OP-Tag zum letzten Mal eingenommen und dann abgesetzt. Ab dem 4. (Warfarin) bzw. 2. (Acenocumarol) Tag vor der OP werden niedermolekulare Heparine (NMH) dann in therapeutischer Dosierung bis einschließlich am Morgen des prä-OP-Tages appliziert. In beiden Fällen (Warfarin und Acenocumarol) wird ab dem Abend des 1. postoperativen Tages bis zum Abend des 4. Tages nach der OP die NMH-Therapie dann erneut verabreicht, während die orale Antikoagulationstherapie überlappend bereits am 2. post-OP-Tag wieder aufgenommen wird.

Vor dem Hintergrund der begrenzten Datenlage und des individuellen Patientenprofils können Bridging-Empfehlungen nur mit Vorbehalt gegeben werden. Für das praktische Vorgehen ist zunächst einerseits die Klassifizierung des Risikos für venöse bzw. arterielle Embolien bei Unterbrechung der OAK notwendig, andererseits muss das effektive Blutungsrisiko des bevorstehenden operativen bzw. diagnostischen Eingriffs erhoben werden. Die Blutungsgefahr definiert sich, neben dem geplanten Eingriff an sich, zusätzlich durch individuelle Faktoren wie Begleitmedikation, Alter und Möglichkeit der lokalen Blutstillung. Bei der Abwägung der Risiken ist zudem zu bedenken, dass die Konsequenzen arterieller Thromben gravierender sind als jene venöser Thromboembolien oder schwerer Blutungen, letztere aber häufiger vorkommen als Thromboembolien. Anhand der Kategorisierungen lässt sich allerdings für die Praxis eine Handlungsstrategie erstellen [32] [34] [35] [36].

#### Risikostratifizierung nach Thromboembolierisiko:

RISIKO	Mechanische Herzklappe	Vorhofflimmern	Venöse Thromboembolien
Hoch (> 10%/a)	- Mitralprothese - ältere Aortenklappe - rezenter (< 6 Monate) Insult/TIA	- CHA2DS2-Vasc 5-6 - rezenter (< 3 Monate) Insult/TIA - rheumatisches Vitium	- rezente (< 3 Monate) VTE) - schwere Thrombophilie (Protein C, Protein S, AT III, anti-Phospholipid-Ak, multiple)
Mittel (5-10%/a)	- bikuspidale Aortenklappe + RF*	- CHA2DS2-Vasc 3-4 - früherer Insult/TIA	- VTE vor 3-12 Monaten - milde Thrombophilie (Faktor V Leiden, Prothrombin) - Rezidiv-VTE - aktives Malignom
Niedrig (< 5%/a)	- bikuspidale Aortenklappe ohne RF*	- CHA2DS2-Vasc 0-2 (kein früherer Insult/TIA)	- einmalige VTE vor > 12 Monaten + keine anderen RF

Tabelle 6 [32]

\* Alter > 75, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, Diabetes, arterielle Hypertonie, Insult/TIA

#### Blutungsrisiko verschiedener Eingriffe:

Blutungsrisiko	Hoch	Niedrig
Operative Eingriffe	- Aortokoronarer Bypass - Herzklappenersatz - Intrakranielle oder spinale OP - Aortenaneurysma-OP - Peripherer Bypass - Große orthopädische OP (TEP) - Tumorchirurgie - Prostataresektion - Harnblasen-OP	- Katarakt-OP - Zahnextraktion - Dermatologische Chirurgie - Hernien-OP - Skrotaloperation
Interventionen	- Punktion nicht komprimierbarer Gefäße - Endoskopische Interventionen (Polypektomie, Papillotomie, PEG-Anlage...)	- Punktion komprimierbarer Gefäße - Diagnostische Endoskopie - Transösophageale Echokardiografie

Tabelle 7 [32] [33]

Bei niedrigem Thromboembolierisiko kann die Therapie mit VKA in der Regel ohne Bridging vorübergehend unterbrochen werden, ohne dass die INR zum Zeitpunkt des Eingriffs über 1,5 liegen muss. Hierzu reicht normalerweise eine Pause von 5 Tagen für Warfarin bzw. 3 Tagen für Acenocumarol bei vorherigem INR-Zielwert von 2-3 (bei höheren INR-Werten entsprechend länger). Bei komplikationslosem OP-Verlauf kann die Cumarintherapie noch am Tag des Eingriffs mit der ursprünglichen Dosierung wieder aufgenommen werden. Bei Eingriffen mit niedrigem Blutungsrisiko muss die OAK-Therapie nicht zwingend unterbrochen werden; der angestrebte INR-Zielwert zum OP-Zeitpunkt sollte dann in etwa 2 betragen. Gegebenenfalls kann präoperativ eine kurze Therapiepause von 1-3 Tagen vorgeschaltet werden.

Bei mittlerem Thromboembolierisiko wird nicht mehr generell zum Bridging geraten. Entscheidend für das Vorgehen ist das individuelle Blutungsrisiko. Bei hoher Blutungsgefahr wird zu einer Unterbrechung der OAK-Therapie geraten, wobei die INR zum Zeitpunkt des Eingriffs unter 1,5 liegen sollte. Bei niedrigem Blutungsrisiko kann hingegen ein Bridging erwogen werden.

Bei hohem Thromboembolierisiko muss auch während der Eingriffe ein ausreichender Antikoagulationsschutz sichergestellt sein. Bei niedrigem Blutungsrisiko reichen Cumarinpausen von 2-4 Tagen aus, um die INR zum Zeitpunkt des Eingriffs auf knapp über 2 zu senken. Bei Haut- und Zahneingriffen sowie auch bei Katarakt-OPs kann auf eine Unterbrechung der Cumarintherapie ganz verzichtet werden, da die Blutsstillung mechanisch und/oder medikamentös (Fibrinkleber, Kollagenschwämme, Tranexamsäure) unterstützt wird. Bei hohem Thromboembolierisiko und gleichzeitig hohem Blutungsrisiko wird ein Bridging nach wie vor empfohlen [32] [34].

### **1.16 Patientenschulung im Umgang mit oraler Antikoagulation**

Im ärztlichen Alltag können im Rahmen der INR-Einstellung unterschiedlichste Faktoren zu schweren Komplikationen führen. Fehleinschätzungen der Indikation, unzureichende Aufklärung, missverständliche Dokumentation, schlechte Kommunikation und mangelnde Adhärenz von Seiten der Patienten, insbesondere aber die inadäquate Einbindung in die Therapie sowie die mangelhafte Schulung stellen die häufigsten Ursachen für eine unbefriedigende Gerinnungskontrolle dar. Ein Großteil der Patienten verfügt nur über ein unzureichendes Wissen über die orale Antikoagulationstherapie, zumal aktuell entsprechend programmierte Schulungsprogramme fehlen, welche neben der Aufklärung zu Therapiebeginn auch im zeitlichen Verlauf eine therapiebegleitende Rolle einnehmen könnten. Für Patienten im Selbstmanagement, z.B. nach dem sogenannten "Saarland-Modell", konnte nachgewiesen werden, dass eine verpflichtende intensive Schulung das Risiko für schwerwiegende Blutungskomplikationen deutlich reduziert. Im Bereich der Allgemeinmedizin fehlt bislang ein geeignetes Schulungsangebot. Demnach schult und begleitet jeder Allgemeinmediziner seine VKA-Patienten im Rahmen seiner Möglichkeiten und nach dem eigenen Engagement. Häufig eingesetzt werden dabei Informationsbroschüren, wobei Qualität, Inhalt und Ausführlichkeit im Einzelnen stark variieren [37] [38] [39] [40] [41] [42] [43] [44].



## 2. Direkte orale Antikoagulantien (DOAK)

### 2.1 Allgemeines

Im Jahr 2013 ist Dabigatran (Pradaxa®) als erstes Direktes orales Antikoagulans auf dem italienischen Markt erschienen. Vorher standen als gerinnungshemmende Medikamente zur oralen Einnahme lediglich Vitamin K-Antagonisten zur Verfügung. Während VKA ihre Wirkung über Synthesehemmung von Gerinnungsfaktoren in der Leber entfalten, stellen DOAK ein völlig neues Wirkungsprinzip dar, indem sie direkt in die Gerinnungskaskade eingreifen bzw. auf direktem Weg einzelne Gerinnungsfaktoren hemmen. Aufgrund ihres spezifischen Wirkungsmechanismus und der mittlerweile routinemäßigen Anwendung sollte am besten der Name „Direkte orale Antikoagulantien (DOAK)“ verwendet werden.

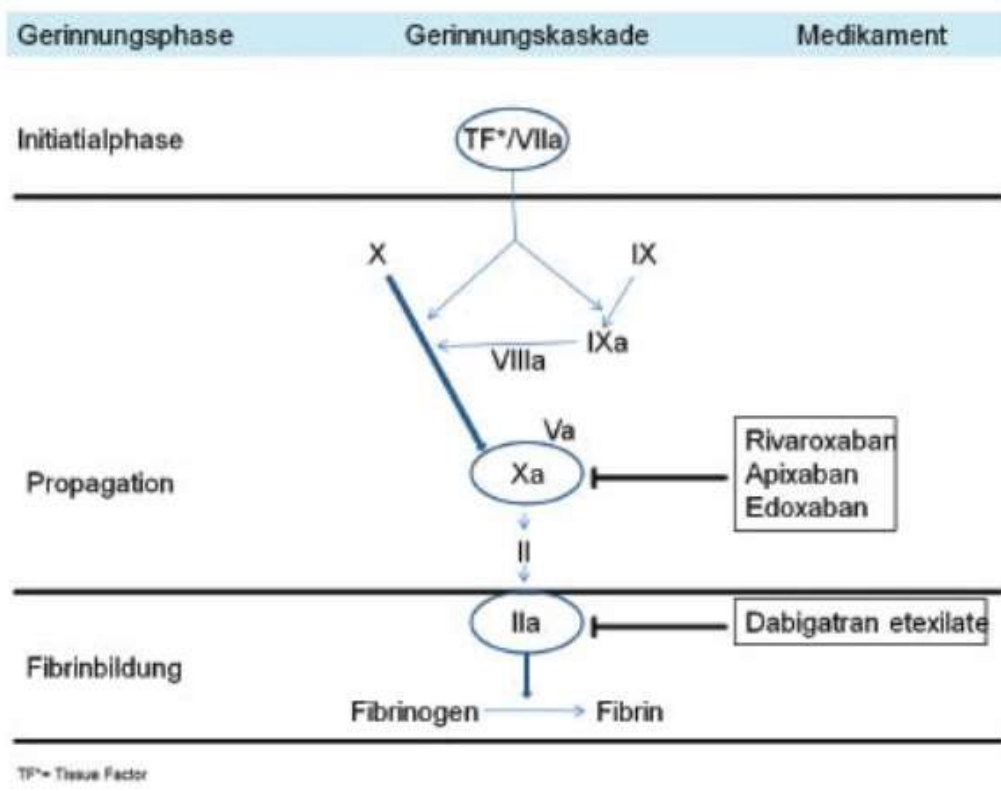
Indikationen für die Verwendung von DOAK stellen generell Schlaganfall-Prophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc-Score  $\geq 1$ , venöse Thromboembolie-Therapie und -Sekundärprävention sowie zum Teil auch venöse Thromboembolie-Prophylaxe nach elektiven Hüft- oder Knieersatz-OPs (gilt nur für Dabigatran, Apixaban und Rivaroxaban) dar. Unter nicht-valvulärem Vorhofflimmern wird dabei Vorhofflimmern verstanden, welches nicht mit einer mittel- oder schwergradigen Mitralstenose oder mechanischen Herzklappen in Verbindung steht.

Zum jetzigen Zeitpunkt (2019) sind vier verschiedene DOAK auf dem italienischen Markt erhältlich: Mit Dabigatran (Pradaxa®) steht ein direkter Hemmer des Thrombins (Faktor IIa) zur Verfügung, während Rivaroxaban (Xarelto®), Apixaban (Eliquis®) und Edoxaban (Lixiana®) zur Klasse der direkten Hemmer des Stuart-Prower-Faktors (Faktor Xa) zählen [45] [46].

Zur Antikoagulation bei Vorhofflimmern sowie auch zur Thromboembolie-Therapie und Sekundärprophylaxe können alle vier genannten Vertreter eingesetzt werden [53].

Für Italien gilt: Damit DOAK durch den Allgemeinmediziner verschrieben werden können, bedarf es initial der Erstellung sowohl eines regionalen als auch eines nationalen Therapieplans (AIFA). Diese obliegt aktuell ausschließlich dem Facharzt für Innere Medizin, Kardiologie, Neurologie, Geriatrie oder Hämatologie, weshalb der Patient vor eventuellem Therapiestart/-umstellung entsprechend zuzuweisen ist [73]. Für die Indikation "venöse Thromboembolie-Prophylaxe nach elektiven Hüft- oder Knieersatz-OPs" können die Therapiepläne auch durch den Facharzt für Orthopädie ausgestellt werden (betrifft nur Dabigatran, Apixaban und Rivaroxaban).

Neue orale Antikoagulantien und ihre Targets in der Gerinnungskaskade [47]:



## 2.2 DOAK – die einzelnen Wirksubstanzen

### Dabigatran (Pradaxa®)

#### Wirkmechanismus:

Dabigatran führt zu einer reversiblen, kompetitiven Hemmung des Thrombins und verhindert somit die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin. Außerdem wird die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation verhindert.

#### Pharmakokinetik:

Dabigatran wird in Form seiner Prodrug Dabigatranetexilat eingenommen, welches nach Resorption im Gastrointestinaltrakt in der Leber und im Blutplasma durch Hydrolyse in seine aktive Form umgewandelt wird. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe beträgt etwa 6%. Die maximale Plasmakonzentration wird 2 Stunden nach Einnahme erreicht. Die HWZ beträgt 15 Stunden, die Elimination erfolgt größtenteils renal (80%). Es besteht eine 35%ige Eiweißbindung.

#### Indikation:

- Nicht-valvuläres Vorhofflimmern mit einem CHA2DS2-Vasc-Score  $\geq 1$
- Venöse Thromboembolie-Therapie und -Sekundärprophylaxe
- Venöse Thromboembolie-Prophylaxe nach elektiven Hüft- und Knieersatz-OPs

#### Dosierung:

- Nicht-valvuläres Vorhofflimmern mit einem CHA2DS2-Vasc-Score  $\geq 1$ :
  - ~ 2x 150 mg tgl.
  - ~ Dosisreduktion auf 2x 110 mg tgl., wenn eines oder beide der folgenden 2 Kriterien zutreffen:
    - 1. Alter  $\geq 80$  Jahre
    - 2. GFR  $< 50$  ml/min
  - ~ kontraindiziert bei GFR  $< 30$  ml/min
- Venöse Thromboembolie-Therapie und -Sekundärprophylaxe:
  - ~ 2x 150 mg tgl., allerdings erst nach Vorbehandlung von mindestens 5 Tage mit NMH/UFH/Fondaparinux
  - ~ Dosisreduktion auf 2x 110 mg tgl., wenn eines oder beide der folgenden 2 Kriterien zutreffen:
    - 1. Alter  $\geq 80$  Jahre
    - 2. GFR  $< 50$  ml/min
  - ~ kontraindiziert bei GFR  $< 30$  ml/min
- Venöse Thromboembolie-Prophylaxe nach elektiven Hüft- und Knieersatz-OPs:
  - ~ 1 x 220 mg tgl. (1. Tag: 1- 4 Stunden postoperativ 1x 110 mg, 2. Tag: 2x 110 mg gleichzeitig)
  - ~ Dosisreduktion auf 1x 150 mg (1. Tag: 1 – 4 Stunden postoperativ 1x 75 mg, 2. Tag: 2x 75 mg gleichzeitig, wenn eines oder mehrere der folgenden 3 Kriterien zutreffen
    - 1. Alter  $\geq 75$  Jahre
    - 2. GFR  $< 50$  ml/min
    - 3. Gleichzeitige Therapie mit Verapamil, Amiodaron oder Chinidin
  - ~ kontraindiziert bei GFR  $< 30$  ml/min [79] [86]

#### Einnahme:

Pradaxa® kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Kapseln dürfen nicht zerbrochen oder gekaut werden [8].

### Rivaroxaban (Xarelto®)

#### Wirkmechanismus:

Rivaroxaban hemmt sowohl den freien Faktor Xa als auch den an Prothrombinase-Komplex-gebundenen Faktor Xa. Dadurch wird die Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin verhindert.

### Pharmakokinetik:

Rivaroxaban wird nach oraler Gabe im Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die orale Bioverfügbarkeit liegt in etwa bei 90%. Die maximale Plasmakonzentration wird 3 Stunden nach der Einnahme erreicht, die HWZ liegt bei 8 Stunden. Die Eiweißbindung beträgt 95%. Die Metabolisierung erfolgt in der Leber über das Cytochrom P450-System, und zwar über die Untertypen CYP3A4 und CYP2J2. Weiters erfolgt eine Metabolisierung auch durch CYP-unabhängige Mechanismen (P-Glycoprotein). Die Elimination erfolgt zu 1/3 renal und zu 2/3 hepatisch.

### Indikation:

- Nicht-valvuläres Vorhofflimmern mit einem CHA2DS2-Vasc-Score  $\geq 1$
- Venöse Thromboembolie-Therapie und -Sekundärprophylaxe
- Venöse Thromboembolie-Prophylaxe nach elektiven Hüft- und Knieersatz-OPs

### Dosierung:

- Nicht-valvuläres Vorhofflimmern mit einem CHA2DS2-Vasc-Score  $\geq 1$ :
  - ~ 1x 20 mg tgl.
  - ~ Dosisreduktion auf 1x 15 mg tgl. bei GFR  $< 50$  ml/min
  - ~ kontraindiziert bei GFR  $< 15$  ml/min
- Venöse Thromboembolie-Therapie und -Sekundärprophylaxe:
  - ~ 2x 15 mg tgl. für 3 Wochen, dann Dauertherapie mit 1x 20 mg tgl. (keine Vorbehandlung mit NMH/UFH/Fondaparinux erforderlich!)
  - ~ Dosisreduktion auf 1x 15 mg tgl. bei GFR  $< 50$  ml/min
  - ~ kontraindiziert bei GFR  $< 15$  ml/min
- Venöse Thromboembolie-Prophylaxe nach elektiven Hüft- und Knieersatz-OPs:
  - ~ 1x 10 mg tgl. (1. Gabe 6-10 Stunden postoperativ) -> in dieser Indikation keine Dosisreduktion bis GFR 15 ml/min notwendig!
  - ~ kontraindiziert bei GFR  $< 15$  ml/min [80]

### Einnahme:

Xarelto® 10 mg kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Xarelto® 15 mg und 20 mg sollten zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Für Patienten, die nicht in der Lage sind, ganze Tabletten zu schlucken, kann die Tablette unmittelbar vor der Einnahme zerkleinert und mit dickflüssiger Kost eingenommen werden. Zerkleinerte Xarelto-Tabletten können auch über eine Magensonde verabreicht werden [8].

## **Apixaban (Eliquis®)**

### Wirkmechanismus:

Apixaban ist ein selektiver und reversibler Inhibitor des Faktors Xa. Da durch diese Inhibition aus Prothrombin kein Thrombin mehr gebildet werden kann, können auch die weiteren Schritte der Gerinnungskaskade, wie letztlich die Bildung von Fibrin, nicht mehr ablaufen.

### Pharmakokinetik:

Nach Resorption im Gastrointestinaltrakt erfolgt die Metabolisierung in der Leber. Die Bioverfügbarkeit beträgt dabei etwa 50%. Die Plasmahalbwertszeit liegt im Durchschnitt bei 12 Stunden. Die Eiweißbindung ist mit 87% hoch. Die Metabolisierung erfolgt in der Leber über das Cytochrom P450-System sowie auch über einen CYP-unabhängigen Mechanismus (P-Glycoprotein). Eliminiert wird der Wirkstoff schließlich zu 75% biliär und zu 25% renal.

### Indikation:

- Nicht-valvuläres Vorhofflimmern mit einem CHA2DS2-Vasc-Score  $\geq 1$
- Venöse Thromboembolie-Therapie und -Sekundärprophylaxe
- Venöse Thromboembolie-Prophylaxe nach elektiven Hüft- und Knieersatz-OPs

### Dosierung:

- Nicht-valvuläres Vorhofflimmern mit einem CHA2DS2-Vasc-Score  $\geq 1$ :
  - ~ 2x 5 mg tgl.
  - ~ Dosisreduktion auf 2x 2,5 mg tgl., wenn 2 der 3 folgenden Kriterien zutreffen
    - 1. Alter  $\geq 80$  Jahre
    - 2. Körpergewicht  $< 60$  kg
    - 3. Serum-Kreatinin  $\geq 1,5$  mg/dl
  - ~ kontraindiziert bei GFR  $< 15$  ml/min
  
- Venöse Thromboembolie-Therapie und -Sekundärprophylaxe:
  - ~ 2x 10 mg tgl. für 7 Tage, dann Dauertherapie mit 2x 5 mg tgl. (keine Vorbehandlung mit NMH/UFH/Fondaparinux erforderlich!) -> in dieser Indikation keine Dosisreduktion bis GFR 15 ml/min notwendig!
  - ~ kontraindiziert bei GFR  $< 15$  ml/min
  
- Venöse Thromboembolie-Prophylaxe nach elektiven Hüft- und Knieersatz-OPs:
  - ~ 2x 2,5 mg tgl. (1. Gabe 12-24 Stunden postoperativ) -> in dieser Indikation keine Dosisreduktion bis GFR 15 ml/min notwendig!
  - ~ kontraindiziert bei GFR  $< 15$  ml/min [81]

### Einnahme:

Eliquis® kann entweder zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden. Wenn ein Patient nicht in der Lage ist, die ganze Tablette zu schlucken, kann diese unmittelbar vor der Einnahme zerkleinert und aufgeschlämmt werden. Dazu eignet sich entweder Wasser oder eine 5%ige-Dextrose-Wasser-Lösung. Aufgeschlammte Tabletten können auch über eine Magensonde verabreicht werden [8].

## **Edoxaban (Lixiana®)**

### Wirkmechanismus:

Die antithrombotische Wirkung von Edoxaban beruht auf seiner inhibitorischen Wirkung auf den Faktor Xa. Durch diesen Inhibitionsmechanismus sinkt der Thrombingehalt und das Gerinnungspotential des Blutes wird herabgesetzt.

### Pharmakokinetik:

Die orale Bioverfügbarkeit liegt in etwa bei 62%. Die maximale Plasmakonzentration wird 2 Stunden nach der Einnahme erreicht, die HWZ liegt durchschnittlich bei 12 Stunden. Die Eiweißbindung beträgt 55%. Die Metabolisierung erfolgt in der Leber über das Cytochrom P450-System, und zwar über den Untertypen CYP3A4. Außerdem kommt es zum Teil auch zu einer CYP-unabhängigen Metabolisierung. Die Elimination erfolgt zu 50% renal.

### Indikation:

- Nicht-valvuläres Vorhofflimmern mit einem CHA2DS2-Vasc-Score  $\geq 1$
- Venöse Thromboembolie-Therapie und -Sekundärprophylaxe

### Dosierung:

- Nicht-valvuläres Vorhofflimmern mit einem CHA2DS2-Vasc-Score  $\geq 1$ :
  - ~ 1x 60 mg tgl.
  - ~ Dosisreduktion auf 1x 30 mg tgl., wenn eines oder mehrere der folgenden 3 Kriterien zutreffen:
    - 1. GFR  $< 50$  ml/min
    - 2. Körpergewicht  $< 60$  kg
    - 3. Ko-Medikation mit Cyclosporin, Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol, Chinidin oder Verapamil
  - ~ kontraindiziert bei GFR  $< 15$  ml/min

- Venöse Thromboembolie-Therapie und -Sekundärprophylaxe:
  - ~ 1x 60 mg tgl., allerdings erst nach Vorbehandlung von mindestens 5 Tage mit NMH/UFH/Fondaparinux
  - ~ Dosisreduktion auf 1x 30 mg tgl., wenn eines oder mehrere der folgenden 3 Kriterien zutreffen:
    - 1. GFR < 50 ml/min
    - 2. Körpergewicht < 60 kg
    - 3. Ko-Medikation mit Cyclosporin, Amiodaron, Erythromycin, Ketoconazol, Chinidin oder Verapamil
  - ~ kontraindiziert bei GFR < 15 ml/min [82]

#### Einnahme:

Lixiana® kann entweder zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden [8].

### **2.3 Wirksamkeit und Sicherheit**

In den bisher veröffentlichten großen RCTs bezüglich Vorhofflimmern (RE-LY → Dabigatran, ROCKET AF → Rivaroxaban, ARISTOTLE → Apixaban, ENGAGE AF-TIMI 48 → Edoxaban) erwiesen sich die DOAK in der Wirksamkeit bezüglich systemischer Embolie bzw. embolischem Schlaganfall im Vergleich mit den VKA als mindestens gleichwertig bis gar überlegen. Entsprechend einer großen Metaanalyse (71.683 Patienten) scheint der Einsatz von DOAK im Vergleich mit VKA das günstigere Nutzen-Risiko-Profil zu haben - 19%ige Reduktion von zerebrovaskulären Ereignissen (absolute RR = 0,8%). Dieses erklärt sich vor allem durch die Verhinderung von hämorrhagischen Schlaganfällen ( $p < 0,0001$ ) [78]. Aus diesem Grund werden für die Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern in den ESC Guidelines die DOAK gegenüber VKA bevorzugt empfohlen (IA-Empfehlung) [48].

### **2.4 Wann können DOAK eingesetzt werden?**

- Als 1. Wahl bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern
- Bei akuter venöser Thromboembolie und Sekundärprävention (Rivaroxaban und Apixaban können in der Akutphase sofort gestartet werden, Dabigatran und Edoxaban können erst nach 5-tägiger Vortherapie mit NMH/UFH/Fondaparinux begonnen werden)
- Rezidivthrombose unter VKA
- Als VTE-Prophylaxe nach elektivem Knie- oder Hüftgelenkersatz (gilt nur für Dabigatran, Apixaban und Rivaroxaban)
- Im off-label-use als "Reiseprophylaxe" (Kosten werden nicht von der Krankenkasse übernommen) [65]

### **2.5 Wann sollen DOAK nicht verschrieben werden?**

- Eine jahrelang gut eingestellte OAK-Therapie mit VKA (TTR  $\geq 70\%$ ) sollte nicht auf DOAK umgestellt werden. Der Benefit eines Wechsels von VKA auf DOAK ist nachvollziehbarerweise bei schlecht eingestellten Patienten (TTR < 70%) am größten.
- Bei schlechter Therapieadhärenz - im Sinne von Patienten, bei denen die regelmäßige, korrekte Einnahme der DOAK nicht gewährleistet ist - ist von einer Therapieumstellung abzuraten, zumal die Möglichkeit der INR-Messungen entfällt und bereits bei Auslassen einer einzelnen Dosis das Thromboembolierisiko rasch ansteigt.
- Für die mittel- und schwergradige Mitralklappenstenose sowie bei mechanischen Klappenprothesen sind DOAK nicht zugelassen (vermehrte embolische Ereignisse sowie Blutungen). Z.n. TAVI und bioprothetische Klappen (außer während der ersten 3 Monate postoperativ) stellen hingegen keine Kontraindikation dar.
- Zur Therapie sowie Prophylaxe von venösen Thrombosen bei Antiphospholipid-Syndrom [65] [67] [87]

## 2.6 Kontraindikationen und Schwangerschaft

Wie auch bei den VKA gelten Zustände mit erhöhter Blutungsbereitschaft wie schwergradige Thrombozytopenie, ausgeprägte Leber- und Niereninsuffizienz (bei GFR < 15 ml/min sind sämtliche DOAK derzeit absolut gegenangezeigt!) sowie eine hämorrhagische Diathese zu den absoluten Kontraindikationen für die Gabe von DOAK. Auch bei rezidivierenden Stürzen sowie bei bestehendem Verdacht auf eine Läsion des Gefäßsystems (größere OP, Organbiopsie, schwerwiegendes Trauma, GI-Blutungen...) sollen DOAK nicht verabreicht werden. Wie bereits erwähnt, sind die DOAK für die mittel- und schwergradige Mitralstenose sowie bei mechanischen Klappenprothesen nicht zugelassen. Unmittelbar nach einem akuten ischämischen Schlaganfall (Zeitraum abhängig von der Infarktgröße) dürfen DOAK nicht gegeben werden.

Es existiert eine Reihe von Medikamenten, deren gleichzeitige Gabe mit DOAK, aufgrund von Wechselwirkungen, kontraindiziert ist (siehe 2.14).

Bei Frauen im gebärfähigen Alter dürfen DOAK nur unter einer sicher wirksamen Kontrazeption angewandt werden, zumal eine Schwangerschaft eine absolute Kontraindikation für die Gabe darstellt. Auch während der Stillperiode sowie im Kindes- und Jugendalter dürfen DOAK keine Anwendung finden [70].

## 2.7 Vor- und Nachteile der Anwendung von DOAK

### Vorteile:

- Kein Therapiemonitoring notwendig; feste Dosis → die regelmäßigen, teilweise aufwändigen INR-Kontrollen entfallen!
- Rascher Wirkbeginn (etwa 3 Stunden) und rasches Ende der Wirksamkeit sowie "rasche Effektivität" → günstig bei geplanter kurzer Therapiedauer (z.B. i.R. einer tBVT bei transientem Risikofaktor)
- Kein perioperatives Bridging notwendig
- Keine Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln
- Weniger Arzneimittelinteraktionen als bei VKA
- Weniger intrazerebrale Blutungen [55] [56] [57] [58] [59] [60] [61] [62] [63] [64]

### Nachteile:

- Nur eingeschränkter Einsatz bei Niereninsuffizienz
- Im Gegensatz zu VKA keine Zulassung zum Einsatz bei mechanischen Herzklappen sowie bei mittel- und schwergradiger Mitralstenose
- Hohe Kosten → DOAK-Therapie im Vergleich 14-16x teurer als VKA-Therapie
- Kein Routine-Therapiemonitoring
- Spezifisches Antidot im schwerwiegenden Blutungsfall zum jetzigen Zeitpunkt nur für Dabigatran (Praxbind® - Idarucizumab) verfügbar. Das Antidot für alle anti Xa-Antagonisten (Andexanet alpha) ist derzeit „FDA-approved“ und wird in nächster Zeit in Europa verfügbar sein
- Schon wenige Stunden nach einer vergessenen Einnahme steigt das Thromboembolierisiko stark an ("Compliance-Problem") [55] [56] [57] [58] [59] [60] [61] [62] [63] [64]

## 2.8 DOAK und Niereninsuffizienz

Bis zu einer GFR von 30 ml/min scheinen DOAK bei angepasster Dosis effektiv und sicher zu sein. Obwohl der Einsatz von Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban theoretisch bis zu einer GFR von 15 ml/min, bei entsprechender Dosisanpassung, möglich wäre, wird gemäß ESC Guidelines vorerst ab einer GFR < 30 ml/min vom Gebrauch aller DOAK abgeraten (IIIA), da entsprechende Daten noch fehlen. Die meisten Dosierungsempfehlungen beruhen nämlich auf pharmakokinetischen Berechnungen und nicht auf klinischen Studien. Über die Verwendung von DOAK bei schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) gibt es kaum Erfahrung [71].

Prinzipiell wird bei morbiden Patienten mit eingeschränkter Niereninsuffizienz dazu geraten, die Gabe von Dabigatran, aufgrund der hohen renalen Clearance (> 80%), eher zu vermeiden. Die Faktor Xa-Inhibitoren (Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban) hingegen bieten bei circa 30% renaler Ausscheidung einen größeren Sicherheits-Korridor, wenn bei diesen Patienten, wegen Akutereignissen, wie interkurrenten Infekten, Ko-Medikation (NSAR) oder Dehydratation, eine weitere Verschlechterung der Nierenfunktion eintritt [65] [66] [67] [68] [69].

## **2.9 DOAK und Tumorpatienten**

Die bisher in Studien erhobenen Daten über die Anwendung von DOAK an Tumorpatienten mit venöser Thromboembolie erlauben, aufgrund kleiner Fallzahlen, keine zuverlässigen Schlüsse. Somit sind zum jetzigen Zeitpunkt niedermolekulare Heparine (NMH) bei venöser Thromboembolie in der Akutphase (über 3-6 Monate) und aktiver Tumorerkrankung die Therapie der Wahl. Gegebenenfalls kann nach 6-monatiger Antikoagulation mit NMH die Umstellung auf ein DOAK (vorzugsweise Edoxaban) erwogen werden [53] [72].

## **2.10 Fakten zu den Blutungskomplikationen unter DOAK**

In Studien zu Vorhofflimmern konnte nachgewiesen werden, dass das Risiko für schwerwiegende Blutungsereignisse – hpts. intrazerebraler sowie gastrointestinaler Natur - unter OAK durch die Anwendung von DOAK im Vergleich zu VKA insgesamt reduziert werden konnte (1,4-3,4%/Jahr vs. 3,4%/Jahr). Bei vergleichbarem ischämisch-embolischem Schlaganfallrisiko wiesen Dabigatran und Rivaroxaban signifikant weniger intrakranielle Blutungen auf als VKA. Unter Rivaroxaban waren gastrointestinale Blutungen im Vergleich mit VKA signifikant höher, während Dabigatran in dieser Kategorie, in Bezug auf ältere Patienten mit höheren CHA2DS2 Vasc-Scores, ähnlich den VKA abschnitt. Daraus ergibt sich die Empfehlung, bei Patienten mit erhöhtem GI-Blutungsrisiko auf Apixaban und Edoxaban in niedriger Dosierung auszuweichen.

Die Studienergebnisse lassen darauf schließen, dass schwergradige Hämorrhagien insbesondere mit Niereninsuffizienz korrelieren. So liegt bei etwa 50% der Patienten mit einem Major bleeding-Ereignis unter Dabigatran eine mäßig- oder schwergradige Nierenfunktionsstörung vor, weshalb Dabigatran unter einer GFR von 30 ml/min nicht mehr verabreicht werden darf. Eine mäßiggradige Niereninsuffizienz (GFR 30-49 ml/min) lässt auch die Rate schwerwiegender Blutungsereignisse unter Rivaroxaban deutlich ansteigen – ähnlich den VKA.

Die gleichzeitige Anwendung von DOAK und NSAR/Thrombozytenaggregationshemmern erhöht das Risiko schwerer Hämorrhagien in vergleichbarer Weise wie bei VKA und NSAR/Thrombozytenaggregationshemmern [64] [65] [66] [67] [68] [69].

## **2.11 Maßnahmen bei Blutungen unter DOAK**

Dank der nur kurzen HWZ der DOAK nimmt die antikoagulative Wirkung ähnlich rasch ab wie unter niedermolekularen Heparinen. Somit ist davon auszugehen, dass 16-24 Stunden nach der letzten Einnahme eines DOAK kaum mehr eine Beeinflussung der Hämostase vorhanden ist. Praktisch gesehen ist dieser Zeitraum sogar kürzer als eine INR-Normalisierung nach oraler Gabe von Konaktion (dauert ≥ 24 Stunden), wenn vorher eine adäquate therapeutische Antikoagulation mit VKA erzielt worden ist.

Dieser nur sehr kurzen HWZ der Direkten oralen Antikoagulantien kommt im Rahmen von akuten Blutungsgeschehnissen unter DOAK eine immens wichtige Bedeutung zu. Des Weiteren steht mit Idarucizumab (Praxbind®) bereits ein spezifisches Antidot für Dabigatran zur Verfügung, welches in spezialisierten Zentren vorrätig gehalten wird und dessen Einsatz auf nicht kontrollierbare oder lebensbedrohliche Blutungen beschränkt ist.

Wichtigstes Prinzip im akuten Blutungsfall unter DOAK ist eine korrekte Risikoeinstufung.

Im Fall einer leichten Blutung unter DOAK reichen gewöhnlich eine Behandlungspause sowie die Beseitigung begünstigender Blutungsfaktoren bzw. die Evaluation von Blutungsrisiken aus (z.B. NSAR absetzen oder optimierte RR-Einstellung).

Bei mittelschweren bis schweren Blutungen sind, wenn möglich, zudem die bekannten Basismaßnahmen anzuwenden - mechanische Kompression, chirurgischer/interventioneller

Eingriff, Flüssigkeitsersatz, hämodynamische Unterstützung, Transfusion von Blutkomponenten. Nur falls all diese Maßnahme nicht zum Sistieren der Blutung führen oder, aufgrund der Lage der Blutung, zum Teil nicht möglich sein sollten, muss auf weitere spezifische Maßnahmen zurückgegriffen werden. Darunter fällt u.a. die Hämodialyse bei Major bleeding unter Dabigatran (ist dialysierbar!), speziell wenn die Blutung mit akuter Niereninsuffizienz einhergeht. Außerdem können bei lokal nicht zu stoppender Blutung Prokoagulantien wie Konzentrate der Faktoren II, VII, IX und X (Prothromplex®), Konzentrate aktivierter Faktoren (Feiba®) oder aktivierter Faktor VII (Novoseven®) verabreicht werden. In ausgewählten, schwerwiegenden Fällen, wie etwa einer bevorstehenden Notoperation oder einer akut lebensbedrohlichen Blutung, sollte mit dem Einsatz der oben genannten spezifischen Antidote nicht gezögert werden [64].

## **2.12 Vermutete Überdosierung ohne Blutung**

Bei vermuteter Überdosierung ohne aktuelle Blutungszeichen kann bei kurz zurückliegender Einnahme sämtlicher DOAK Aktivkohle verabreicht werden. In den allermeisten Fällen ist bei fehlender Blutung, angesichts der kurzen HWZ der DOAK, ein abwartendes Verhalten angezeigt [83].

## **2.13 Perioperatives Management unter DOAK**

Aufgrund der rasch einsetzenden Wirkung und der nur kurzen HWZ kann bei der DOAK-Therapie im Rahmen chirurgischer Eingriffe gänzlich auf eine parenterale Überbrückungstherapie verzichtet werden. Somit ist der Begriff "Bridging", wie wir ihn von den VKA kennen, im Zusammenhang mit den DOAK nicht existent.

Je nach Blutungsrisiko eines chirurgischen Eingriffs muss die OAK-Behandlung mit DOAK entweder gar nicht (wenn die Blutstillung mechanisch und/oder medikamentös unterstützt werden kann) oder, je nach Präparat und Nierenfunktion des Patienten, 1-4 Tage vor dem operativen Eingriff unterbrochen werden (siehe Tabellen 8 und 9). Von dieser Regel ausgenommen sind Patienten, die entweder ein extrem hohes Embolie- oder Blutungsrisiko haben oder perioperativ keine Nahrung zu sich nehmen können. In diesen seltenen Fällen erfolgt 5 Tage vor dem geplanten operativen Eingriff ein sogenanntes "Switching" von DOAK auf niedermolekulare Heparine in therapeutischer Dosierung.

Interventionen, bei denen die Unterbrechung der Antikoagulation nicht zwingend ist, sollten zum Zeitpunkt des Trogspiegels ( $\geq 12$  Stunden bei DOAK mit 2x tgl. Einnahme,  $\geq 24$  Stunden bei DOAK mit 1x tgl. Einnahme) geplant/durchgeführt werden.



<b>Interventionen, bei denen die Unterbrechung der Antikoagulation nicht zwingend ist:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zahnärztliche Eingriffe: Extraktion von 1-3 Zähnen, parodontale Eingriffe, Abszessinzision</li> <li>- Ophthalmologie: Katarakt- oder Glaukom-OP</li> <li>- Endoskopie ohne Chirurgie</li> <li>- Oberflächliche Chirurgie: Abszessinzision, kleine dermatologische Exzisionen</li> </ul>
<b>Interventionen mit niedrigem Blutungsrisiko:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Endoskopie mit Biopsie</li> <li>- Prostata- oder Blasenbiopsie</li> <li>- Radiofrequenzablation bei SVT</li> <li>- Angiografie</li> <li>- Schrittmacher- oder ICD-Implantation</li> </ul>
<b>Interventionen mit hohem Blutungsrisiko:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Komplexe linksseitige Ablation (VT, VHFI.)</li> <li>- Diagnostische Lumbalpunktion</li> <li>- Spinale oder epidurale Anästhesie</li> <li>- Abdominelle oder thorakale Chirurgie</li> <li>- Leberbiopsie</li> <li>- Nierenbiopsie</li> <li>- TUR-P</li> <li>- Größere orthopädische Eingriffe</li> </ul>

Tabelle 8 [64]

Abbruch der Therapie mit DOAK vor chirurgischen Eingriffen:

	<b>Dabigatran</b>	<b>Dabigatran</b>	<b>Rivaroxaban Apixaban Edoxaban</b>	<b>Rivaroxaban Apixaban Edoxaban</b>
<b>Blutungsrisiko</b>	<u>Niedrig</u>	<u>Hoch</u>	<u>Niedrig</u>	<u>Hoch</u>
<b>GFR</b>				
<u>≥ 80 ml/min</u>	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
<u>50-80 ml/min</u>	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h
<u>30-50 ml/min</u>	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h
<u>15-30 ml/min</u>	Nicht indiziert	Nicht indiziert	≥ 36 h	≥ 48 h

Tabelle 9 [64]

In der Regel kann die DOAK-Therapie bei geringem Blutungsrisiko am Tag 1 nach Eingriff wieder aufgenommen werden, bei erhöhtem Hämorrhagierisiko ab Tag 2-3 [64].

## 2.14 Interaktionen mit anderen Medikamenten

Im Vergleich zu den VKA konnten für DOAK insgesamt wesentlich weniger Arzneimittelinteraktionen ausgemacht werden.

Allerdings gibt es doch einige relativ häufig verwendete Substanzen, deren Dosis reduziert werden sollte, wenn sie zusammen mit DOAK eingenommen werden, oder auch solche, die zu potentiellen Wechselwirkungen mit DOAK neigen. Dazu zählen:

Dabigatran: Amiodaron, Verapamil (Dosisreduktion notwendig), Clarithromycin, Erythromycin, Chinidin.

Rivaroxaban: Amiodaron, Fluconazol, Clarithromycin, Erythromycin, Chinidin.

Apixaban: Amiodaron, Diltiazem, Naproxen.

Edoxaban: Amiodaron (evtl. Dosisreduktion notwendig), Verapamil, Chinidin, Clarithromycin (Dosisreduktion notwendig), Erythromycin (Dosisreduktion notwendig), Azol-Antimykotika (Dosisreduktion notwendig), Dronedaron (Dosisreduktion notwendig).

Zu den Medikamenten, deren gemeinsame Einnahme mit DOAK kontraindiziert ist, zählen u.a. HIV-Protease-Inhibitoren, Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital [74] [75] [76].

## 2.15 DOAK und Komedikation mit Antiaggregantien

Prinzipiell ist die Kombination von DOAK mit Antiaggregantien möglich. Die Erhöhung des Blutungsrisikos ist dabei vergleichbar mit dem von VKA, wenn diese mit Plättchenhemmern kombiniert werden.

Relevant wird diese Thematik vor allem in Hinblick auf eine bestehende Indikation zur OAK bei Vorhofflimmern und Z.n. Koronar-Stenting – sei es elektiv und sei es i.R. eines akuten Koronarsyndroms. Grob empfehlen die ESC-Guidelines bei VHFI. + elektiver PCI/Stenting eine 1-monatige Triple-Therapie (DOAK + ASS + Clopidogrel), gefolgt von einer 11-monatigen Double-Therapie (DOAK + ASS/Clopidogrel), um in der Folge alleinig mit DOAK als Dauertherapie fortzufahren. Bei VHFI. + ACS hingegen wird eine 3-6-monatige Triple-Therapie (DOAK + ASS + Clopidogrel) empfohlen, gefolgt von einer 6-9-monatigen Double-Therapie (DOAK + ASS/Clopidogrel) und im Anschluss einer Mono-Dauertherapie mit DOAK. Allerdings können aufgrund der Komplexität der Thematik, der individuellen Patienteneigenschaften (Blutungsrisiko etc.) und der Vielzahl möglicher Szenarien keine allgemeingültigen Empfehlungen ausgesprochen werden. Die Rücksprache mit dem behandelnden Kardiologen ist in diesen Fällen zwingend notwendig.

Eine Kombination von DOAK mit der neuen Generation von ADP-Rezeptorantagonisten Prasugrel und Ticagrelor sollte gegenwärtig, aufgrund der unzureichenden Datenlage, nicht erfolgen [74] [75] [76].

## 2.16 Auswahl des "individuell passenden" DOAK

Prinzipiell gilt, dass keines der einzelnen DOAK-Präparate speziell zu empfehlen ist, zumal es keine Studien zum Vergleich der verschiedenen DOAK untereinander gibt. Die Auswahl des DOAK sollte jeweils - unter Berücksichtigung folgender Faktoren – auf den betroffenen Patienten "zugeschnitten" werden: Alter, Gewicht, Nierenfunktion, Begleiterkrankungen (insbesondere Blutungsanamnese/-risiko sowie Dysphagie/PEG-Sonde), Ko-Medikation, Häufigkeit notwendiger Therapieunterbrüche.

Eine gewisse Orientierungshilfe geben z.B. die deutsche CARBOS-Studie [69] sowie die amerikanische retrospektive Datenbankanalyse von Yao et al. [68]. In einer sog. "Propensity Score Matched"-Analyse wurden Patienten unter Rivaroxaban, Apixaban und Dabigatran mit Patienten von potentiell ähnlichem Risiko im Praxisalltag unter VKA gegenübergestellt.

Einige Prinzipien, welche die Auswahl des passenden DOAK unterstützen sollen:

- Bei morbidem Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion gilt es, Dabigatran, aufgrund der hohen renalen Clearance, eher zu vermeiden.
- Ebenso wird dazu geraten, bei Patienten mit leicht- bis mäßiggradiger Niereninsuffizienz, die häufiger Therapiepausen wegen rezidivierender chirurgischer Eingriffe benötigen, auf Faktor Xa-Hemmer auszuweichen, da das Abbruchintervall vor dem Eingriff - im Vergleich zu Dabigatran - kürzer ist.
- Bei Patienten mit erhöhtem gastrointestinales Blutungsrisiko bzw. gastrointestinaler Blutungsanamnese wird vorrangig Apixaban oder Edoxaban in niedriger Dosierung empfohlen (höhere Blutungsraten unter Dabigatran 2x 150 mg in der RE-LY-Studie sowie auch unter Rivaroxaban 1x 20 mg in der ROCKET-Studie).
- Patienten mit erhöhtem Sturzrisiko + GFR  $\leq$  50 ml/min oder Alter  $\geq$  80 Jahren, bei welchen man sich trotzdem für eine DOAK-Therapie entschieden hat, sollten aktuell noch vorzugsweise mit Dabigatran in reduzierter Dosis behandelt werden, zumal die Substanz dialysierbar ist und mit Idarucizumab (Praxbind®) ein spezifisches Antidot bereits zugelassen ist.

- Dabigatran gilt es bei Patienten mit PEG-Sonde oder Dysphagie zu vermeiden, da die Kapseln ziemlich groß sind und nicht zerbrochen, gemörsert oder zerkaut werden können.
- Zur DOAK-Therapie der 1. Wahl für Tumorpatienten mit einer tiefen Venenthrombose sollte Edoxaban verwendet werden. Die Hokusai-VTE-cancer-Studie konnte nämlich eine Nicht-Unterlegenheit bezüglich TVT-Rezidive und schwere Blutungen in einem Zeitraum von 12 Monaten von Edoxaban gegenüber dem LMWH Dalteparin nachweisen [65] [66] [68] [69] [77].

## 2.17 Beeinflussung der Gerinnungstests durch DOAK und andere Antikoagulantien

Obwohl DOAK Auswirkungen auf die meisten globalen Gerinnungstests haben, eignen sich diese nicht zur Kontrolle der Plasmakonzentrationen dieser Wirkstoffe, zumal sich die Auswirkungen nicht proportional zur gerinnungshemmenden Wirkung verhalten. Wenn man die gerinnungshemmende Wirkung der DOAK quantitativ bestimmen möchte (beispielsweise im Rahmen eines akuten Blutungsgeschehens oder eines bevorstehenden chirurgischen Eingriffes), gilt folgendes: für Dabigatran empfiehlt sich die Messung einer verdünnten Thrombinzeit (z.B. Hemoclot-Test bzw. chromogene Assay), für Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban sollte die Anti-Xa-Aktivität (chromogene Assay) bestimmt werden. Dem beauftragten Labor muss in jedem Fall der Einnahmezeitpunkt des DOAK in Relation zur Blutentnahme-Zeit mitgeteilt werden. Routinemäßige Anforderungen der oben genannten Tests durch den Allgemeinmediziner werden nicht empfohlen [74] [75].

Im Hinblick auf eine eventuelle Thrombophilie-Diagnostik, etwa bei rezidivierenden tiefen Venenthrombosen/Embolien, muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass sich unter sämtlichen DOAK diverse Thrombophilie-Parameter (insbesondere Protein S (clotting), Protein C (clotting), Lupus anticoagulans, APC-Resistenz) fälschlicherweise erhöhen. Aus diesem Grund ist eine Thrombophilie-Diagnostik unter laufender DOAK-Therapie nicht zielführend [76].

<u>Antikoagulans</u> (therapeutisch)	aPTT	Quick	INR	TZ	Anti-Faktor-Xa
<b>VKA</b>	↑	↓↓	↑↑	-	-
<b>UFH</b>	↑↑	(↓)	(↑)	↑↑	↑↑
<b>NMH</b>	(↑)	-	-	(↑)	↑↑
<b>Fondaparinux</b>	-	-	-	-	↑↑
<b>Dabigatran</b>	↑	(↓)	(↑)	↑↑↑	-
<b>Rivaroxaban</b>	(↑)	↓	↑	-	↑↑
<b>Apixaban</b>	(↑)	(↓)	(↑)	-	↑↑
<b>Edoxaban</b>	(↑)	(↓)	(↑)	-	↑↑

Tabelle 10 [84]

## 2.18 Klinisch praktische Aspekte

Unter DOAK-Therapie ist die Durchführung von Routine-Gerinnungstests (PT, INR, aPTT) nicht notwendig und auch nicht sinnvoll, zumal diese globalen Tests nicht zur Kontrolle der Plasmakonzentrationen dieser Wirkstoffe taugen. Deshalb ist die Therapieadhärenz als wichtigster klinisch-praktischer Aspekt in der DOAK-Therapie anzusehen. Wenn die Therapie-Compliance a priori nicht gegeben zu sein scheint, sollte auf VKA ausgewichen werden, um zumindest die Möglichkeit des Therapiemonitorings zu wahren.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion sind im Therapieverlauf jährliche Kontrollen von Blutbild, LFP und NFP angezeigt. Bei Patienten mit einer GFR von 30-60 ml/min, > 75 Jahren oder Gebrechlichkeit werden Kreatinin-Kontrollen alle 6 Monate empfohlen. Alle 3 Monate sollten bei all jenen Patienten kontrolliert werden, die eine GFR von 15-30 ml/min zu Buche stehen haben. Außerdem haben sich Kontrollen der NFP auch im Rahmen akuter Pathologien (z.B. Infekte oder kardiale Dekompensationen) als sinnvoll erwiesen [74] [75] [76].

## 2.19 Dosierungsirrtümer

Wenn ein Patient eine Dosis vergisst, soll er bei der nächsten regulären Einnahme nicht die doppelte Dosis zuführen. Ein Nachholen der verpassten Dosis ist allerdings bis zur Hälfte des Dosierungsintervalls erlaubt – d.h. bis zu 6 Stunden bei Dabigatran und Apixaban, bis zu 12 Stunden bei Rivaroxaban und Edoxaban. Ist dies zeitlich nicht mehr möglich, soll auf die verpasste Dosis ganz verzichtet werden.

Wenn irrtümlich die doppelte Dosis eingenommen wird, kann bei Dabigatran und Apixaban (jeweils 2x tgl. Einnahme) die nächste geplante Dosis ausgelassen werden und mit der übernächsten Dosis normal fortgefahren werden. Bei Rivaroxaban und Edoxaban (jeweils 1x tgl. Einnahme) soll einfach der normale Zyklus weitergeführt werden.

Wenn der Patient nicht mehr genau weiß, ob er denn die letzte Dosis mit Sicherheit eingenommen hat, kann bei Dabigatran und Apixaban geraten werden, nach 12 Stunden mit dem regulären Schema weiterzufahren. Bei Rivaroxaban und Edoxaban wird hingegen dazu geraten, die möglicherweise vergessene Dosis nachzunehmen, da ansonsten eine potentiell längere Phase ohne relevanten Schutz entsteht [64].

## 2.20 Wechsel zwischen verschiedenen Antikoagulantien

Von	Auf	Empfehlung
NMH	DOAK	NMH absetzen + DOAK zum Zeitpunkt der nächsten planmäßigen Anwendung des NMH starten
VKA	DOAK	VKA-Behandlung absetzen + Start mit DOAK, sobald - INR $\leq$ 2,5 bei Rivaroxaban + Edoxaban - INR $<$ 2 bei Dabigatran + Apixaban
DOAK	Anderes DOAK	Behandlung mit dem einen DOAK am Abend beenden (für Rivaroxaban + Edoxaban keine abendliche Gabe erforderlich, falls es immer morgens eingenommen wird) + alternatives DOAK am nächsten Morgen starten
DOAK	NMH	DOAK absetzen + NMH zum Zeitpunkt der nächsten planmäßigen Anwendung des DOAK starten
DOAK	VKA	Gleichzeitige Einnahme von DOAK und VKA bis zum Erreichen des Ziel-INR. Die INR soll dabei jeweils unmittelbar vor der nächsten DOAK-Gabe gemessen werden, um den Einfluss auf die INR-Messung zu minimieren. <i>Besonderheit Dabigatran:</i> bei GFR $\geq$ 50 ml/min Beginn mit VKA 3 Tage vor Absetzen von Dabigatran, bei GFR $\geq$ 30 bis 50 ml/min 2 Tage vor Absetzen von Dabigatran. <i>Besonderheit Apixaban:</i> Apixaban soll mindestens 2 Tage nach Beginn mit VKA beibehalten werden. <i>Besonderheit Edoxaban:</i> Patienten, die vor Umstellung eine reguläre 60 mg-Dosierung einnehmen, soll man eine 30 mg-Dosierung zusammen mit einer geeigneten VKA-Dosierung verabreichen. Patienten, die bereits eine reduzierte 30 mg-Dosierung einnehmen, sollen 15 mg zusammen mit einer geeigneten VKA-Dosierung erhalten.

Tabelle 11 [74] [75] [76]

## 2.21 Elektrische Kardioversion und DOAK

Laut ESC-Leitlinien soll bei Patienten mit einem Vorhofflimmern von > 48 Stunden (oder unbekannter Dauer) vor einer elektiven elektrischen Kardioversion (EKV) mindestens eine 3-wöchige Antikoagulation erfolgen. Die bisher verfügbaren Daten aus den DOAK-Zulassungsstudien RE-LY, Rocket-AF und ARISTOTLE zeigten im Hinblick auf das Auftreten von Stroke und systemischer Embolie in diesem Rahmen keine Unterschiede im Vergleich zu VKA. Folglich scheint eine EKV unter DOAK sicher und ein vorgängiges transösophageales Echo nicht erforderlich zu sein.

Zumal die verlässliche Einnahme der DOAK nicht durch die einfachen Gerinnungstests zu überprüfen ist, müssen die zur EKV vorgesehenen Patienten vor Durchführung eingehend zur vorangegangenen Medikamenteneinnahme befragt werden. Eine schriftliche Dokumentation ist ratsam. Bei Compliance-Bedenken empfiehlt sich vor Kardioversion eine transösophageale Echokardiografie zum Ausschluss von intrakardialen Thromben [85].

## 2.22 DOAK nach Stroke

Nach ischämischem Stroke unter DOAK hängt die Fortsetzung der OAK-Therapie in erster Linie von der Infarktgröße ab: Nach einer TIA kann die OAK mit DOAK bereits einen Tag nach dem Ereignis wieder aufgenommen werden, nach einem kleineren Infarkt ohne Behinderung nach drei Tagen, nach einem etwas größeren Infarkt nach sechs Tagen, bei großem Infarkt nicht vor zwei bis drei Wochen.

Nach intrazerebraler Hämorrhagie sind sowohl DOAK als auch VKA kontraindiziert, solange die Blutungsursache nicht beseitigt ist. Wie bei VKA gilt auch für DOAK, dass diese frühestens 10-14 Tage nach dem Blutungsereignis wieder begonnen werden können, sofern das Stroke-Risiko als hoch und die Nachblutungswahrscheinlichkeit als klein eingestuft wird [74] [75] [76].

## **TEIL II: Qualitätsbeurteilung der INR-Einstellung in einigen Allgemeinpraxen des Pustertals**

### Ziele

Ziel ist es, die Qualität der INR-Einstellung einer definierten Anzahl an Patienten aus diversen Allgemeinmedizinpraxen des Landes zu analysieren.

### Methodik

Aus der lokalen OAK-Datenbank (IKIS) 10 verschiedener Allgemeinmediziner des Pustertals werden von jeweils 10 Patienten unterschiedlichen Alters, Geschlechts sowie Grundpathologie und Komorbiditäten die letzten 20 INR-Werte extrahiert und retrospektiv ausgewertet. Dabei soll in erster Linie untersucht werden, wie viele der VKA-Patienten tatsächlich als "gut eingestellt" eingestuft werden können.

Als internationaler Maßstab hierfür gilt  $TTR \geq 70\%$  (= time in therapeutic range); d.h. ein Patient unter VKA-Therapie gilt dann als "gut eingestellt", wenn mindestens 70% der Messungen im therapeutischen Bereich (meist INR 2-3) liegen. Natürlich werden davon abweichende INR-Zielwerte (beispielsweise INR 2,5-3,5 nach Herzklappenersatz) individuell behandelt und in der Auswertung berücksichtigt.

Sowohl Allgemeinmediziner und Patienten bleiben anonym.

Aufgrund der erfahrungsgemäß nur mehr geringen Anzahl an Patienten, die aktuell noch bei einzelnen Allgemeinmedizinern unter Dauertherapie mit VKA stehen, konnte ich mir im Rahmen dieser kleinen Studie nicht erlauben, die Patientenauswahl randomisiert durchzuführen. Ich habe versucht (und es ist mir auch gelungen), die Daten von genau 50 weiblichen sowie 50 männlichen Patienten zu erheben, auch wenn dies nicht zwangsläufig bedeutet, dass jeder einzelne Allgemeinmediziner jeweils die Daten von genau 5 Frauen und 5 Männern zur Verfügung hat stellen können.

### Ausschlusskriterien

Von den insgesamt 100 Patienten werden all jene a priori ausgeschlossen, die nicht mindestens 20 INR-Werte zu Buche stehen haben. Ursächlich hierfür ist die noch zu kurze Therapiedauer mit VKA. Außerdem nicht berücksichtigt werden die Daten von Patienten, welche 2 oder mehrere INR-Werte  $\leq 1,2$  und insgesamt 60% oder 65% der INR-Werte im therapeutic range, aufweisen, zumal allein aus den Zahlen nicht klar hervorgeht, ob die OAK-Therapie in diesem Zusammenhang, aufgrund einer OP oder einer diagnostischen Untersuchung, unterbrochen wurde (evtl. Bridging) oder ob die nicht adäquat eingestellten INR-Werte tatsächlich auf eine schlechte Einstellung zurückzuführen sind.

### Ergebnisse

Die erhobenen Daten beziehen sich auf insgesamt 100 Patienten, davon 50 Frauen und 50 Männer.

A priori ausgeschlossen werden müssen insgesamt 4 Patienten – 3 Frauen und 1 Mann, da diese, aufgrund der erhobenen INR-Werte, unter die oben genannten Ausschlusskriterien fallen. Somit werden die Daten von insgesamt 96 Patienten – 47 Frauen und 49 Männer - in die Auswertung miteinbezogen.

Von den 96 Patienten sind 35 Patienten jünger als 80 Jahre, die restlichen 61 Patienten sind 80 Jahre oder älter.

Von den untersuchten 96 Patienten befinden sich 81 in einer OAK-Therapie mit VKA aufgrund eines Vorhofflimmerns, was einem Prozentanteil von 84,4% entspricht. 14 Patienten (14,6%) sind wegen einer venösen Thromboembolie-Therapie oder -Sekundärprophylaxe unter VKA eingestellt. 3 Patienten (3,1%) haben entweder einen mechanischen oder biologischen Klappenersatz hinter sich. Ebenso viele nehmen VKA aufgrund einer anderen Indikation, für welche DOAK zum jetzigen Zeitpunkt keine Zulassung besitzen, ein. Natürlich finden sich im Patientenkollektiv auch Einzelne, die aufgrund von mehreren der erwähnten Indikationen Acenocumarol oder Warfarin einnehmen.

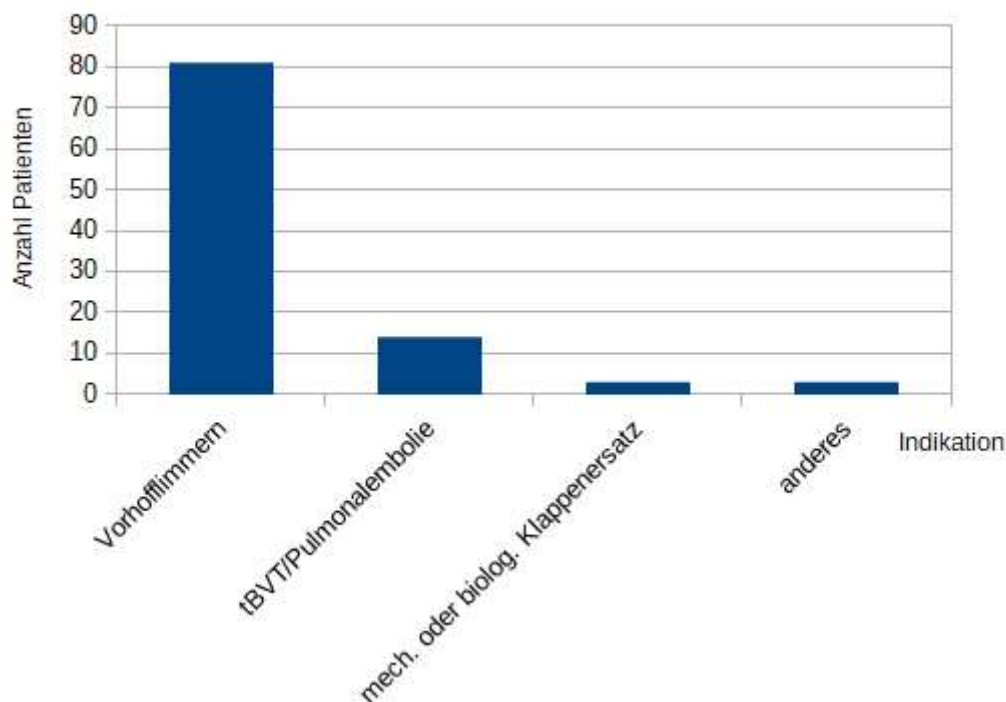


Diagramm 1

Errechnet nach der CKD-EPI-Formel und dem jeweils letzten Serum-Kreatinin-Wert kann bzgl. der Nierenfunktion festgestellt werden, dass 62 (64,6%) der insgesamt 96 Patienten eine GFR von  $\geq 50$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> aufweisen. 26 Patienten (27,1%) performen mit einer GFR von 30-49 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, lediglich 8 Patienten (8,3%) mit einer GFR  $< 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Unter den 96 untersuchten Patienten befindet sich niemand mit einer höhergradigen Leberfunktionseinschränkung. Ebenso nehmen keine Patienten HIV-Protease-Inhibitoren, Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin, Phenytoin oder Phenobarbital (Kombination mit DOAK kontraindiziert!) ein.

Die Therapieadhärenz ist laut subjektiver Einschätzung der betreuenden Allgemeinmediziner bei 92 Patienten (95,8%) gegeben, lediglich bei 4 Probanden (4,2%) scheint diese nicht gewährleistet zu sein.

Bei 19 der insgesamt 96 Patienten liegen  $\geq 70\%$  der letzten 20 INR-Werte im therapeutischen Bereich. Dies bedeutet, dass 19,8% aller Patienten einen TTR-Wert von  $\geq 70\%$  aufweisen und somit als „unter VKA-Therapie gut eingestellt“ eingestuft werden können. Gleichzeitig lässt sich daraus schließen, dass der Großteil der Probanden – 77 Patienten an der Zahl (80,2%) - als „unter VKA-Therapie nicht ausreichend gut eingestellt“ gilt.

Von jenen Patienten, die einen TTR-Wert von  $\geq 70\%$  aufweisen, sind 6  $< 80$  Jahre und 13 davon  $\geq 80$  Jahre alt. Es handelt sich dabei um 8 Frauen und 11 Patienten männlichen Geschlechts. 15 der 19 Patienten weisen eine GFR von  $> 50$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> und 4 Patienten eine GFR zwischen 30 und 49 ml/min/1,73m<sup>2</sup> auf. Unter den gut eingestellten Probanden hat niemand eine GFR  $< 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> zu Buche stehen. Die Therapieadhärenz aller Patienten mit einem TTR-Wert  $\geq 70\%$  scheint laut Angaben der Allgemeinmediziner gegeben.

Im nachfolgenden Diagramm wird ein Überblick darüber geboten, welche Anzahl der insgesamt 96 Patienten, in Bezug auf ihre letzten 20 gemessenen INR-Werte, jeweils wie viele INR-Werte (in %) im individuellen therapeutischen Bereich aufweist.

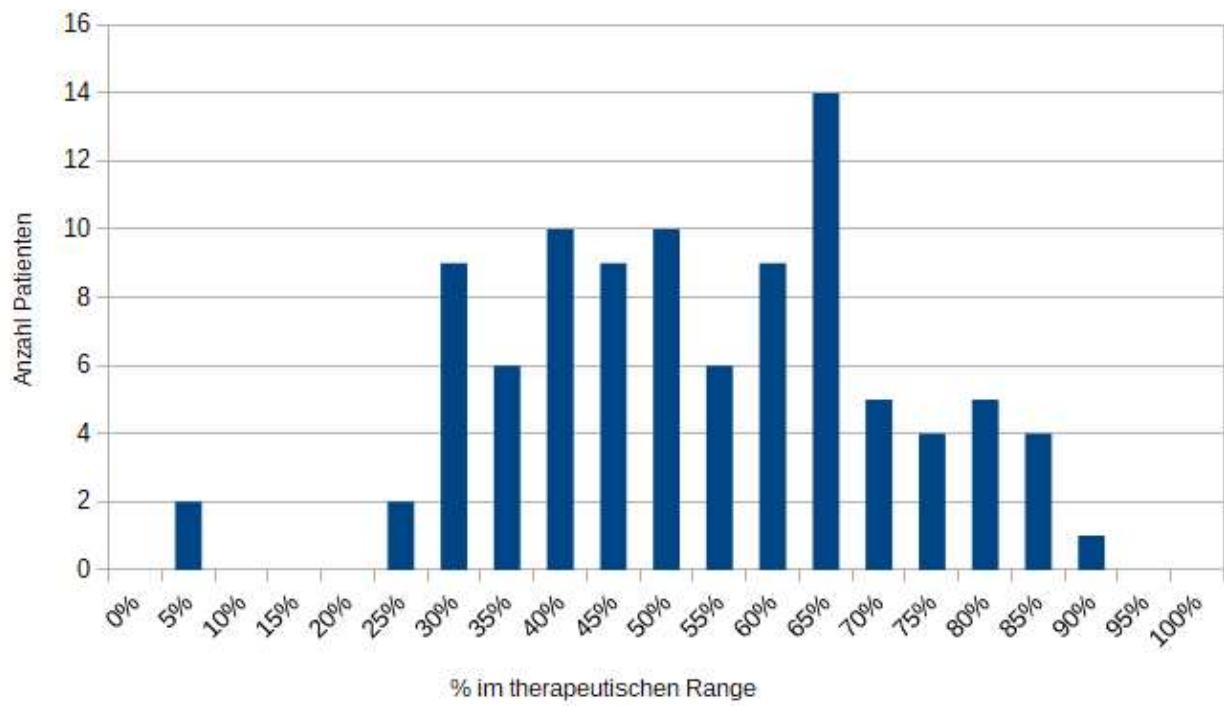


Diagramm 2



### TEIL III: "Switching-Potential" in der Allgemeinpraxis

#### Ziele

Ziel ist es, jene der unter VKA-Therapie stehenden und „nicht ausreichend gut eingestellten Patienten“ (aus Teil II) zu identifizieren, die theoretisch – unter Berücksichtigung der zurzeit gegebenen Kriterien und Kontraindikationen - von einem Switching von VKA auf DOAK profitieren würden.

#### Methodik

Für die jeweils 10 identischen Patienten derselben Allgemeinmediziner aus Teil II werden neben den letzten 20 INR-Werten weitere relevante Daten erhoben - teilweise aus der IKIS-Datenbank (OAK-Indikation, Echokardiografie-Befund, GFR, LFP), teilweise durch direkte Fragen an den betreuenden Arzt (OAK-Indikation, subjektive Compliance-Einschätzung, für DOAK relevante Begleitmedikation), welche ausschlaggebend dafür sind, ob eventuell ein Switching von VKA auf DOAK erwogen werden kann. Als praktisches Hilfsmittel dient hierbei der unten dargestellte Evaluierungsbogen.

Die Unterpunkte "Thrombozytopenie", "Sturzneigung" und "Tumorerkrankung" werden dabei nicht berücksichtigt, zumal diese sowohl für VKA als auch für DOAK mit einem großen Maß an Skepsis betrachtet werden müssen. Auch der eventuelle subjektive Benefit von Patienten unter VKA durch regelmäßige Arztkontakte i.R. der systematischen INR-Kontrollen wird dabei nicht in Betracht gezogen, da dies kein "hartes" Kriterium für ein Non-Switching darstellt.

Zur Bewertung einer eventuellen schwerwiegenden Leberinsuffizienz werden aus praktischen Gründen die Child-Pugh-Kriterien zu Hilfe gezogen, auch wenn diese normalerweise nur zur einheitlichen Beschreibung und Einteilung der Leberzirrhose dienen.

Anhand der Auswertung dieser Daten soll dargestellt werden, für wie viele der „unter VKA schlecht eingestellten Patienten“ (aus Teil I) ein Switching von VKA auf DOAK unter den aktuellen Gesichtspunkten und auf theoretischer Basis wohl tatsächlich indiziert wäre bzw. wie viele der untersuchten Patienten im Hinblick auf ihre orale Antikoagulationstherapie nicht im Genuss des optimalen Therapiestandards sind.

Eindeutig limitierende Faktoren für ein Switching von VKA auf DOAK stellen dar:

- jegliche andere Indikation für eine OAK-Therapie, außer nicht-valvuläres Vorhofflimmern mit einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc-Score  $\geq 1$  oder venöse Thromboembolie-Therapie und -Sekundärprophylaxe
- chronische Niereninsuffizienz mit einer GFR  $< 30\%$  (da die Anwendung von DOAK in diesem Bereich generell nicht empfohlen wird!)
- schwergradige Leberinsuffizienz
- mittel- oder schwergradige Mitralstenose oder mechanische Klappenprothese
- Therapieadhärenz laut subjektiver Meinung des betreuenden Allgemeinmediziners nicht gegeben

Unter diesen Gesichtspunkten werden all jene Patienten, die in Bezug auf ihre letzten 20 gemessenen INR-Werte einen TTR-Wert von  $< 70\%$  aufweisen und somit als „nicht ausreichend gut eingestellt“ gelten, in „umstellbar auf DOAK“ und „auf DOAK nicht umstellbar“ klassifiziert.

## Evaluierungsbogen

1. Alter in Jahren: \_\_\_\_\_
2. Geschlecht:             männlich                       weiblich
3. Indikation für OAK:  Vorhofflimmern  
 Venöse Thromboembolie-Therapie und -Sekundärprophylaxe  
 Z.n. Klappenersatz (mechanisch oder Bioprothese)  
 anderes
4. Ziel-INR: \_\_\_\_\_
5. TTR (time in therapeutic range):    \_\_\_\_/20 = \_\_\_\_%
6. GFR:                     ≥ 50 ml/min  
 49-30 ml/min  
 < 30 ml/min
7. Child-Pugh Stadium B oder C:         Ja                       Nein
8. Mittel- oder schwergradige Mitralstenose oder mechanische Klappenprothese:  
 Ja                       Nein
9. Therapieadhärenz laut betreuendem Allgemeinmediziner gegeben (subjektive  
Einschätzung):  
 Ja                       Nein
10. Konkomitante Therapie mit HIV-Protease-Inhibitoren, Rifampicin, Johanniskraut,  
Carbamazepin, Phenytoin oder Phenobarbital:  
 Ja                       Nein

## Ergebnisse

Aus den Untersuchungsergebnissen von Teil II lässt sich schließen, dass 77 (39 weiblich, 38 männlich) von 96 Patienten keine adäquate INR-Einstellung ( $TTR < 70\%$ ) erfahren, was einem Prozentanteil von grob 80% entspricht.

Von jenen 77 Patienten lassen sich 61 Patienten (34 weiblich, 27 männlich) herausfiltern, die keinerlei der oben genannten limitierenden Faktoren für ein Switching von VKA auf DOAK aufweisen und somit auf diese neuere Medikamentenklasse umgestellt werden könnten und vermutlich auch sollten. Es würden also 79,2% aller „unter VKA nicht ausreichend gut eingestellten Probanden“ - auf theoretischer Basis – von einer Umstellung auf DOAK profitieren und somit den derzeitigen optimalen Therapiestandards gerecht werden.

Summe aller unter VKA nicht ausreichend gut eingestellten Patienten

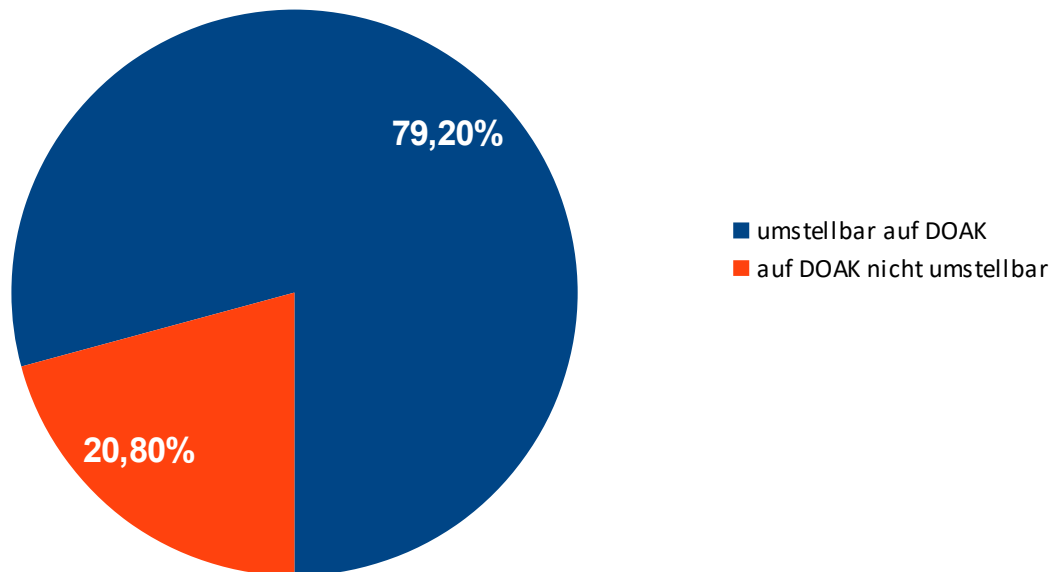


Diagramm 3

Im Hinblick auf das gesamte untersuchte Patientenkollektiv (96 Patienten) bedeutet dies, dass 63,5% aller sich in VKA-Therapie befindlichen Patienten von einem Switching von VKA auf DOAK Profit schlagen würden.

Von den insgesamt 77 Patienten, die „unter VKA nicht ausreichend gut eingestellt“ sind, weisen 16 (20,8%) davon limitierende Faktoren auf, welche ein Switching von VKA auf DOAK ausschließen. Konkret besteht bei 4 der 16 Patienten eine Indikation für die OAK, die nicht mit den Zulassungen der DOAK einhergeht. 8 der Patienten leiden an einer chronischen Niereninsuffizienz im fortgeschrittenen Stadium, in welchem der Einsatz von DOAK entweder nicht mehr empfohlen wird ( $GFR 15-29 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) oder gar kontraindiziert ist ( $GFR < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ). 2 von 16 Patienten weisen entweder eine mittel- oder schwergradige Mitralstenose auf oder wurden in der Vergangenheit einem mechanischen Klappenersatz unterzogen. Bei 4 Patienten scheint die Medikamenten-Compliance – nach subjektiver Einschätzung der betreuenden Allgemeinmediziner – nicht gewährleistet.

### **EINSCHRÄNKUNGEN/MÖGLICHE FEHLERQUELLEN:**

Aufgrund der zu geringen Fallzahl ist der Querschnitt als nicht repräsentativ zu werten und wird zudem durch eine gewisse Selection-Bias beeinträchtigt, zumal sich die Zahl der teilnehmenden Ärzte auf eine Zahl von lediglich 10 beschränkt.

Außerdem war, aufgrund der jeweils nur mehr geringen Anzahl an Patienten in allgemeinmedizinischer Betreuung, welche sich in Dauertherapie mit VKA befinden, eine randomisierte Patientenauswahl nicht möglich.

Des Weiteren wurden von den Patienten jeweils nur die letzten 20 INR-Werte in einem unbestimmten und nicht standardisierten Zeitraum erhoben und ausgewertet.

Erwähnt werden muss auch, dass aus der Datenbank nicht immer klar hervorgeht, ob tatsächlich alle INR-Werte von den Allgemeinmedizinern selbst erhoben wurden und ob eine mögliche Dosisanpassung stets durch sie erfolgte. Möglicherweise wurden manche INR-Werte auch im Labor eines Krankenhauses bestimmt – evtl. im Rahmen einer Facharztvisite – und die weitere Dosierung der VKA durch den Facharzt selbst festgelegt.

Nicht immer kann aus den Daten mit Sicherheit gefolgert werden, ob unzureichend eingestellte INR-Werte – hpts. im INR-Bereich von 1 bis 1,2/1,3 – tatsächlich auf eine schlechte INR-Einstellung oder auf Akutereignisse, wie Operationen und dabei evtl. notwendigem Bridging auf NMH, akute Einschränkungen der Leberfunktion i.R. relevanter akuter Pathologien sowie Krankenhausaufenthalte mit Verabreichung von Medikamenten, die entsprechende Wechselwirkungen mit den VKA aufweisen, zurückzuführen sind. Aus diesem Grund wurden zwar Patienten, welche 2 oder mehrere INR-Werte  $\leq 1,2$  und insgesamt 60% oder 65% der INR-Werte im therapeutischen Bereich aufweisen, in der Auswertung der Daten zur Sicherheit nicht berücksichtigt, allerdings kann trotzdem nicht mit letzter Gewissheit davon ausgegangen werden, dass alle Patienten, die als „nicht ausreichend gut eingestellt“ resultieren, tatsächlich auch schlecht eingestellt sind. Natürlich spricht dabei im Einzelfall eine ansteigende Anzahl an INR-Werten im 1er- bis 1,3er/1,4er-Bereich eher für eine ausgesprochen schlechte INR-Einstellung als für eine fortlaufende Bridging-Situation.

Bezüglich der erhobenen Laborparameter (NFP, LFP) – INR-Werte ausgeschlossen – ist zu sagen, dass jeweils nur der letzte durchgeführte Wert zur Rate gezogen worden ist. Dies bedeutet, dass sich die Ergebnisse unter Umständen ändern könnten, würde man den GFR- bzw. LFP-Verlauf über einen längeren Zeitraum betrachten.

Ähnliches gilt für die konkomitante Dauertherapie. Die begleitende Therapie mit HIV-Protease-Inhibitoren, Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin, Phenytoin oder Phenobarbital wurde nur auf den aktuellen Augenblick evaluiert und stellt somit eine Momentaufnahme dar.

Zuletzt ist zu erwähnen, dass die subjektive Einschätzung der Therapieadhärenz der jeweiligen Patienten durch die Allgemeinmediziner nicht zwangsläufig auch der tatsächlichen Situation entsprechen kann bzw. muss.

## **DISKUSSION:**

Eine derartige retrospektive Datenanalyse von INR-Werten aus den Datenbanken der teilnehmenden Allgemeinmediziner in Verbindung mit der Bewertung der erhobenen Daten im Hinblick auf ein mögliches Switching von VKA auf DOAK ist, nach bestem Wissen, das erste Unterfangen dieser Art im lokalen Raum. Auch auf nationaler und internationaler Ebene ist es mir nicht gelungen, ähnliche oder gar identische deskriptive statistische Untersuchungen ausfindig zu machen. Es mangelt also an vergleichbaren Daten und somit können weitere statistisch analytische Untersuchungen nicht unmittelbar getätigt werden.

Bisher konnte in einigen Studien lediglich gezeigt werden, dass, bei länderspezifischen Unterschieden und ausschließlich sich aufgrund von Vorhofflimmern in OAK-Therapie mit VKA befindlichen Patienten, tatsächlich nur wenige der Probanden den erforderlichen Zielbereich erreichen. Einer aktuellen systematischen Review über die Versorgung von Patienten mit Vorhofflimmern und Einnahme von VKA in Deutschland (Krupka et al.; publiziert in der Juni-Ausgabe 2019 der Zeitschrift für Allgemeinmedizin) zufolge kann die OAK-Qualität im deutschen Versorgungsalltag, aufgrund der heterogenen Studien und der eingeschlossenen Patientenpopulationen, nicht beurteilt werden [88].

Als erschreckend gering erweist sich in meiner Datenanalyse mit 19 von 96 Patienten die Anzahl der „unter VKA ausreichend gut eingestellten Patienten“ (TTR  $\geq 70\%$ ), was einem prozentuellen Anteil von nur rund 20% entspricht. Somit scheinen etwa 80% aller Patienten „unter VKA nicht ausreichend gut eingestellt“ und dementsprechend einem erheblichen gesundheitlichen Risiko ausgesetzt zu sein.

Nach Evaluierung der oben genannten limitierenden Faktoren für ein Switching von VKA auf DOAK für das „unter VKA schlecht eingestellte Patientenkollektiv“ (77 Patienten, rund 80% der Grundgesamtheit) lässt sich feststellen, dass für 61 Patienten (34 weiblich, 27 männlich), also etwa 80% der „unter VKA unzureichend gut eingestellten Patienten“, ein Switching von VKA auf DOAK möglich und auch indiziert wäre. Dies entspricht einem prozentuellen Anteil von 63,5% - bezogen auf das gesamte unter VKA eingestellte Patientenkollektiv (97 Patienten). In Theorie, natürlich bis auf Weiteres mit Vorbehalt, sollten also, gemäß den aktuellen Leitlinien, mindestens die Hälfte aller unter VKA eingestellten Patienten auf DOAK umgestellt werden. In der Realität scheint dies, nicht

zuletzt basierend auf den dargestellten Untersuchungsergebnissen sowie auch auf der eigenen praktischen Erfahrung, leider nicht der Fall zu sein.

Da die gemessenen INR-Werte keine Zufallswerte verkörpern, die Einstellung mit VKA, aufgrund der vielen individuellen Einflussfaktoren, einen äußerst komplexen Vorgang und einen bis ins letzte Detail schwer nachvollziehbaren Prozess darstellt und auch die Fallzahl von 100 Patienten zu gering ist, erweist sich Ermittlung von Konfidenzintervallen als nicht zielführend. Die erzielten Ergebnisse sind in jedem Fall als nicht sonderlich aussagekräftig anzusehen.

Einfluss auf die erzielten Resultate nehmen sicherlich die oben erwähnten Einschränkungen und Fehlerquellen - auch wenn vermutlich nicht alle auf entscheidende Weise. Zusätzlich zur allzu geringen Fallzahl stellen auch die Patientenauswahl von lediglich 10 verschiedenen Allgemeinmedizinerinnen, die Ermittlung der jeweils nur letzten 20 INR-Werte in einem unbestimmten und nicht standardisierten Zeitraum sowie auch die nicht mögliche Patienten-Randomisierung Faktoren dar, welche die Aussagekraft der Untersuchungsergebnisse limitiert. Allerdings spricht die überraschende Tatsache, dass nur rund 20% aller untersuchten, nicht randomisierten Patienten eine TTR von  $\geq 70\%$  erreichen, eigentlich gegen einen bedeutenden Einfluss einer Randomisierung. Die Unsicherheit darüber, ob tatsächlich alle INR-Werte von Allgemeinmedizinerinnen erhoben und die Dosierung stets durch sie angepasst wurde, dürfte im Wesentlichen keine einflussreiche Rolle spielen, zumal auch Fachärzte die entsprechenden Kompetenzen beherrschen dürften. Mit Sicherheit finden sich in der Gesamtheit der untersuchten INR-Werte auch solche im 1er- bis 1,3/1,4er-Bereich, welche tatsächlich auf Bridging-Situationen zurückzuführen sind. Und diese können retrospektiv in der Analyse der Daten so nicht klar erkannt und in der Datenanalyse meist nicht berücksichtigt werden. Auch diese mögliche Fehlerquelle gilt es zu beachten. Es ist allerdings zu sagen, dass auch im peridiagnostischen/perioperativen Management der Einsatz der DOAK prinzipiell von Vorteil ist, zumal das Bridging praktisch entfällt und die Patienten nach einer diagnostischen Untersuchung oder einem operativen Eingriff ihr optimales Antikoagulationsniveau schneller wieder erreichen. Die Therapieadhärenz der einzelnen Patienten wurde von den Allgemeinmedizinerinnen insgesamt, etwas überraschend, als ziemlich hoch eingestuft (subjektiv in knapp 96% aller Fälle gegeben). Unter Berücksichtigung der eigenen klinisch-praktischen Erfahrung wäre durchaus ein niedrigerer Prozentanteil zu erwarten gewesen.

### **SCHLUSSFOLGERUNG:**

Da die ermittelten Ergebnisse aus Teil II und III, insbesondere aufgrund der zu geringen Fallzahlen, als nicht sonderlich aussagekräftig anzusehen sind und im Moment keine unmittelbaren Vergleichsgruppen zur Verfügung stehen, wären weitere Untersuchungen ähnlichen Profils mit deutlich höheren Grundgesamtheiten und längerem Follow-up wünschenswert – insbesondere um schließlich auch statistisch-analytische Aussagen treffen zu können. Fehlerquellen gilt es dabei zu minimieren. Auch der Vergleich von Subgruppen (z.B. Acenocumarol vs. Warfarin. Frauen vs. Männer,  $\geq 80$  Jahre vs.  $< 80$  Jahre,  $GFR \geq 50$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> vs.  $GFR < 50$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) könnte sich als sinnvoll erweisen.

Trotz geringer Aussagekraft erfüllen die erzielten Resultate durchaus ihren Zweck. VKA stellen einerseits eine lebensrettende Medikamentengruppe dar, andererseits können sie bei unsorgfältiger Anwendung schwerwiegende Folgen für die Patienten haben. Genau deshalb sollten uns Allgemeinmediziner diese teilweise ernüchternden Untersuchungsergebnisse in erster Linie dazu animieren, den Verlauf der INR-Messungen des Einzelnen stets genau im Auge zu behalten, um so die „unter VKA schlecht eingestellten Patienten“ herauszufiltern, diese entsprechend einzustufen und den geeigneten Kandidaten ein Switching auf DOAK anzubieten. Das Wohl der Patienten sollte unser primäres Ziel bleiben, eventuelle persönliche Interessen sollten hintangestellt werden.

## BIBLIOGRAFIE:

- [1] Pharmakologie und Toxikologie (2012); Thomas Karow, Ruth Lang-Roth
- [2] Risk factors for highly unstable response to oral anticoagulation: a case-control study. Palareti G et al. *British J of Haematology* 2005
- [3] Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. Sconce et al *Blood* 2007
- [4] <http://flexikon.doccheck.com/de/Quick-Wert>
- [5] <https://www.medical-tribune.ch/medizin/fokus-medizin/artikeldetail/was-gerinnungstests-unter-noak-therapie-besagen.html>
- [6] <http://www.medicin.uni-tuebingen.de>
- [7] Innere Medizin (2017); Gerd Herold und Mitarbeiter
- [8] <https://compendium.ch>
- [9] [http://www.herzkllinik-ulm.de/aerzteservice/aerzteservice/bhl\\_assets/ZL10\\_2.pdf](http://www.herzkllinik-ulm.de/aerzteservice/aerzteservice/bhl_assets/ZL10_2.pdf)
- [10] Wirth HP, Hürlimann R, Flückiger T. NSAR und COX-2-Hemmer: die häufigsten unerwünschten Wirkungen. *Schweiz Med Forum* 2006; 6: 284–289
- [11] Mousa SA. Antithrombotic effects of naturally derived products on coagulation and platelet function. *Methods Mo. Biol.* 2010; 663: 229–40
- [12] <http://www.pharmazie.com/graphic/A/28/0-09828.pdf>
- [13] Franco V, Polancysk CA, Clausell N, Rohde LE. Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols. *Am J Med* 2004; 116: 651–6
- [14] De Caterina R, Husted S, Wallentin L et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis–Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost* 2013; 110: 1087-1107
- [15] <http://www.staff.uni-mainz.de/goldinge/vitamink.htm>
- [16] Naser-Hijazi B, Gallenkemper G, Rieckemann B, Vanscheidt W. Cumarin übt im Gegensatz zu Cumarinderivaten keinen Einfluss auf die Prothrombinzeit aus – Ergebnisse einer randomisierten, Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie. *Phlebologie* 2004; 33: 17–21
- [17] Swen et al, *Clin Pharmacol Ther* 89:662 (2011)
- [18] Geisen et al, *Eur J Clin Pharmacol.* 67:371 (2011)
- [19] Wadelius et al, *Blood*, 113:784 (2009)
- [20] Stehle et al, *Clin Pharmacokinet.* 47:565 (2008)
- [21] Owen et al, *Hum Mut* 29:456 (2008)
- [22] Schalekamp et al, *Clin Pharmacol Ther.* 81:185 (2007)
- [23] Aquilante et al, *Clin Pharmacol Ther.* 79:291 (2006)
- [24] Takahashi et al, *Pharmacogenetics and Genomics* 16:101 (2006)
- [25] Reitsma et al, *PLoS Med* 2:996 (2005)
- [26] Torn M, Bollen WL, van der Meer FJ et al. Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1527–32
- [27] Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke.* 2005; 36: 1588–93
- [28] Schmidt M, Sitter T, Spannagl M et al. Hautnekrose im Vorfußbereich unter Antikoagulation mit Phenprocoumon. *Dtsch. Med. Wschr.* 1999; 124: 727–30
- [29] <http://www.medstandards.ch>
- [30] Niederer A, Wuillemin WA, Moerlosse PD. Orale Antikoagulation: Praktisches Vorgehen. *Schweiz Med Forum* 2001; 17: 425–430
- [31] Pisters R et al: A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation *Chest* 2010; 138(5): 1093-1100
- [32] Douketis et al., *Chest* 2012;141:326S
- [33] Hoffmeister et al. *Kardiologie* 2010;4:365
- [34] Spyropoulos, A.C., Douketis, J.D.: *Blood* 2012; 120: 2954-62
- [35] Wysokinski, W.E., McBane, R.D.: *Circulation* 2012; 126: 486-90
- [36] Vortrag "Facharztprüfung Innere Medizin – Angiologie" – Dr. Peter Marschang (IBK); Donau Universität Krems, 25.03.2017
- [37] Saal K, Hoffmann B, Blauth E et al. Analyse des Behandlungsprozesses bei der oralen Antikoagulationstherapie zur Identifikation von Sicherheitsproblemen in der hausärztlichen Versorgung. *Z Allg Med* 2009; 85: 148–155

- [38] Wyse DG. Bleeding while starting anticoagulation for thromboembolism prophylaxis in elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007; 115: 2684–6
- [39] Vamai R, Vegh M, Poto L, Nagy L. Level of knowledge among patients treated with oral anticoagulant. *Orv Hetil* 2008; 149: 2047–51
- [40] Kagansky N, Knobler H, Rimon E et al. Safety of antikoagulation therapy in well-informed older patients. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2044–50
- [41] <http://wwwalt.med-rz.uniklinik-saarland.de/haemostaseologie/Projekte/oak/oak01.html>
- [42] Cromheecke ME, Levi M, Colly LP et al. Oral anticoagulation selfmanagement and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomised cross-over comparison. *Lancet* 2000; 356: 97–102
- [43] Sawicki PT, Glaser B, Kleespies C et al. Long-term results of patients' self-management of oral anticoagulation. *Journal of Clinical & Basic Cardiology* 2003; 6: 59–62
- [44] Hasenkam JM, Kimose HH, Knudsen L et al. Self management of oral anticoagulant therapy after heart valve replacement. *Eur J of Cardiothorac Surg* 2007; 11: 935–942
- [45] <https://www.akdae.de/Fortbildung/Vortraege/DGIM/2017/Thema-2-Folien.pdf>
- [46] <http://www.snoitalia.it/wp-content/uploads/2013/06/Commercializzazione-pradaxa-SPAF.pdf>
- [47] Hankey et Eikelboom, *Circulation* 2011; 123: 1436-50
- [48] 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016, doi :10.1093/eurheartj/ehw210
- [49] Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al.: Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *The New England journal of medicine* 363:2499-510, 2010
- [50] Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al.: Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *The New England journal of medicine* 366:1287- 97, 2012
- [51] Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al.: Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *The New England journal of medicine* 369:799-808, 2013
- [52] Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al.: Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *The New England journal of medicine* 368:709-18, 2013
- [53] van der Hulle,T., P.L.Den Exter, J.Kooiman, J.J.van der Hoeven, M.V.Huisman, and F.A.Klok, 2014a. Meta-analysis of the efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with cancer-associated acute venous thromboembolism. *J. Thromb. Haemost.* 12: 1116-1120
- [54] <http://www.bfarm.de>
- [55] Asmis L: Die neuen Antikoagulantien – Was muss der Praktiker wissen? *Praxis* 2011; 100 (16): 971–976
- [56] Horten Zentrum für praxisorientierte Forschung und Wissenstransfer: Rivaroxaban zur Therapie bei tiefer Venenthrombose gleich gut wie herkömmliche Antikoagulation mit Heparin und Vitamin-K-Antagonist. *Praxis* 2011; 100(16): 989–990
- [57] «Xa-tra-xa»: Chancen und offene Fragen bei neuen Antikoagulantien (Editorial). *Praxis* 2011; 100 (16): 947–947
- [58] Gerber B, Senn O: Moderne Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern. *Praxis* 2011; 100 (19): 1161–1172
- [59] Paradigmenwechsel in der Thrombose- und Schlaganfall-Prophylaxe (Editorial). *Arzneiverordnung in der Praxis* 2011; 38: 50-51
- [60] Steffel J, Braunwald E: Novel oral anticoagulants: focus on stroke prevention and treatment of venous thromboembolism. *Eur Heart J* 2011; 32(16):1968-1976
- [61] Steffel J: Die neuen Antikoagulanzen: Praktische Aspekte in der Anwendung. *LEADING OPINIONS Kardiologie & Gefässmedizin* 2012; 2: 12-17
- [62] Mannucci PM, Franchini M: Old and new anticoagulant drugs: a minireview. *Ann Med* 2011; 43: 116-123
- [63] 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016, doi :10.1093/eurheartj/ehw210
- [64] Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P, Advisors. Updated european heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin k antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015; Oct;17(10):14671507
- [65] DEGAM S1-Leitlinie: Neue orale Antikoagulantien. 9/2013 (gültig bis 9/2018)
- [66] Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al.: Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 376:975-83, 2010

- [67] Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al.: Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *The New England journal of medicine* 369:1206-14, 2013
- [68] Yao X. et al.: Effectiveness and safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban versus Warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003725doi: 10.1161/JAHA.116.003725
- [69] Hohnloser SH, Basic E, Nabauer M: Comparative risk of major bleeding with new oral anticoagulants (NOACs) and phenprocoumon in patients with atrial fibrillation: a post-marketing surveillance study. *Clin Res Cardiol.* 2017 Mar 14.[Epub ahead of print]
- [70] [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/053-031I\\_S1\\_Antikoagulantien\\_NOAK\\_2017-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-031I_S1_Antikoagulantien_NOAK_2017-01.pdf)
- [71] Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al.: Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *European heart journal* 33:2821-30, 2012
- [72] Wharin, C. and V. Tagalakis, 2014. Management of venous thromboembolism in cancer patients and the role of the new oral anticoagulants. *Blood Rev.* 28: 1-8
- [73] [aulss3.veneto.it](http://aulss3.veneto.it)
- [74] Gouin-Thibault: Assessment of apixaban plasma levels by laboratory tests: suitability of three anti-Xa assays. A multicentre French GEHT study. *Thromb Haemost* 2014; 111(2):240-8
- [75] Chin PK, et al.: Coagulation assays and plasma fibrinogen concentrations in real-world patients with atrial fibrillation treated with dabigatran. *Br J Clin Pharmacol* 2014 Mar 5
- [76] Adcock DM, Gosselin R, Kitchen S, Dwyre DM: The effect of dabigatran on select specialty coagulation assays. *Am J Clin Pathol* 2013 Am J Clin Pathol. 2013 Jan;139(1):102-9
- [77] <https://www.aerzteblatt.de/archiv/197070/Venoese-Thromboembolien-Edoxaban-bei-Tumorpatienten>
- [78] Ruff CT et al.: Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–962
- [79] <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa>
- [80] <https://wikipharm.it/farmagenio/bugiardini/rivaroxaban-compresse-rivestite.html>
- [81] <https://codifa.it/farmaci/e/eliquis-compresse-rivestite-apixaban-trombolitici>
- [82] <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa>
- [83] [https://www.drk-haemotherapie.de/data/ausgabe\\_33/beitraege/haemo\\_28\\_final\\_web\\_25-31\\_fuellenbach.pdf](https://www.drk-haemotherapie.de/data/ausgabe_33/beitraege/haemo_28_final_web_25-31_fuellenbach.pdf)
- [84] *Der Internist* 9/2014
- [85] Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, Talajic M, Scanavacca M, Vardas PE, Kirchhof P, Hemmrich M, Lanius V, Meng IL, Wildgoose P, van Eickels M, Hohnloser SH, Investigators XV: Rivaroxaban vs. Vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2014; 35:3346-3355
- [86] <http://ec.europa.eu>
- [87] <http://www.fcsa.it/Content/DocumentiCongressi/XXVI/Relazioni/VenPom/0611Pengo.pdf>
- [88] Krupka S, Hoffmann A, Audebert H, Nabauer M, Zeymer U, Gothe H: Versorgung von Patienten mit Vorhofflimmern und Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten in Deutschland – ein systematisches Review; *Zeitschrift für Allgemeinmedizin.* Juni 2019: 259-264