

DMW

Deutsche Medizinische Wochenschrift

2021
146. Jahrgang
Seite S1–S16

Sonderdruck

**Interdisziplinäre
Aspekte der oralen
Antikoagulation mit
NOAKs bei Vorhof-
flimmern**

Gastherausgeber: C. Bode

*Mit freundlicher
Unterstützung
der Daichii Sankyo
Deutschland GmbH*

Copyright & Ownership

© 2021. Thieme.
All rights reserved.
Die Zeitschrift
*Deutsche Medizinische
Wochenschrift* ist
Eigentum von Thieme.
Georg Thieme Verlag KG,
Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart,
Germany
ISSN 0012-0472

Interdisziplinäre Aspekte der oralen Antikoagulation mit NOAKs bei Vorhofflimmern

Interdisciplinary aspects of oral anticoagulation with NOACs in atrial fibrillation



Prof. Dr. med. Daniel Dürschmied



Prof. Dr. med. Dr. h. c. Christoph Bode

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Christoph Bode
 Ärztlicher Direktor Klinik für Kardiologie und Angiologie I,
 Hugstetter Str. 55, 79106 Freiburg im Breisgau, Deutschland
 Tel.: +49/7 61/27 03 44 10
 Fax: +49/7 61/27 03 44 12
 christoph.bode@universitaets-herzzentrum.de

Bibliografie

Dtsch Med Wochenschr 2021; 146: S1
 DOI 10.1055/a-1393-2804
 ISSN 0012-0472
 © 2021. Thieme. All rights reserved.
 Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
 70469 Stuttgart, Germany

Eine Vielzahl unserer Patienten nimmt bereits dauerhaft Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen (NOAKs) ein und es werden in unserer alternden Gesellschaft in Zukunft vermutlich noch deutlich mehr werden. Obgleich der Umgang mit NOAKs für viele von uns zum medizinischen Alltag gehört, sehen wir uns immer wieder mit relevanten Fragen konfrontiert, deren Beantwortung nicht trivial ist. Wir hatten daher ausgewiesene Experten aus ganz Deutschland eingeladen, um interdisziplinäre Aspekte zur Antikoagulation zu diskutieren.

Wir fokussierten uns dabei auf die Hauptindikation für die Verschreibung von NOAKs: das nichtvalvuläre Vorhofflimmern. Damit meinen wir ein Vorhofflimmern, das nicht mit einer mittel- oder hochgradigen Mitralklappenstenose oder mit einem mechanischen Klappenersatz assoziiert ist, aber mit einem erhöhten CHA2DS2-VASc-Risikoscore für systemische Embolien einhergeht.

Weil das Vorhofflimmern im höheren Lebensalter besonders häufig vorkommt, war es uns wichtig, mit Prof. Roland Hardt einen erfahrenen Geriater gewinnen zu können, der insbesondere die Herausforderungen bei hohem Blutungsrisiko sowie einer Demenz ohne stabile Betreuungssituation diskutierte. Seine Mahnung, auch betagten Patienten eine indizierte Antikoagulation nicht vorzuenthalten, sollten wir ernst nehmen. Der Allgemeinmediziner Dr. Christoph Lembens schilderte die Schwierigkeiten, die sich durch die Antikoagulation im Praxisalltag ergeben, und beleuchtete unter anderem die Medikamentenadhärenz im Detail. Als Pharmakologe stellte Prof. Wolfgang Kämmerer heraus, welche Komedikationen sinnvoll und welche Kombinationen mit besonderen Risiken behaftet sind. Dem Nephrologen PD Dr. Wilhelm Schmitt gelang es sehr anschaulich, die unterschiedlichen Dosierungsschemata in Abhängigkeit der Nieren-

funktion darzustellen und hierbei besonders die praxisrelevanten Gesichtspunkte zu betonen.

Als Neurologe betrachtete Prof. Christoph Kleinschnitz aus der Sicht eines erfahrenen Behandlers die besondere Situation von Patienten nach einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) oder einem Schlaganfall. Zudem beantwortete er unter anderem die Frage, was man tun kann, wenn es trotz einer Antikoagulation zu einem Schlaganfall gekommen war. Als Clinical Trialist bewertete der Kardiologe Prof. Andreas Goette die riskante Kombinationstherapie aus NOAKs und einer plättchenhemmenden Therapie. Er zeigte überdies auf, was die Akutphase von der Langzeittherapie unterscheidet. Nach einer Koronarintervention scheint der aktuellen Datenlage zufolge eine Kombination aus einem NOAK, Clopidogrel und ASS in den meisten Fällen nicht langfristig nötig zu sein, weil moderne Stents innerhalb weniger Wochen vollständig endothelialisieren. ASS kann daher fast immer nach maximal 4 Wochen abgesetzt und so das Blutungsrisiko minimiert werden.

Unsere Ergebnisse haben wir nun unter dem Titel „Interdisziplinäre Aspekte der oralen Antikoagulation mit NOAKs bei Vorhofflimmern“ schriftlich zusammengefasst. Wir hoffen, dass Sie damit eine interessante Lektüre vorfinden, die Ihnen im Praxisalltag helfen wird. Dabei war es uns ein besonderes Anliegen, Ihnen auch möglichst übersichtliche Tabellen und Visualisierungen zur Verfügung zu stellen.

Interessenkonflikt

Vortrags- und Beraterhonorare für Bayer, Daiichi-Sankyo und Bristol-Myers Squibb.

Interdisziplinäre Aspekte der oralen Antikoagulation mit NOAKs bei Vorhofflimmern

Interdisciplinary aspects of oral anticoagulation with NOACs in atrial fibrillation

Autoren

Daniel Dürschmied¹, Andreas Goette², Roland Hardt³, Christoph Kleinschnitz⁴, Wolfgang Kämmerer⁵, Christoph Lembens⁶, Wilhelm Schmitt⁷, Christoph Bode¹

Institute

- 1 Kardiologie, Universitäts-Herzzentrum Freiburg
- 2 Medizinische Klinik II: Kardiologie und Intensivmedizin, St. Vincenz-Krankenhaus Paderborn GmbH
- 3 Abteilung Geriatrie, Universitätsklinik Mainz
- 4 Neurologie, Universitätsklinik Essen
- 5 Apotheke, Universitätsklinik Augsburg
- 6 Praxis für Innere Medizin und Allgemeinmedizin, Mainz
- 7 Nierenzentrum Weinheim

Schlüsselwörter

Vorhofflimmern, Antikoagulation, NOAK

Key words

Atrial fibrillation, anticoagulation, NOAK

Bibliografie

Dtsch Med Wochenschr 2021; 146: S2–S16

DOI 10.1055/a-1472-3188

ISSN 0012-0472

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Christoph Bode
Ärztlicher Direktor Klinik für Kardiologie und Angiologie I,
Hugstetter Str. 55, 79106 Freiburg im Breisgau, Deutschland
Tel.: +49/7 61/27 03 44 10
Fax: +49/7 61/27 03 44 12
christoph.bode@universitaets-herzzentrum.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Schlaganfallprophylaxe mit nicht von Vitamin K abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAKs) bei Patienten mit nicht-

valvulärem Vorhofflimmern (nvVHF) hat heute einen festen Platz in der klinischen Routine. Die Definition des nvVHF umfasst die Abwesenheit einer mechanischen Herzklappe und ein nicht mit einer mittel- oder hochgradigen Mitralklappenstenose einhergehendes Vorhofflimmern. Das Management der oralen Antikoagulation (OAK) erfordert eine starke Interdisziplinarität. Nicht zuletzt aus diesem Grund sind in der Praxis immer wieder Unsicherheiten zu beobachten, die für den einzelnen Patienten weitreichende Folgen haben können. Deshalb hat sich ein Gremium aus Vertretern von Allgemeinmedizin, Geriatrie, Kardiologie, Nephrologie und Neurologie versammelt, um praxisrelevante Aspekte aus den verschiedenen Disziplinen zu identifizieren und gemeinsam praktische Handreichungen zu erarbeiten, die die Therapiesicherheit für die Patienten im Alltag verbessern sollen (Übersicht siehe ► Abb. 1).

ABSTRACT

Stroke prophylaxis with non-vitamin K-dependent oral anticoagulants (NOAKs) in patients with non-valvular atrial fibrillation (nvVHF) is now firmly established in routine clinical practice. The definition of nvVHF includes the absence of a mechanical heart valve and AF not associated with moderate or high-grade mitral valve stenosis. The management of oral anticoagulation (OAC) requires a high degree of interdisciplinarity. Not least for this reason, uncertainties are repeatedly observed in practice, which can have far-reaching consequences for the individual patient. For this reason, a committee consisting of representatives from general medicine, geriatrics, cardiology, nephrology and neurology has gathered to identify aspects of practical relevance from the various disciplines and to jointly develop practical guidelines to improve therapy safety for patients in everyday life.

Grundlagen VHF und Antikoagulation

Bei einem großen Teil der VHF-Patienten liegt dem VHF eine atriale Kardiomyopathie zugrunde. Endokardiale Umbauprozesse begünstigen die Thrombogenese und tragen dazu bei, dass sich auch außerhalb einer unmittelbaren VHF-Episode Thromben bil-

den und Schlaganfälle auftreten können [1, 2]. Das individuelle Thromboembolierisiko eines VHF-Patienten lässt sich mit dem CHA₂DS₂-VASC-Score abschätzen. Die aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zum Management von VHF empfehlen eine OAK ab einem CHA₂DS₂-VASC-Score ≥ 2 bei Männern beziehungsweise ≥ 3 bei Frauen. Bei einem CHA₂DS₂-

Handlungsempfehlungen	Eignung der NOAKs*								
Eingeschränkte Nierenfunktion <ul style="list-style-type: none"> Bei Patienten mit CKD und einer CrCl ≥ 30 ml/min sollen zur OAK bevorzugt NOAKs eingesetzt werden (aktuelle Leitlinien). Eine adäquate Dosisanpassung ist notwendig, um supratherapeutische NOAK-Spiegel zu vermeiden. Bei Patienten im Grenzbereich einer schweren Funktionseinschränkung soll die Nierenleistung engmaschig und situationsabhängig überprüft werden. Der Einsatz von Dabigatran ist kritisch zu betrachten (renale Elimination 80 %, Kontraindikation Dabigatran bei CrCl <30 ml/min). Bei Dialysepatienten sollte eine OAK nur im Einzelfall durch einen Nephrologen indiziert werden (unzureichende Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit einer OAK). 	<table border="1"> <tr><td>Dabigatran</td><td>Red</td></tr> <tr><td>Rivaroxaban</td><td>Yellow</td></tr> <tr><td>Apixaban</td><td>Green</td></tr> <tr><td>Edoxaban</td><td>Green</td></tr> </table> (bei CrCl 15–50 ml/min)	Dabigatran	Red	Rivaroxaban	Yellow	Apixaban	Green	Edoxaban	Green
Dabigatran	Red								
Rivaroxaban	Yellow								
Apixaban	Green								
Edoxaban	Green								
Polypharmazie <ul style="list-style-type: none"> VKAs sind für die Polypharmazie nur eingeschränkt geeignet. Das gewählte NOAK soll ein geringes Wechselwirkungspotenzial und ein gutes Sicherheitsprofil besitzen. Edoxaban besitzt das geringste Interaktionspotenzial unter den Faktor-Xa-Inhibitoren. Das Risiko für schwere GI-Blutungen ist unter Apixaban und Edoxaban am geringsten. Patienten sollen nach der Anwendung von OTC-Produkten befragt werden (z. B. Johanniskraut, NSAR). 	<table border="1"> <tr><td>Dabigatran</td><td>Yellow</td></tr> <tr><td>Rivaroxaban</td><td>Yellow</td></tr> <tr><td>Apixaban</td><td>Yellow</td></tr> <tr><td>Edoxaban</td><td>Green</td></tr> </table>	Dabigatran	Yellow	Rivaroxaban	Yellow	Apixaban	Yellow	Edoxaban	Green
Dabigatran	Yellow								
Rivaroxaban	Yellow								
Apixaban	Yellow								
Edoxaban	Green								
Hohes Alter <ul style="list-style-type: none"> Der Nettonutzen der OAK steigt mit zunehmendem Alter. Bei entsprechender Indikation sollte eine OAK unabhängig vom Alter erfolgen. Liegt eine Kontraindikation gegen eine OAK vor, soll diese dokumentiert werden. Die NOAK-Dosis sollte fachinformationsgerecht anhand der jeweiligen Dosisreduktionskriterien gewählt werden. Ein erhöhtes Sturzrisiko ist kein Argument gegen eine OAK. Je älter der Patient und je komplexer die Situation ist (Multimorbidität, Polypharmazie, funktionelle Beeinträchtigungen), desto individueller ist die Therapieentscheidung zu treffen. 	<table border="1"> <tr><td>Dabigatran</td><td>Yellow</td></tr> <tr><td>Rivaroxaban</td><td>Yellow</td></tr> <tr><td>Apixaban</td><td>Green</td></tr> <tr><td>Edoxaban</td><td>Green</td></tr> </table>	Dabigatran	Yellow	Rivaroxaban	Yellow	Apixaban	Green	Edoxaban	Green
Dabigatran	Yellow								
Rivaroxaban	Yellow								
Apixaban	Green								
Edoxaban	Green								
Perioperatives Management <ul style="list-style-type: none"> Bei Eingriffen mit minimalem Blutungsrisiko ist kein Absetzen des NOAKs notwendig. Bei elektiven chirurgischen Eingriffen bestimmen maßgeblich das Blutungsrisiko des Eingriffs und die Nierenfunktion des Patienten die Dauer der NOAK-Pause. Ein Bridging mit NMH soll nicht mehr standardmäßig durchgeführt werden. 	<table border="1"> <tr><td>Dabigatran</td><td>Green</td></tr> <tr><td>Rivaroxaban</td><td>Green</td></tr> <tr><td>Apixaban</td><td>Green</td></tr> <tr><td>Edoxaban</td><td>Green</td></tr> </table>	Dabigatran	Green	Rivaroxaban	Green	Apixaban	Green	Edoxaban	Green
Dabigatran	Green								
Rivaroxaban	Green								
Apixaban	Green								
Edoxaban	Green								
Neurologische Erkrankungen <p><i>OAK nach ischämischem Schlaganfall/TIA:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Der Therapiebeginn hängt von der Schwere und der Symptomatik des Insults ab (ein bis 14 Tage). Tritt unter einer OAK ein Schlaganfall auf, können unzureichende NOAK-Plasmaspiegel (z. B. durch mangelnde Adhärenz, Arzneimittelinteraktion, Unterdosierung) ursächlich sein. <p><i>OAK nach intrazerebraler Blutung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Eine optimale Hypertoniekontrolle ist unerlässlich. <p><i>OAK bei schwerer Atherosklerose der Hals-/Hirngefäße</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Die Thrombendarteriektomie wird der Einlage eines Karotisstents vorgezogen, da diese keine duale Plättchenhemmung (DAPT) erfordert. 	<table border="1"> <tr><td>Dabigatran</td><td>White</td></tr> <tr><td>Rivaroxaban</td><td>White</td></tr> <tr><td>Apixaban</td><td>White</td></tr> <tr><td>Edoxaban</td><td>White</td></tr> </table>	Dabigatran	White	Rivaroxaban	White	Apixaban	White	Edoxaban	White
Dabigatran	White								
Rivaroxaban	White								
Apixaban	White								
Edoxaban	White								
VHF und koronare Herzerkrankung <ul style="list-style-type: none"> VHF-Patienten, die sich einer PCI unterziehen müssen, sollten nach einer kurzen Phase der Tripletherapie (ASS + NOAK + Clopidogrel) eine duale Therapie (NOAK + Clopidogrel) erhalten. Laut aktueller ESC-Leitlinie kann nach einer unkomplizierten PCI ≤ 7 Tagen initialer ASS-Gabe auf die duale Therapie übergegangen werden. Der Übergang auf die (N)OAK-Monotherapie soll nach bis zu sechs Monaten (Patienten mit CCS) bzw. nach bis zu zwölf Monaten (Patienten mit ACS) erfolgen. 	<table border="1"> <tr><td>Dabigatran</td><td>Green</td></tr> <tr><td>Rivaroxaban</td><td>Green</td></tr> <tr><td>Apixaban</td><td>Green</td></tr> <tr><td>Edoxaban</td><td>Green</td></tr> </table>	Dabigatran	Green	Rivaroxaban	Green	Apixaban	Green	Edoxaban	Green
Dabigatran	Green								
Rivaroxaban	Green								
Apixaban	Green								
Edoxaban	Green								
Allgemeinmedizinische Aspekte <ul style="list-style-type: none"> Die zentralen Aufgaben des Allgemeinarztes als interdisziplinäre Schnittstelle beinhalten <ul style="list-style-type: none"> die Fortführung einer in der Klinik initiierten OAK, die Prüfung eventueller Wechselwirkungen im Rahmen einer Polypharmazie und die regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion im Hinblick auf Dosisanpassungen. Die Einmalgabe (Rivaroxaban, Edoxaban) ist für die Compliance des Patienten vorteilhaft. Tendiert ein Patient dazu, die Einnahme zu vergessen, kann dies bei einer einmal täglichen Dosierung einen größeren Einfluss haben als bei zweimal täglicher Dosierung (Dabigatran, Apixaban) 	<table border="1"> <tr><td>Dabigatran</td><td>Green</td></tr> <tr><td>Rivaroxaban</td><td>Green</td></tr> <tr><td>Apixaban</td><td>Green</td></tr> <tr><td>Edoxaban</td><td>Green</td></tr> </table>	Dabigatran	Green	Rivaroxaban	Green	Apixaban	Green	Edoxaban	Green
Dabigatran	Green								
Rivaroxaban	Green								
Apixaban	Green								
Edoxaban	Green								

* Die Farbgebung spiegelt die Einschätzung des Expertengremiums zur Eignung der NOAKs in den verschiedenen Bereichen wider und basiert auf Studienlage, eigener Einschätzung und Fachinformation. Grün: gut geeignet (Fachinformation und Expertenmeinung); Gelb: bedingt geeignet (Fachinformation, Datenlage und Expertenmeinung weichen von FI ab); Rot: nicht geeignet (Fachinformation und Expertenmeinung); Weiß: geeignet (aufgrund Expertenmeinung).

► **Abb. 1** Übersicht der Handlungsempfehlungen und Eignung der NOAKs bei Vorhofflimmern.

► **Tab. 1** Charakteristika der 4 zugelassenen NOAKs [4–7].

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Wirkweise	Thrombin-Inhibitor	Faktor-Xa-Inhibitor	Faktor-Xa-Inhibitor	Faktor-Xa-Inhibitor
Einnahmefrequenz/Tag	2 ×	1 × (mit einer Mahlzeit)	2 ×	1 ×
Renale Ausscheidung	80 %	35 %	27 %	50 %
Metabolismus				
▪ CYP3A4	nein	ja	ja	minimal (< 10 %)
▪ P-Glykoprotein	ja	ja	ja	ja
Halbwertszeit (h)	12–17	5–13	12	10–14

► **Tab. 2** Dosisreduktionskriterien der NOAKs zur Schlaganfallprophylaxe bei nvVHF [4–7].

Kriterium	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
normale Dosis	2 × 150 mg	1 × 20 mg	2 × 5 mg	1 × 60 mg
Dosisreduktion	2 × 110 mg empfohlen bei: <ul style="list-style-type: none"> Alter ≥ 80 Jahre gleichzeitigem Einsatz von Verapamil erwägen bei: <ul style="list-style-type: none"> Alter 75–80 Jahre CrCl 30–50 ml/min Gastritis, Ösophagitis, gastroösophagealem Reflux erhöhtem Blutungsrisiko 	1 × 15 mg bei eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl 15–49 ml/min)	2 × 2,5 mg bei schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15–29 ml/min) oder bei mind. 2 der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> Alter ≥ 80 Jahre geringes Körpergewicht (≤ 60 kg) Serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl (133 µmol/l) 	1 × 30 mg bei mind. einem der folgenden klinischen Faktoren: <ul style="list-style-type: none"> eingeschränkte Nierenfunktion (CrCl 15–50 ml/min) geringes Körpergewicht (≤ 60 kg) Einnahme der P-gp-Inhibitoren Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol, Ciclosporin

VASc-Score 1 bei Männern beziehungsweise 2 bei Frauen sollte diese erwogen werden [3].

Die NOAKs haben das Management der oralen Antikoagulation maßgeblich verändert. Derzeit stehen 4 Substanzen zur Verfügung: der Thrombininhibitor Dabigatran und die 3 Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban (in der Reihenfolge der Zulassung) [4–7]. In den einzelnen Zulassungsstudien erwies sich jede der Substanzen hinsichtlich der Vermeidung von Schlaganfällen und systemischen Embolien als dem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) Warfarin nicht unterlegen [8–11]. Eine zusammenfassende Metaanalyse der 4 Studien wies schließlich darauf hin, dass die NOAKs das Schlaganfallrisiko im Vergleich zu den VKAs signifikant um knapp 20 % senken können [12]. Der wesentliche Vorteil aller 4 Substanzen im Vergleich zu Warfarin liegt in der signifikanten Reduktion intrazerebraler Blutungen [12]. Bei Dabigatran, Apixaban und Edoxaban traten auch schwere Blutungsereignisse insgesamt seltener auf als unter VKAs [8–10].

Zur standardisierten Einschätzung des mit VHF assoziierten Blutungsrisikos wurden verschiedene Scores entwickelt. Aktuelle Analysen zufolge scheint der HAS-BLED-Score am besten dafür geeignet zu sein, Patienten mit hohem Blutungsrisiko und modifizierbare Risikofaktoren zu identifizieren [3]. Der HAS-BLED-Score berücksichtigt 7 klinische Faktoren, die das Blutungsrisiko erhöhen können. Die prophylaktische Behandlung mit OAKs erfordert

ab einer Punktzahl von 3 im HAS-BLED-Score eine engmaschige Überwachung, da von einem erhöhten Blutungsrisiko auszugehen ist [3].

Ein besonders kritisches Thema ist die orale Antikoagulation bei Lebererkrankungen. Diese sind mit einem erhöhten Risiko für Blutungen assoziiert, weshalb eine NOAK-Therapie bei fortgeschrittenen Lebererkrankungen kontraindiziert ist [3]. Im Fall von schweren, unkontrollierbaren Blutungen stehen für 3 der 4 NOAKs spezifische Antidote zur Verfügung. Dies sind Idarucizumab für Dabigatran und Andexanet alfa für die Faktor-Xa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban [3].

Die 4 NOAKs unterscheiden sich in ihren pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften (► **Tab. 1**). Diese beeinflussen unter anderem die Dosierung, die Einnahmefrequenz, das Wechselwirkungspotenzial und das Vorgehen bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionseinschränkungen. Somit sind sie die Entscheidungsgrundlage für die Frage „Welches NOAK für welchen Patienten“, die in den folgenden Abschnitten diskutiert wird. ► **Tab. 2** fasst übersichtlich die Dosierung und die Dosisreduktionskriterien der einzelnen Substanzen in der Indikation Schlaganfallprophylaxe bei nvVHF zusammen.

CrCl in ml/min (Cockcroft-Gault)	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
> 50	2x 150 mg	1x 20 mg	2x 5 mg oder 2,5 mg*	1x 60 mg#
30–49	2x 110 mg oder 150 mg**	1x 15 mg		1x 30 mg
15–29	nicht empfohlen	nicht empfohlen	2x 2,5 mg	nicht empfohlen
< 15			nicht empfohlen	

Gegebenenfalls sind weitere Dosisreduktionskriterien zu beachten (siehe Tabelle 3).

* Nur wenn mind. ein weiteres der folgenden Kriterien vorliegt: Alter \geq 80, Körpergewicht $<$ 60 kg, Serumkreatinin \geq 1,5 mg/dl (133 μ mol/l).

** Die Wahl der Tagesdosis sollte auf Grundlage einer individuellen Beurteilung des thromboembolischen Risikos und des Blutungsrisikos erfolgen.

► **Abb. 2** Dosierung der NOAKs bei Vorhofflimmern in Abhängigkeit von der Nierenfunktion [4–7].

OAK bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD: Chronic Kidney Disease) tritt VHF deutlich häufiger auf als in der altersgleichen Bevölkerung mit normaler Nierenfunktion [13]. Zudem steigt mit abnehmender Nierenfunktion das Risiko für einen Schlaganfall [13], und gleichzeitig ist das Blutungsrisiko bei CKD-Patienten erhöht [14]. Insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener CKD stellt diese Risikokombination den Behandler bei der Wahl einer geeigneten OAK vor eine Herausforderung.

Phenprocoumon ist in Deutschland bei Patienten mit einer manifesten Nierenfunktionseinschränkung formal kontraindiziert [15]. Dennoch kommen VKAs im praktischen Alltag zum Einsatz. Dies ist nicht unproblematisch, denn experimentell beschleunigen diese die Gefäßkalzifikation [16] und stehen damit im Verdacht, eine Kalziphylaxie bei Dialysepatienten vorantreiben zu können [17]. Darüber hinaus sind VKAs in der Langzeitanwendung mit einer Progredienz der CKD assoziiert [18].

Die Datenlage zur Anwendung von NOAKs ist für Patienten mit milder bis moderater Nierenfunktionseinschränkung (CrCl \geq 30 ml/min entspricht CKD 1–3) robust, da diese in die Zulassungsstudien eingeschlossen wurden [8–11].

Die Nierenfunktion wurde in den meisten NOAK-Studien mit der Cockcroft-Gault-Methode abgeschätzt. Dieser Aspekt ist für die Praxis wichtig, da die Bestimmung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) heute üblicherweise mit der MDRD-Formel oder der CKD-EPI-Formel erfolgt. Daher kann es sinnvoll sein, im Hinblick auf eine Antikoagulation mit einem NOAK eine Umrechnung vorzunehmen. Eine Möglichkeit dazu bieten Onlinetools wie der „Nierenrechner“: www.nierenrechner.de. Darüber hinaus ist es bei einer sehr großen oder sehr geringen Muskelmasse möglicherweise ratsam, die Nierenfunktion mittels Sammelurins und der Bestimmung der Kreatininclearance tatsächlich zu messen und nicht nur über die oben genannten Formeln abzuschätzen. Denn hinsichtlich der Einsetzbarkeit und Dosierung der Substanzen können sich erhebliche Abweichungen ergeben.

Bei der Anwendung von NOAKs sollte bei Patienten mit Niereninsuffizienz generell beachtet werden, dass alle 4 Substanzen zu jeweils unterschiedlichen Anteilen renal eliminiert werden. Folglich kann sich der NOAK-Plasmaspiegel und somit auch das Blutungsrisiko bei eingeschränkter Nierenfunktion erhöhen. Aus

diesem Grund ist es wichtig, die Dosis des gewählten NOAKs an die individuelle Nierenfunktion des Patienten anzupassen (► **Abb. 2**). Dabigatran, das zu 80 % renal eliminiert wird [6] (► **Tab. 1**), ist bei eingeschränkter Nierenleistung eher zu vermeiden.

Insbesondere sollte man bei Patienten, die sich im Grenzbereich einer schweren Nierenfunktionseinschränkung befinden, mehrere Faktoren beachten:

Besteht ein hohes Risiko, dass sich die Nierenleistung zumindest temporär deutlich und eventuell unbemerkt verschlechtert (z. B. bei höhergradiger Herzinsuffizienz, bei rezidivierenden Durchfällen, gastrointestinalen Infekten oder Exsikkose bei geringer Trinkmenge v. a. bei Hitzeperioden), sollte vorsichtig dosiert werden. Zusätzlich sollte die Nierenfunktion in der akuten Risikosituation oder mindestens monatlich bestimmt werden. Wird die Nierenfunktion mittels eGFR abgeschätzt und nicht mittels Kreatininclearance gemessen, sollte man bei Patienten mit relativ großer Muskelmasse eher die höhere Dosis wählen, da bei diesen Personen die tatsächliche Nierenleistung oft besser ist als die Schätzformeln nahelegen. Umgekehrt sollte bei muskelarmen, kachektischen Personen niedrig dosiert werden.

Antikoagulation bei CKD 1–3 (eGFR \geq 30–50 ml/min)

Autoren des Cochrane-Netzwerks führten eine zusammenfassende Metaanalyse der Daten von insgesamt 12 545 Patienten mit einer Nierenfunktionseinschränkung überwiegend im Stadium CKD 3 durch. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die NOAKs bei dieser Patientenpopulation ähnlich wie bei Nierengesunden die Schlaganfallrate im Vergleich zu Warfarin deutlich senken (Relatives Risiko [RR] = 0,81, 95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,65–1,00). Blutungskomplikationen waren im Vergleich zu Warfarin nicht signifikant reduziert (RR = 0,79, 95 %-KI: 0,59–1,04) [19]. Subgruppenanalysen aus den einzelnen Zulassungsstudien belegen ein selteneres Auftreten schwerer Blutungen im Vergleich zu VKAs für Edoxaban und Apixaban, jedoch nicht für Rivaroxaban und Dabigatran [20–22].

Antikoagulation bei CKD 4 (eGFR \geq 15–30 ml/min)

Patienten mit einer CrCl $<$ 30 ml/min waren in den Zulassungsstudien weitestgehend ausgeschlossen, weshalb zu dieser Population kaum gesicherte Daten verfügbar sind. Die bestehenden Zulas-

sungen von Edoxaban, Apixaban und Rivaroxaban beruhen auf pharmakokinetischen und nicht auf klinischen Daten. Die meisten Experten empfehlen eine Gerinnungshemmung [23]. Dabigatran ist ab diesem Stadium kontraindiziert [6].

Antikoagulation bei CKD 5 (eGFR < 15 ml/min) und CKD 5 mit Dialyse (CKD5 D)

Formal werden die Faktor-Xa-Inhibitoren bei Patienten mit einer CrCl < 15 ml/min nicht zugelassen beziehungsweise empfohlen [4, 5, 7]. Die Datenlage erlaubt keine eindeutige Empfehlung für oder gegen eine OAK. Bei Dialysepatienten setzt etwa die Hälfte der Nephrologen eine Antikoagulation ein [24]. Die meisten retrospektiven Studien sprechen für eine erhöhte Mortalität von Dialysepatienten unter VKAs [25, 26]. Apixaban könnte auf der Basis retrospektiver Daten auch bei Dialysepatienten eine Option sein [27]. Rivaroxaban und Dabigatran weisen dagegen bei CKD 5D gegenüber Warfarin erhöhte Blutungskomplikationen einschließlich tödlicher Blutungen auf und sollten eher nicht eingesetzt werden [28]. Eine OAK sollte nach Einschätzung des individuellen Risikos des einzelnen Patienten nach Möglichkeit in Absprache mit einem Nephrologen entschieden werden. Daten aus prospektiven Studien werden voraussichtlich in wenigen Jahren zur Verfügung stehen und für mehr Klarheit sorgen.

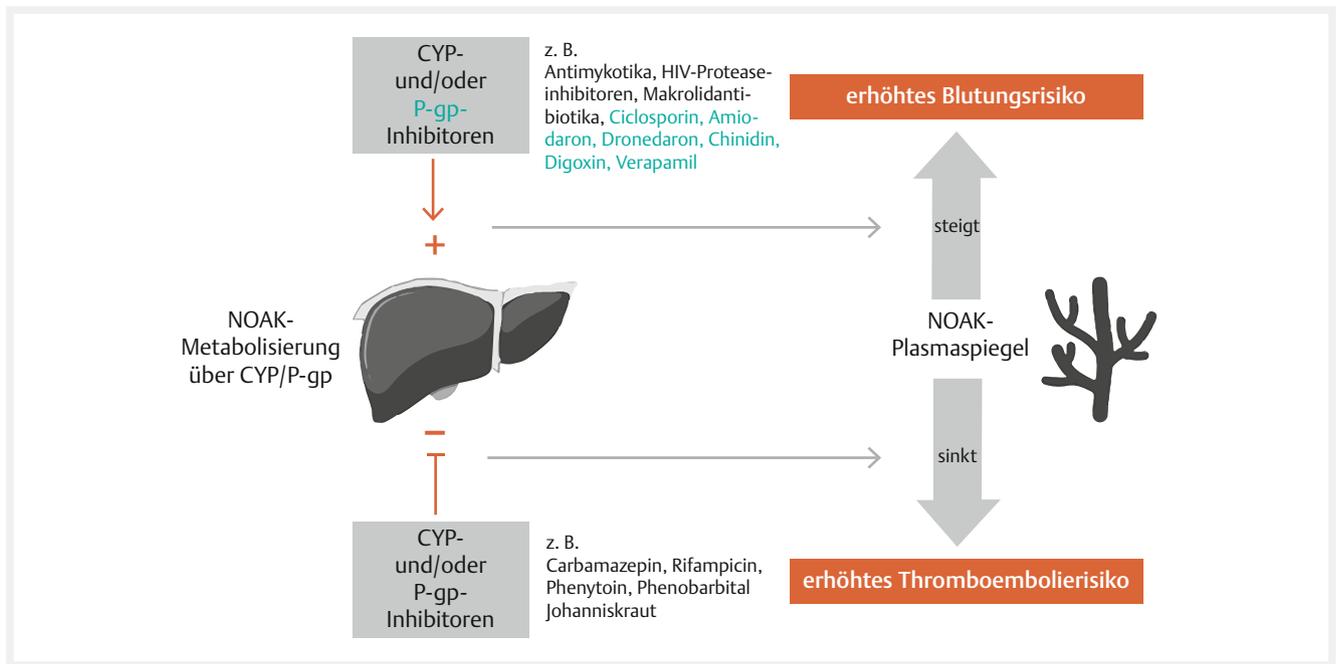
HANDLUNGSEMPFEHLUNGEN

- Bei Patienten mit CKD und einer CrCl \geq 30 ml/min sollen zur OAK bevorzugt NOAKs eingesetzt werden (aktuelle Leitlinien).
- Eine adäquate Dosisanpassung ist notwendig, um supratherapeutische NOAK-Spiegel zu vermeiden.
- Bei Patienten im Grenzbereich einer schweren Nierenfunktionseinschränkung soll die Nierenleistung engmaschig und situationsabhängig überprüft werden.
- Der Einsatz von Dabigatran ist kritisch zu betrachten (renale Elimination 80 %, Kontraindikation Dabigatran bei CrCl < 30 ml/min).
- Bei Dialysepatienten sollte eine OAK nur im Einzelfall durch einen Nephrologen indiziert werden (unzureichende Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit einer OAK).

OAK bei Polypharmazie

Polypharmazie, meist definiert als die Einnahme von 5 oder mehr verschiedenen Medikamenten, steht in engem Zusammenhang mit einer Multimorbidität [29]. Folglich betrifft sie vorwiegend alte und hochbetagte Patienten, kommt aber auch bei Karzinompatienten, Patienten unter Immunsuppressiva und bei HIV-Patienten vor. In Deutschland nehmen etwa 42 % der über 65-Jährigen \geq 5 Medikamente ein – mit steigender Tendenz [30]. Doch eine Polypharmazie birgt folgende Risiken [29–31]:

- Arzneimittelwechselwirkungen können zu unerwünschten Nebenwirkungen führen.
 - Es kommt häufiger zu Medikationsfehlern.
- Die Adhärenz sinkt mit der Komplexität des Medikationsplans.
- Die Kombination einer oralen Antikoagulation mit anderen Medikamenten benötigt besondere Aufmerksamkeit, da unerwünschte Arzneimittelwechselwirkungen das Risiko für Blutungen oder Schlaganfälle erhöhen.
- Im Rahmen einer Polypharmazie ist es für die Patientensicherheit wichtig, ein Antikoagulans zu wählen, das
1. ein möglichst geringes Wechselwirkungspotenzial aufweist,
 2. ein hohes Sicherheitsprofil besitzt und
 3. besonders bei Älteren gut untersucht ist (siehe Kapitel „OAK beim geriatrischen Patienten“).
- Die VKAs erscheinen aufgrund ihres engen therapeutischen Bereichs und ihres hohen Wechselwirkungspotenzials [15] für die Polypharmazie prinzipiell weniger geeignet. Das Wechselwirkungspotenzial der NOAKs ist generell geringer als das der VKAs, jedoch können auch bei ihnen Arzneimittelinteraktionen auftreten [32]. Diese sind bei den 4 Substanzen unterschiedlich. Das jeweilige Wechselwirkungspotenzial wird wesentlich durch die unterschiedlichen Eliminations- und Metabolisierungswege bestimmt (► **Tab. 1**). Arzneimittelinteraktionen bestimmter NOAKs finden hauptsächlich über Cytochrom-P450(CYP)-Enzyme und den Transmembrantransporter P-Glykoprotein (P-gp) statt. Wird die Metabolisierung eines NOAKs durch CYP- und/oder P-gp-Inhibitoren inhibiert, steigt die Plasmakonzentration und damit auch das Blutungsrisiko (► **Abb. 3**) [4–7]. Umgekehrt können CYP- und/oder P-gp-Induktoren den NOAK-Plasmaspiegel so weit absinken lassen, dass eine ausreichende Antikoagulation nicht mehr gewährleistet ist [32]. ► **Abb. 3, 4** geben eine Übersicht über die wichtigsten Arzneimittel, die das CYP-System und/oder den P-gp-Transporter beeinflussen. Dazu zählen nicht nur verschreibungspflichtige Medikamente, sondern auch sogenannte Over-the-Counter(OCT)-Produkte wie Johanniskraut. Unter den Faktor-Xa-Antagonisten besitzt Edoxaban, das nur zu einem geringen Anteil über CYP3A4 metabolisiert wird (< 10 %), das geringste Interaktionspotenzial [4–7] (► **Abb. 4**).
- Das Sicherheitsprofil ist ein bedeutender Faktor bei der Wahl eines NOAKs im Rahmen der Polypharmazie, da gerade ältere Patienten ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen. Zudem steigt die Zahl von schweren Blutungskomplikationen bei der Kombination von gerinnungshemmenden Arzneimitteln signifikant an [33]. Dabei ist zu beachten, dass auch NSAR (nichtsteroidale Antirheumatika) und SSRI/SNRI (Serotonin-/Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) die Blutgerinnung beeinflussen. Im Fokus stehen dabei insbesondere Blutungen des Gastrointestinaltrakts (GI-Blutungen) im Zusammenhang mit Vorerkrankungen (siehe Abschnitt „NOAKs beim geriatrischen Patienten“).
- Laut einer aktuellen Netzwerk-Metaanalyse, die die Daten von knapp 140 000 Patienten aus 25 randomisierten, kontrollierten Studien einbezog, besitzen Apixaban und Edoxaban das beste Sicherheitsprofil hinsichtlich schwerer GI-Blutungen [34]. Das Risiko für eine schwere GI-Blutung im Vergleich zur konventionellen Therapie war demnach für Apixaban (Odds Ratio [OR] = 0,77; 95 %-KI: 0,53–1,07), Edoxaban (OR = 0,86; 95 %-KI: 0,52–1,18) und Dabigatran (OR = 1,22; 95 %-KI: 0,82–1,69) nicht erhöht. Rivaroxaban war dagegen mit einem signifikant höheren Risiko für schwere GI-Blutung assoziiert (OR = 1,37; 95 %-KI: 1,00–1,85)



► **Abb. 3** Einfluss von CYP/P-gp-Inhibitoren und -Induktoren auf das Blutungs- und Thromboembolierisiko.

als die konventionelle Therapie [34]. Die Autoren haben zudem eine Rangfolge der unterschiedlichen Behandlungsoptionen erstellt. Apixaban hatte der Analyse zufolge die höchste Wahrscheinlichkeit, die sicherste Behandlungsoption in Bezug auf das Risiko einer schweren GI-Blutung zu sein (89,1%), gefolgt von Edoxaban (77,4%), der konventionellen Therapie (51,4%), Dabigatran (23,8%) und Rivaroxaban (8,3%) [34].

Eine Möglichkeit, das Blutungsrisiko bei Risikopatienten weiter zu senken, ist die begleitende Gabe eines Protonenpumpeninhibitors (PPI) zur OAK. Wie eine retrospektive Kohortenstudie belegt, senkt die PPI-Begleittherapie das Risiko für Blutungen des oberen GI-Trakts signifikant [35]. Untersucht wurde dies für die NOAKs Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban, während Edoxaban im Untersuchungszeitraum noch nicht zur Verfügung stand [35].

HANDLUNGSEMPFEHLUNGEN

- VKAs sind für die Polypharmazie nur eingeschränkt geeignet.
- Das gewählte NOAK soll ein geringes Wechselwirkungspotenzial und ein gutes Sicherheitsprofil besitzen.
- Edoxaban besitzt das geringste Interaktionspotenzial unter den Faktor-Xa-Inhibitoren.
- Unter den NOAKs ist das Risiko für schwere GI-Blutungen unter Apixaban und Edoxaban am geringsten.
- Patienten sollen nach der Anwendung von OTC-Produkten befragt werden (z. B. Johanniskraut, NSAR).

OAK beim geriatrischen Patienten

Bei allen VHF-Patienten >75 Jahre besteht nach dem CHA₂DS₂-VASc-Score formal die Indikation zur Antikoagulation [3]. Jedoch belegen Real-World-Daten aus den USA gerade in dieser Altersgruppe eine gravierende Unterversorgung: Von 90 000 Patienten im Durchschnittsalter von knapp 80 Jahren mit ischämischem Schlaganfall hatten 80% keine adäquate OAK erhalten, obwohl ein VHF anamnestisch bekannt war. In zwei Dritteln der Fälle waren dafür keine Gründe zu ermitteln [36]. Es ist anzunehmen, dass mehrere Besonderheiten des älteren Patienten die Entscheidung für eine OAK erschweren. Dazu zählen unter anderem

- ein erhöhtes GI-Blutungsrisiko aufgrund alterstypischer Begleiterkrankungen wie Ulcera ventriculi/duodeni oder Kolonpolypen,
- ein erhöhtes Risiko für intrakranielle beziehungsweise intrazerebrale Blutungen aufgrund von Gefäßveränderungen,
- ein erhöhtes Sturzrisiko und
- Demenzerkrankungen.

Es ist jedoch mehrfach belegt, dass VHF-Patienten mit zunehmendem Alter von einer OAK profitieren [37–40]. Daten des PREFER-AF-Registers zufolge ist der klinische Nettonutzen einer OAK im Vergleich zu keiner OAK bei über 90-jährigen Patienten etwa 4-mal so hoch wie bei Patienten unter 85 Jahren (► **Abb. 5**). Drei Viertel dieser Patienten hatten ein VKA erhalten [37].

Die Subgruppenanalysen der Zulassungsstudien zeigen bei älteren Patienten einen Vorteil zugunsten der NOAKs. So ist im Fall von Edoxaban der primäre klinische Nettonutzen (Kombination aus Schlaganfall, systemischen embolischen Ereignissen (SEE), schwere Blutung oder Tod jeglicher Ursache) gegenüber VKAs umso ausgeprägter, je älter die Patienten sind (absolute Risikodif-

	CYP/ P-gp ↑	CYP/ P-gp ↓	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Antiarrhythmika						
Amiodaron	+		mit Vorsicht	nicht untersucht	keine Anpassung	keine Anpassung
Chinidin	+		mit Vorsicht	nicht untersucht	keine Anpassung	keine Anpassung
Dronedaron	++		kontraindiziert	vermeiden	nicht empfohlen	Dosisanpassung
Antibiotika						
Erythromycin	++		nicht untersucht	keine Anpassung ¹	nicht untersucht	Dosisanpassung
Rifampicin		+	vermeiden	vermeiden	mit Vorsicht	mit Vorsicht
Antiepileptika						
Carbamazepin		+	vermeiden	vermeiden	mit Vorsicht	mit Vorsicht
Phenobarbital		+	vermeiden	vermeiden	mit Vorsicht	mit Vorsicht
Phenytoin		+	vermeiden	vermeiden	mit Vorsicht	mit Vorsicht
Azol-Antimykotika						
Fluconazol	+		nicht untersucht	keine Anpassung	nicht untersucht	nicht untersucht
Itraconazol	+		kontraindiziert	nicht empfohlen	nicht empfohlen	nicht untersucht
Ketoconazol	++		kontraindiziert	nicht empfohlen	nicht empfohlen	Dosisanpassung
Posaconazol	+		mit Vorsicht	nicht empfohlen	nicht empfohlen	nicht untersucht
Voriconazol	+		nicht untersucht	nicht empfohlen	nicht empfohlen	nicht untersucht
HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir)			nicht empfohlen	nicht empfohlen	nicht empfohlen	nicht untersucht
Immunmodulatoren						
Ciclosporin	++		kontraindiziert	nicht untersucht	nicht empfohlen	Dosisanpassung
Tacrolimus	+		nicht empfohlen	nicht untersucht	nicht untersucht	nicht untersucht
Andere						
Ticagrelor	+		mit Vorsicht	Sekundärprävention nach ACS nicht empfohlen andere: mit Vorsicht	nicht untersucht	nicht untersucht
Verapamil	+		Dosisanpassung	nicht untersucht	keine Anpassung	keine Anpassung
OCT-Produkte						
Johanniskraut		++	vermeiden	vermeiden	mit Vorsicht	mit Vorsicht

¹ Vorsicht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

ACS = akutes Koronarsyndrom

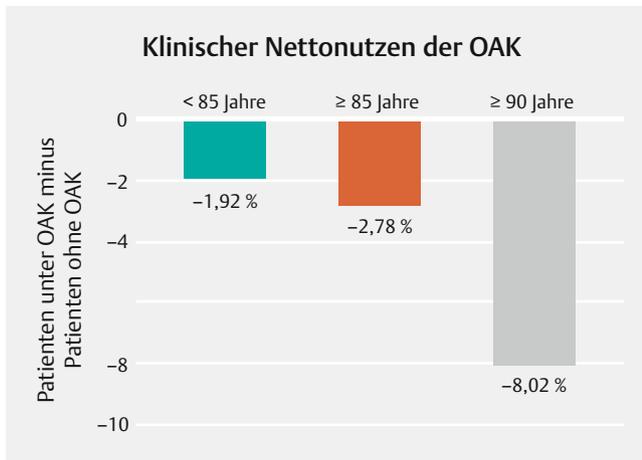
► **Abb. 4** Wechselwirkungen bei NOAKs [4–7].

ferenz in Ereignissen pro 10 000 Patientenjahre < 65 Jahre: –5 Ereignisse; 65 bis 74 Jahre: –94 Ereignisse, ≥ 75 Jahre: –144 Ereignisse) [38]. In einer altersstratifizierten Analyse der Zulassungsstudie von Apixaban war das Risiko für schwere und intrakranielle Blutungen im Vergleich zu VKAs bei Patienten ≥ 75 Jahre stärker reduziert als bei Patienten < 65 Jahre [40].

Daten zu allen 4 NOAKs bietet eine aktuelle Metaanalyse, die deren Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil mit dem von VKAs bei Patienten < 75 Jahre und ≥ 75 Jahre vergleicht [39]. In puncto Wirksamkeit verhalten sich die Substanzen demnach homogen. Während bei Patienten < 75 Jahre Schlaganfälle unter NOAKs ähnlich häufig auftreten wie unter VKAs (RR = 0,97, 95 %-KI: 0,79–1,18), profitieren Patienten ≥ 75 Jahre von einer 30 %igen Risikoreduktion (RR = 0,70, 95 %-KI: 0,61–0,80). Im Sicherheitsprofil bei

Patienten ≥ 75 Jahre bestehen jedoch deutliche Unterschiede zwischen den 4 Präparaten. Lediglich Apixaban und Edoxaban reduzieren das Risiko für schwere Blutungen in der Population ≥ 75 Jahre signifikant (Apixaban: HR [Hazard Ratio] = 0,67; 95 %-KI: 0,55–0,80; Edoxaban: HR = 0,67; 95 %-KI: 0,69–0,97). Während hochdosiertes Dabigatran bei Patienten < 75 Jahre zu einer signifikanten Verringerung schwerer Blutungsereignisse führt, geht dieser Effekt in der älteren Population verloren. Rivaroxaban ist dem VKA hinsichtlich schwerer Blutungen in keiner Altersgruppe überlegen [39].

Ein erhöhtes Sturzrisiko zählt zu den Hauptgründen, einem geriatrischen Patienten eine OAK vorzuenthalten [41]. Bereits im Jahr 1999 wurde jedoch berechnet, dass ein Patient 295 Stürze pro Jahr erleben müsste, damit das Risiko für subdurale Blutun-



► **Abb. 5** Klinischer Nettonutzen der OAK versus keine OAK in Abhängigkeit vom Alter. Der Nettonutzen setzt sich zusammen aus den Endpunkten ischämischer Schlaganfall, systemisches thromboembolisches Ereignis, Myokardinfarkt, hämorrhagischer Schlaganfall und schwere Blutung (nach Patti et al. [37]).

gen, das mit einer VKA-Antikoagulation verbunden ist, den Nutzen einer OAK aufheben würde [42]. Für Apixaban und Edoxaban stehen Subgruppenanalysen aus den Zulassungsstudien zur Verfügung, die ein konstantes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil im Vergleich zu VKAs bei Patienten mit erhöhtem Fallrisiko belegen [43, 44].

Die Demenz gilt seit etwa 10 Jahren nicht mehr als Kontraindikation für eine OAK. Trotzdem erhalten Demenzpatienten immer noch deutlich seltener eine OAK als Patienten ohne demenzielles Syndrom [45]. Bei der Indikationsstellung für eine OAK ist sicherlich das Ausmaß der funktionellen Beeinträchtigungen durch die Demenz zu berücksichtigen. Jedoch besteht kein Anlass, diese Patienten von einer wirksamen Schlaganfallprävention auszuschließen, solange eine erhaltenswerte Lebensqualität konstatiert werden kann. Dabei sollte allerdings sichergestellt sein, dass sich der Patient in einer stabilen Betreuungssituation befindet und die Therapieadhärenz gewährleistet werden kann.

Eine individuelle Risikoeinschätzung sollte für jeden geriatrischen Patienten erfolgen. Statt zu fragen, ob der Patient eine OAK erhalten soll, sollte die Frage jedoch vielmehr lauten: „Gibt es einen triftigen Grund, der gegen eine OAK spricht?“ Dieser Grund sollte dokumentiert werden.

Bei der Wahl eines geeigneten NOAKs für den geriatrischen Patienten gelten in besonderem Maße die Empfehlungen aus den vorangegangenen Kapiteln (OAK bei Nierenfunktionseinschränkung und Polymedikation). Ein besonderes Augenmerk ist auf die Wahl der passenden Dosis zu richten, da Dosisreduktionskriterien wie eine eingeschränkte Nierenfunktion oder bestimmte Begleitmedikationen im Alter häufiger zutreffen. Während bei Dabigatran ein Alter ≥ 80 Jahre ein eigenständiges Dosisreduktionskriterium darstellt [6], ist bei den Faktor-Xa-Inhibitoren ein hohes Alter allein jedoch kein Grund für eine Dosisreduktion [4, 5, 7].

HANDLUNGSEMPFEHLUNGEN

- Der Nettonutzen der OAK steigt mit zunehmendem Alter.
- Bei entsprechender Indikation sollte eine OAK unabhängig vom Alter erfolgen.
- Liegt eine Kontraindikation gegen eine OAK vor, soll diese dokumentiert werden.
- Die NOAK-Dosis sollte fachinformationsgerecht anhand der jeweiligen Dosisreduktionskriterien gewählt werden.
- Ein erhöhtes Sturzrisiko ist kein Argument gegen eine OAK.
- Je älter der Patient und je komplexer die Situation (Multimorbidität, Polypharmazie, funktionelle Beeinträchtigungen), desto individueller ist die Therapieentscheidung zu treffen.

Periprozedurales Management der OAK

Das perioperative Management bei VHF-Patienten wird in verschiedenen Leitlinien aufgegriffen. Grundsätzlich gilt es, das patientenindividuelle und prozedurassoziierte Blutungsrisiko gegen das ebenso patientenindividuelle und prozedurassoziierte Thromboembolierisiko bei einer eventuellen Pausierung der Antikoagulation abzuwägen [3, 32, 46].

Bei einfachen Eingriffen und interventionellen Untersuchungen ist es nicht notwendig, die orale Antikoagulation zu unterbrechen, wenn diese mit einem minimalen Blutungsrisiko verbunden beziehungsweise für eine unmittelbare Blutstillung mit einfachen Mitteln gut zugänglich sind [32]. Dazu zählen im Klinik- beziehungsweise Praxisalltag häufige Eingriffe wie beispielsweise Zahnextraktionen, Augenoperationen oder kleine dermatologische Operationen (► **Abb. 6**). Der Eingriff sollte im Talspiegel der NOAK-Plasmakonzentration, also circa 12 beziehungsweise 24 Stunden nach der letzten NOAK-Einnahme, erfolgen. War die Operation komplikationsfrei und sind eventuelle Blutungen gestillt, kann die Antikoagulation nach 6 Stunden wieder begonnen werden [32, 46]. Der Patient sollte vor dem Eingriff über das Verhalten bei einer spontan auftretenden Blutung aufgeklärt werden und Kontakt zu dem Arzt aufnehmen, der im Komplikationsfall zur Verfügung steht [32, 46]. Bestehen Bedenken, den Eingriff ambulant ohne Unterbrechung der Antikoagulation durchzuführen, ist es möglich, sich bei einer Gerinnungsambulanz beraten zu lassen oder den Patienten in eine Klinik zu überweisen (z. B. in eine Zahnklinik für einen kieferchirurgischen Eingriff).

Bei Eingriffen, bei denen ein niedriges oder hohes Blutungsrisiko (► **Abb. 6**) besteht, ist ein vorübergehendes Absetzen des NOAKs erforderlich [32, 46]. Die Dauer der Unterbrechung richtet sich nach

- dem Blutungsrisiko des Eingriffs,
- dem Eliminationsprofil und der Halbwertszeit des jeweiligen NOAKs sowie
- der Nierenfunktion des Patienten [32, 46].

Generell sollte vor dem Eingriff geprüft werden, ob die aktuelle antithrombotische Therapie adäquat und indiziert ist. Ist bei-

Einteilung elektiver chirurgischer Eingriffe nach Blutungsrisiko

Interventionen, die nicht zwingend das Absetzen des Antikoagulans erfordern	Interventionen mit niedrigem Blutungsrisiko (d. h. selten oder mit geringer klinischer Auswirkung)	Interventionen mit hohem Blutungsrisiko (d. h. häufig und/oder mit schwerwiegender Auswirkung)	Interventionen mit hohem Blutungsrisiko UND erhöhtem Thromboembolierisiko
<ul style="list-style-type: none"> Zahnärztliche Eingriffe: <ul style="list-style-type: none"> Extraktion von 1 bis 3 Zähnen Parodontaloperationen Abszesseröffnung Positionierung von Implantaten Katarakt- oder Glaukomoperation Endoskopie ohne Biopsie oder Resektion Oberflächliche chirurgische Eingriffe, z. B.: <ul style="list-style-type: none"> Abszesseröffnungen, kleine dermatologische Operationen 	<ul style="list-style-type: none"> Endoskopie mit Biopsie Prostata- oder Blasenbiopsie Elektrophysiologische Untersuchung oder Katheterablation (ausgenommen komplexe Eingriffe) nichtkoronare Angiographie Implantation eines Herzschrittmachers oder eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillators (ICD), ohne komplexe anatomische Bedingungen, wie z. B. angeborene Herzerkrankung 	<ul style="list-style-type: none"> Komplexe Endoskopie (z. B. Polypektomie, retrograde Cholangiopancreatikographie mit Sphinkerotomie ...) Spinale oder epidurale Anästhesie; Lumbalpunktion Thoraxchirurgische Eingriffe Abdominale Operationen Große orthopädische Eingriffe Leberbiopsie Transurethrale Prostataresektion Nierenbiopsie Extrakorporale Schockwellenlithotripsie (ESWL) 	<ul style="list-style-type: none"> Komplexe linksseitige Ablation (Pulmonalvenenisolation; einige VT-Ablationen)

► **Abb. 6** Einteilung elektiver chirurgischer Eingriffe nach Blutungsrisiko (Quelle: Steffel J, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J 2018; 39: 1330–1393 [32]). [rerif]

spielsweise eine Kombinationstherapie aus OAK und Thrombozytenaggregationshemmung (TAH) weiterhin notwendig? Die Risikoabwägung sollte dokumentiert werden.

► **Abb. 7** fasst die empfohlenen Zeitabstände zur periprozeduralen Pausierung der NOAKs übersichtlich zusammen. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion sollte das NOAK bei Eingriffen mit niedrigem Blutungsrisiko einen Tag und bei hohem Blutungsrisiko 2 Tage vorher abgesetzt werden. Die Wiederaufnahme der OAK kann 2–3 Tage nach dem Eingriff erfolgen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist – je nach Substanz – eine frühere Unterbrechung der Therapie notwendig [32, 46]. ► **Abb. 6** gibt eine Übersicht über die Einteilung häufiger elektiver chirurgischer Eingriffe nach dem Blutungsrisiko.

Die Sicherheit eines einfachen und standardisierten Vorgehens mit NOAKs ohne Heparin-Bridging wurde durch die prospektive PAUSE-Studie belegt. Die Studie zeigte bei 3000 Patienten geringe Blutungs- und Thromboembolieraten für Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban [47]. Für das zuletzt zugelassene Edoxaban zeigt die prospektive EMIT-AF/VTE-Studie mit 1155 Patienten ebenfalls, dass Blutungen und Thromboembolien bei einer periprozeduralen Therapieunterbrechung von wenigen Tagen nur selten auftreten [48].

Ein Bridging mit niedermolekularem Heparin (NMH) wird generell nicht empfohlen [32, 46]. Ein solches Vorgehen ist wenig sinnvoll, da sich Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von NMH und NOAKs ähneln und der gerinnungshemmende Effekt von NOAKs ebenso schnell abnimmt wie der von NMH [49]. Zusätzlich zeigte die BRIDGE-Studie für die VKAs, dass ein NMH-Bridging das Risiko für Thromboembolien nicht senken kann, aber das Blutungsrisiko signifikant erhöht [50]. Bei Patienten mit hohem Thromboembolierisiko kann nach viszerale Operationen eine parenterale Antikoagulation erfolgen, sollte eine orale Antikoagulation nicht erwünscht oder möglich sein.

HANDLUNGSEMPFEHLUNGEN

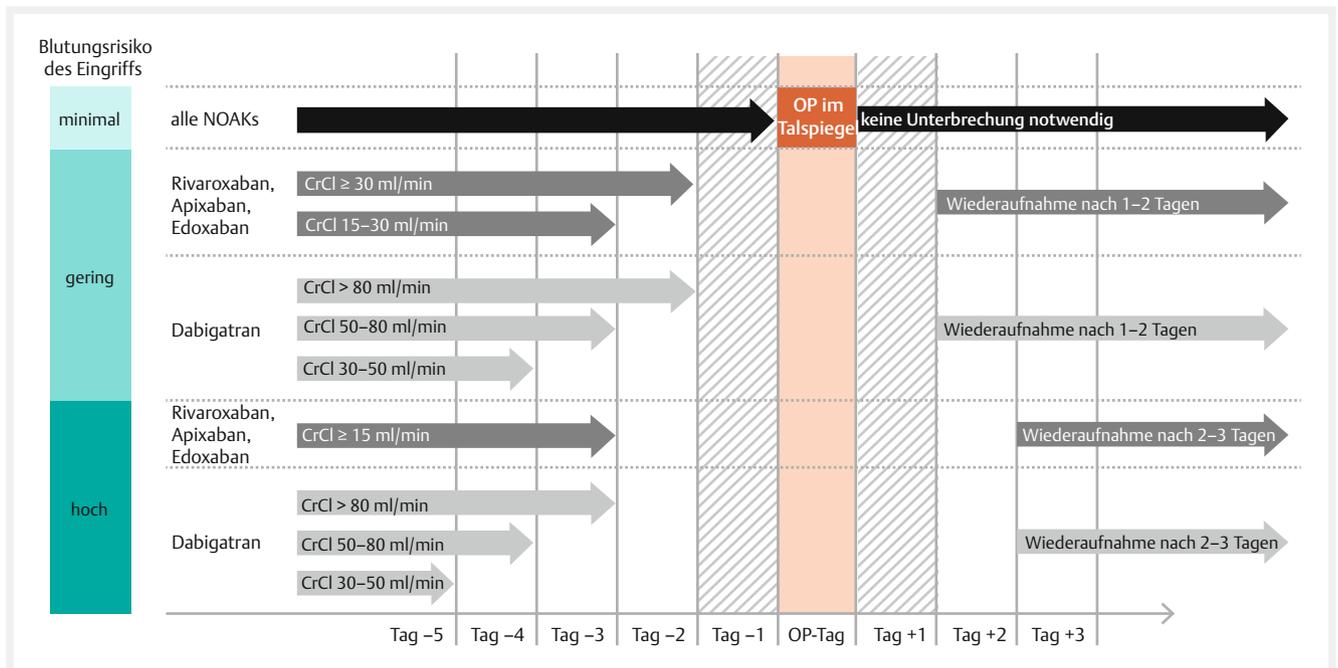
- Bei Eingriffen mit minimalem Blutungsrisiko ist kein Absetzen des NOAKs notwendig.
- Bei Eingriffen mit geringem oder hohem Risiko bestimmen maßgeblich das Blutungsrisiko des Eingriffs und die Nierenfunktion des Patienten die Dauer der NOAK-Pause.
- Ein Bridging mit NMH soll nicht mehr standardmäßig durchgeführt werden.

Der neurologische Patient

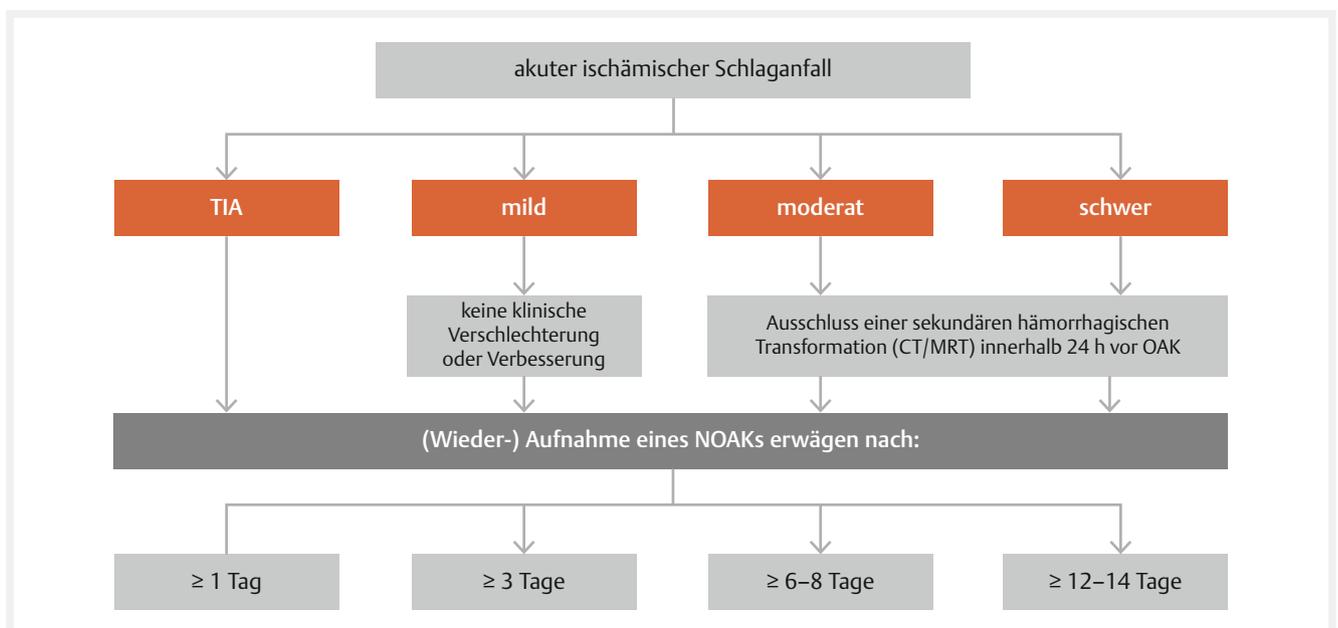
Antikoagulation nach ischämischem Schlaganfall/transienter ischämischer Attacke

Ischämische Schlaganfälle, denen ein VHF zugrunde liegt, verlaufen häufig schwerer als Schlaganfälle anderer Ursache und haben ein vergleichsweise hohes Rezidivrisiko [51, 52]. Die Sekundärprävention mit oralen Antikoagulanzen ist für den Patienten deshalb von großer Bedeutung. Doch die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt, zu dem eine OAK nach dem Ereignis begonnen beziehungsweise wieder aufgenommen werden soll, bleibt weiterhin ungeklärt. Bei einem zu frühen Beginn werden Blutungen im Infarktareal befürchtet. Beginnt die OAK zu spät, ist der Patient unnötig einem hohen Rezidivrisiko ausgesetzt [53].

Die Leitlinienempfehlungen, die weitestgehend auf Expertenmeinungen basieren, richten sich im Wesentlichen nach der Größe und der klinischen Symptomatik des Schlaganfalls [3, 32, 54]. Demnach kann nach einer transienten ischämischen Attacke (TIA) eine NOAK-Therapie bereits nach einem Tag begonnen werden, bei schwereren Symptomen werden längere Zeitabstände von mindestens 3, 6 oder 12 Tagen empfohlen (1–3–6–12-Regel),



► **Abb. 7** Perioperatives Management von NOAKs.

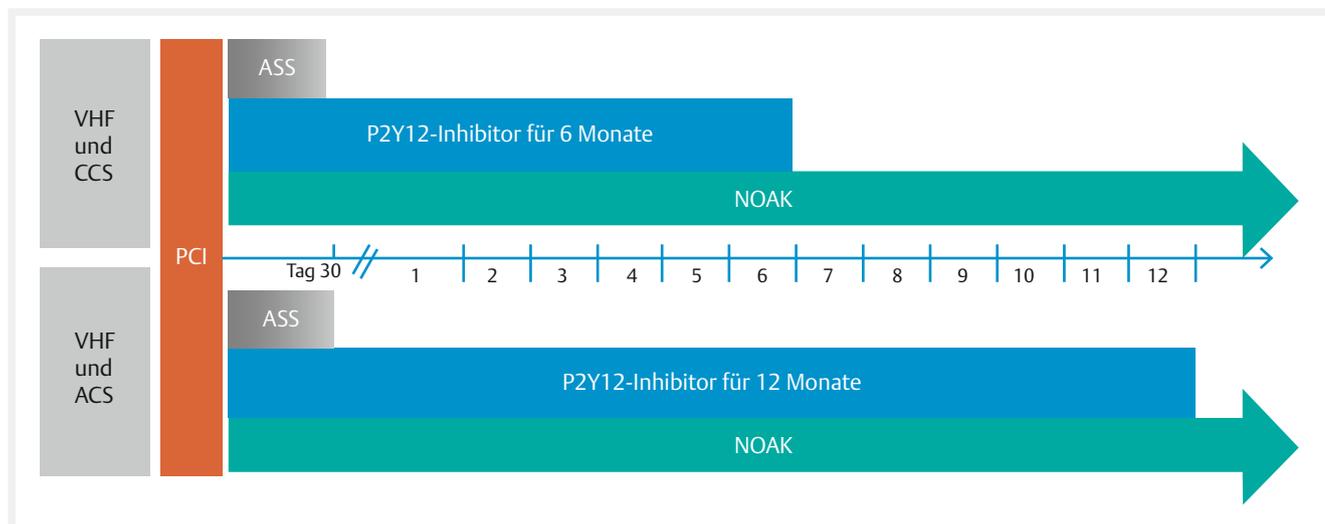


► **Abb. 8** (Wieder-)Beginn einer OAK nach einem akuten ischämischen Schlaganfall (Quelle: Steffel J. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J 2018; 39: 1330-1393 [32]). [rerif]

wie ► **Abb. 8** veranschaulicht [32, 54]. Bei moderaten und schweren neurologischen Defiziten ist es wichtig, eine intrazerebrale Blutung mittels CT- oder MRT-Bildgebung vor Beginn der OAK auszuschließen [32, 54]. Aktuelle Beobachtungsstudien und kleinen randomisierten klinischen Studien zufolge treten bei einem frühen Beginn einer NOAK-Therapie nach einem Schlaganfall mit milder bis moderater Symptomatik intrakranielle Blutungen nur

selten auf. Ein später Beginn (d. h. ≥ 7 bzw. 14 Tage nach dem Ereignis) ist jedoch mit einem höheren Rezidivrisiko assoziiert [53].

Während parenterale Antikoagulanzen in der Akutphase das Blutungsrisiko signifikant erhöhen [55], gibt es Hinweise aus zusammenfassenden Analysen der Aspirin-Zulassungsstudien, dass eine Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) bis zur Initiierung einer



► **Abb. 9** Antithrombotisches Regime bei Patienten mit VHF und CCS oder ACS nach PCI (nach [1, 3]).

OAK in der Akutphase nach einem ischämischen Schlaganfall bei Patienten mit Vorhofflimmern vorteilhaft ist [56, 57].

Tritt unter einer OAK ein ischämischer Schlaganfall auf, ist eine gründliche Suche nach den Ursachen wichtig. Folgende Fragen sollte man sich dabei stellen:

- Liegen extra- oder intrakranielle Stenosen vor?
- Ist die Dosierung des NOAKs für den Patienten passend?
Bei reduzierter Dosis: Liegen die Dosisreduktionskriterien (weiterhin) vor?
- Hat der Patient eine Komedikation erhalten, die den NOAK-Plasmaspiegel senken kann (z. B. Rifampicin, Carbamazepin)?
- Bestehen Gründe, an der Adhärenz des Patienten zu zweifeln?

Falls keine offensichtlichen Ursachen gefunden werden, sollte eine Tumorsuche erwogen werden. Denn nicht selten liegen in solchen Fällen Tumoren und paraneoplastische Gerinnungsstörungen vor (z. B. Magen- oder Pankreaskarzinome).

OAK nach intrazerebraler Blutung

Bei etwa 15 % der Patienten mit einem hämorrhagischen Schlaganfall ist bereits bei der Aufnahme ein VHF bekannt, bei weiteren 15 % wird es im Verlauf der Behandlung neu diagnostiziert [58]. Hinsichtlich der Frage, ob und wann diese Patienten eine OAK erhalten sollten, ist die Datenlage dünn. Eine Metaanalyse, die auf Beobachtungsstudien basiert, zeigt jedoch eine signifikante Überlegenheit einer OAK mit VKAs nach einer intrazerebralen Blutung (ICB) ohne Anstieg intrazerebraler Blutungsereignisse [59]. Da die NOAKs generell das Risiko für intrazerebrale Blutungen im Vergleich zu VKAs deutlich reduzieren [8–12], ist anzunehmen, dass NOAKs für Patienten nach einer ICB geeigneter sind als VKAs. In jedem Fall ist eine individuelle Risiko-Nutzen-Analyse notwendig. Konnte die Ursache für die Blutung identifiziert und behoben werden (z. B. eine arteriovenöse Malformation, ein unbehandelter Hypertonus oder eine Tripletherapie), kann eine OAK 4–8 Wochen nach dem Ereignis begonnen werden. Die Voraussetzung dafür sind der Nachweis einer vollständigen Blutungsresorption und

eine optimale antihypertensive Therapie [32]. Wenn möglich, sollte die antithrombotische Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie erfolgen. Bei Patienten mit einer zerebralen Amyloidangiopathie besteht ein sehr hohes Rezidivrisiko. Aus diesem Grund sollten diese keine OAK erhalten. Dann ist ein Vorhoff-ohrverschluss eine mögliche Alternative [32].

OAK bei schwerer Atherosklerose der Hals-/Hirngefäße

VHF-Patienten mit einer asymptomatischen Stenose der Arteria carotis interna (ACI) sollten zusätzlich zu einer Statintherapie eine OAK erhalten. Die zusätzliche Gabe eines TAH ist nicht notwendig [32]. Nach einem akuten Schlaganfall mit symptomatischer hochgradiger Stenose der ACI wird eine Karotisthrombendarteriektomie dem Einsatz eines Karotisstents vorgezogen, da eine Stentbehandlung eine duale Plättchenhemmung (DAPT) erfordern würde. Die Gabe von ASS sollte in der Akutphase des Schlaganfalls beginnen (bei Aufnahme oder – wenn Thrombolyse am Folgetag – nach Kontroll-CT) und beendet werden, wenn die OAK nach dem Eingriff weitergeführt wird. Selbst bei Hochrisikopatienten mit schwerer Atherosklerose der Hals-/Hirngefäße, bei denen keine Operation möglich ist (z. B. distale ACI-Stenose, intrakranielle Stenosen, Stenosen im vertebrobasiliären Stromgebiet), ist unklar, ob für einen begrenzten Zeitraum zusätzlich zur OAK und dem Statin eine TAH eingesetzt werden sollte.

Wahl der OAK

Bei der Sekundärprophylaxe nach einer ICB besteht bisher keine ausreichende Evidenz, bestimmte NOAKs zu bevorzugen. Bei der Sekundärprophylaxe nach einem ischämischen Schlaganfall dagegen gibt eine Metaanalyse der Daten aus den NOAK-Zulassungsstudien zumindest Hinweise auf eine bessere Eignung bestimmter NOAKs. So konnte zwar keines der getesteten NOAKs ischämische Schlaganfallrezidive besser verhindern als Warfarin, es traten in der Kohorte der nvVHF-Patienten nach einem ischämischen Schlaganfall bei Apixaban, Dabigatran und Edoxaban aber signifi-

kant weniger intrakranielle Blutungen auf. Zudem war bei Edoxaban im Vergleich zu Warfarin auch die Gesamtmortalität signifikant reduziert [60]. Darüber hinaus sollte man sich bei der Wahl eines NOAKs auch nach den in den anderen Kapiteln behandelten Kriterien richten. Bei Patienten mit Schluckstörungen sollten NOAKs zurückhaltend gewählt werden, da die Pharmakokinetik bei einer Sondenapplikation verändert sein kann [61, 62].

HANDLUNGSEMPFEHLUNGEN

OAK nach ischämischem Schlaganfall/TIA:

- Der Therapiebeginn hängt von der Schwere und der Symptomatik des Insults ab (1–14 Tage).
- Tritt unter einer OAK ein Schlaganfall auf, können unzureichende NOAK-Plasmaspiegel (z. B. aufgrund mangelnder Adhärenz, Arzneimittelinteraktion, Unterdosierung) ursächlich sein.

OAK nach intrazerebraler Blutung:

- Eine optimale Hypertoniekontrolle ist unerlässlich.

OAK bei schwerer Atherosklerose der Hals-/Hirngefäße

- Die Thrombendarteriektomie wird der Einlage eines Karotisstents vorgezogen.

VHF-Patienten mit CCS/ACS

Bis zu 45 % der VHF-Patienten leiden zusätzlich an einer koronaren Herzerkrankung [63]. Eine perkutane Koronarintervention (PCI) wird bei schätzungsweise 5–15 % der VHF-Patienten notwendig [64]. Die zurzeit gültigen Leitlinien empfehlen nach der Stentimplantation eine Tripletherapie, also eine Kombination aus einer dualen Plättchenhemmung (DAPT: ASS + P2Y12-Hemmer) und einer OAK. Nach einer unkomplizierten PCI wird die Tripletherapie für einen Zeitraum von ≤ 7 Tagen empfohlen. Bei hohem ischämischen Risiko kann sie bis zu 4 Wochen fortgesetzt werden [3]. Nach Absetzen der ASS wird die duale Therapie aus einem NOAK und einem P2Y12-Hemmer (vorzugsweise Clopidogrel) weitergeführt (► **Abb. 9**). Bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (ACS) soll 12 Monate nach dem Eingriff auf eine NOAK-Monotherapie übergegangen werden, bei Patienten mit chronischem Koronarsyndrom (CCS) und hohem Blutungsrisiko sollte dies bereits nach 6 Monaten geschehen [3].

Die Kombination dreier gerinnungshemmender Medikamente ist naturgemäß mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden. Bereits die randomisierte WOEST-Studie hatte gezeigt, dass eine Tripletherapie (ASS + Clopidogrel + VKA) nach einer PCI mit signifikant mehr Blutungskomplikationen verbunden ist als eine duale Therapie aus Clopidogrel und einem VKA [65]. Mittlerweile stehen für alle 4 NOAKs entsprechende randomisierte, kontrollierte Studien zur Verfügung, die das Nutzen-Risiko-Profil einer dualen antithrombotischen Therapie (P2Y12-Hemmer plus NOAK) im Vergleich zur Tripletherapie untersuchten [66–69]. Eine Metaanalyse dieser 4 Studien bestätigt, dass die duale Therapie (P2Y12-Hemmer + NOAK) im Vergleich zur Tripletherapie das Blutungsrisiko

im Langzeitverlauf signifikant um 34 % reduzierte [70]. Sie zeigt jedoch auch, dass Stentthrombosen unter der dualen Therapie signifikant häufiger auftraten als unter der Tripletherapie [70]. Die zusätzliche Gabe von ASS zur dualen Therapie erscheint also gerechtfertigt. Die Frage nach der optimalen Dauer der Tripletherapie ist jedoch weiterhin in der Diskussion. Die aktuellen Daten aus der ENRUST-PCI- und der AUGUSTUS-Studie sprechen dafür, dass eine 14- bis 30-tägige Dauer der Tripletherapie für viele Patienten eine gute Lösung darstellt, um das Risiko für Stentthrombosen und das Blutungsrisiko möglichst gering zu halten [1, 69, 71, 72].

Neben dem individuellen Blutungsrisiko des Patienten sollte auch die Komplexität des Eingriffs in die Entscheidung über die gerinnungshemmende Therapie mit einbezogen werden. So könnten laut einer Modellrechnung bei einer hochkomplexen PCI und hohem Blutungs- und Thromboembolierisiko in den ersten Wochen die Gabe von ASS + Ticagrelor sowie ein späterer Beginn der OAK eine Option sein [73].

HANDLUNGSEMPFEHLUNGEN

- VHF-Patienten, die sich einer PCI unterziehen müssen, sollten nach einer kurzen Phase der Tripletherapie (ASS + NOAK + P2Y12-Inhibitor) eine duale Therapie (NOAK + P2Y12-Inhibitor) erhalten. Clopidogrel ist der bevorzugte P2Y12-Inhibitor.
- Laut aktueller ESC-Leitlinie kann nach einer unkomplizierten PCI nach ≤ 1 Woche initialer ASS-Gabe auf die duale Therapie übergegangen werden. Bei erhöhtem Risiko für Stentthrombosen kann ASS für bis zu 30 Tage gegeben werden.
- Der Übergang auf die NOAK-Monotherapie soll nach bis zu 6 Monaten (Patienten mit CCS) beziehungsweise nach bis zu 12 Monaten (Patienten mit ACS) erfolgen.

OAK im allgemeinärztlichen Bereich

Die OAK erfordert in besonderem Maße eine gute Vernetzung und Kommunikation der behandelnden Ärzte verschiedener Disziplinen. Der Allgemeinarzt hat dabei eine zentrale Rolle. Er führt die Informationen, die er von den unterschiedlichen Fachärzten erhält, zusammen und muss alle in den vorangegangenen Kapiteln beschriebenen Aspekte bei jedem einzelnen Patienten individuell berücksichtigen. Neben der eigenen Indikationsstellung einer OAK führt er auch eine in der Klinik oder vom Facharzt initiierte Therapie fort. Als behandelnder Arzt mit regelmäßigem Patientenkontakt hat er die Möglichkeit, die Therapieadhärenz des Patienten sicherzustellen und durch eine kontinuierliche Edukation dessen Therapietreue zu verbessern. Hohes Alter und Multimedikation, wie sie auf viele VHF-Patienten zutreffen, sind dabei sicherlich eine Herausforderung. Als wichtiger Faktor sollte daher die Einnahmefrequenz in die Überlegungen zur Wahl eines NOAKs mit einbezogen werden. Tendiert ein Patient generell dazu, die Einnahme zu vergessen, kann dies bei einer einmal täglichen Dosierung einen größeren Einfluss haben als bei zweimal

► **Tab. 3** Checkliste für den Allgemeinarzt.**Bei Visiten sollten folgende Punkte regelmäßig abgefragt/kontrolliert werden:**

Adhärenz	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Edukation: Ist dem Patienten die Bedeutung der langfristigen, regelmäßigen Einnahme weiterhin bewusst? ▪ Kommt der Patient bzw. kommen seine pflegenden Angehörigen mit der Einnahmefrequenz des gewählten NOAKs zurecht?
Nierenfunktion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Regelmäßige Bestimmungen der Nierenfunktion ▪ Bei Durchfallerkrankungen, Hitzeperioden etc. zusätzliche Bestimmungen durchführen und evtl. Dosisanpassungen vornehmen (auch temporär)
Komedikation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gibt es eine neue Medikation? ▪ Nimmt der Patient OCT-Produkte ein (z. B. Johanniskraut, NSAR)?
Hohes Alter	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Besteht eine Kontraindikation zur OAK? Wenn nein: Erhält der Patient ein passendes Präparat? ▪ Sind Dosisanpassungen notwendig?
Periprozedurales Management	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stehen geplante Eingriffe an, z. B. zahnärztliche? ▪ Kennt der Patient die Risiken einer NOAK-Pausierung?
VHF und KHK	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ist eine Triple- oder duale Therapie weiterhin indiziert?
Schlaganfall/TIA bei VHF	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wurde die NOAK-Dosis ausreichend hoch gewählt? ▪ Wurden konkurrierende Schlaganfallursachen abgeklärt?

täglicher Dosierung [74]. Andererseits weisen mehrere Untersuchungen darauf hin, dass die einmal tägliche Einnahme mit einer besseren Adhärenz assoziiert ist als die zweimal tägliche Einnahme (► **Tab. 1**) [75, 76].

Folgende Checkliste soll es dem Allgemeinarzt erleichtern, bei regelmäßigen Untersuchungen seiner OAK-Patienten die wichtigsten interdisziplinären Aspekte zu überprüfen (► **Tab. 3**).

HANDLUNGSEMPFEHLUNGEN

- Die zentralen Aufgaben des Allgemeinarztes als interdisziplinäre Schnittstelle umfassen
 - die Fortführung einer in der Klinik initiierten OAK,
 - die Prüfung eventueller Wechselwirkungen im Rahmen einer Polypharmazie und
 - die regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion im Hinblick auf Dosisanpassungen.
- Die Einmalgabe ist für die Compliance des Patienten vorteilhaft.

Interessenkonflikt

Daniel Dürschmied: Vortragshonorare von Bayer Healthcare, Daiichi Sankyo, BMS/ Pfizer, AstraZeneca
 Andreas Goette: Speaker fee: Boston, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Medtronic, BMS/Pfizer, Astra-Zeneca, Berlin-Chemie
 Roland Hardt: Vortragshonorare, Advisory Board Tätigkeit Fa Pfizer, BMS, Sanofi MSD Pasteur, Bayer
 Wolfgang Kämmerer: Vortrags-, Beratertätigkeit: ABS-Kurse (DGKH), Apothekerkammer (Bayern), Ärztliche Qualitätszirkel (Augsburg, Schwaben), BMS, Daiichi-Sankyo, Leo Pharma, Medice, Pfizer, Sanofi, Teva
 Wilhelm Schmitt: Beratungstätigkeit und bezahlte Vorträge für Daiichi-Sankyo und Pfizer
 Christoph Bode: Vortrags- und Beraterhonorare für Bayer, Daiichi-Sankyo, Bristol-Myers Squibb

Danksagung

Die Autoren danken Frau Dr. Sonja Hergeth, medizinwelten-services GmbH, Stuttgart, für die Unterstützung beim Verfassen des Manuskripts. Dies wurde finanziert von der Daiichi-Sankyo Deutschland GmbH.

Referenzen

- [1] Goette A. Antithrombotic therapy after coronary artery stenting in atrial fibrillation: dual therapy encompassing NOAC plus P2Y12 inhibitor is ready for prime time! *Annals of translational medicine* 2019; 7: S270 doi:10.21037/atm.2019.12.33
- [2] Kaplan RM, Koehler J, Ziegler PD et al. Stroke Risk as a Function of Atrial Fibrillation Duration and CHA2DS2-VASc Score. *Circulation* 2019; 140: 1639–1646. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041303
- [3] Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2020. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
- [4] Fachinformation Eliquis®, Pfizer Pharma GmbH, Berlin. Stand Januar 2021
- [5] Fachinformation Lixiana®, Daiichi Sankyo Europe GmbH, München, Deutschland. Stand Juni 2020
- [6] Fachinformation Pradaxa®, Böhringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein. Stand Mai 2020. In
- [7] Fachinformation Xarelto®, Bayer Pharma AG, Berlin. Stand Oktober 2019. In
- [8] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 2009; 361: 1139–1151. doi:10.1056/NEJMoa0905561
- [9] Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 2013; 369: 2093–2104. doi:10.1056/NEJMoa1310907
- [10] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 2011; 365: 981–992. doi:10.1056/NEJMoa1107039

- [11] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 2011; 365: 883–891. doi:10.1056/NEJMoa1009638
- [12] Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E 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. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0
- [13] Reinecke H, Brand E, Mesters R et al. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 705–711. doi:10.1681/ASN.2007111207
- [14] Garlo KG, Steele DJR, Nigwekar SU et al. Demystifying the Benefits and Harms of Anticoagulation for Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14: 125–136. doi:10.2215/CJN.06430518
- [15] Fachinformation Marcumar®, MEDA Pharma GmbH & Co. KG, Bad Homburg. Stand Juni 2018. In
- [16] Schurgers LJ, Joosen IA, Laufer EM et al. Vitamin K-antagonists accelerate atherosclerotic calcification and induce a vulnerable plaque phenotype. *PLoS One* 2012; 7: e43229 doi:10.1371/journal.pone.0043229
- [17] Brandenburg VM, Kramann R, Rothe H et al. Calcific uraemic arteriopathy (calciphylaxis): data from a large nationwide registry. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 126–132. doi:10.1093/ndt/gfv438
- [18] Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ et al. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2481–2493. doi:10.1016/j.jacc.2015.03.577
- [19] Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11: CD011373 doi:10.1002/14651858.CD011373.pub2
- [20] Feldberg J, Patel P, Farrell A et al. A systematic review of direct oral anticoagulant use in chronic kidney disease and dialysis patients with atrial fibrillation. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 265–277. doi:10.1093/ndt/gfy031
- [21] Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT et al. Impact of Renal Function on Outcomes With Edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation* 2016; 134: 24–36. doi:10.1161/circulationaha.116.022361
- [22] 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. *Eur Heart J* 2012; 33: 2821–2830. doi:10.1093/eurheartj/ehs274
- [23] Ha JT, Neuen BL, Cheng LP et al. Benefits and Harms of Oral Anticoagulant Therapy in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2019; 171: 181–189. doi:10.7326/M19-0087
- [24] Herzog CA, Asinger RW, Berger AK et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011; 80: 572–586. doi:10.1038/ki.2011.223
- [25] Kuno T, Takagi H, Ando T et al. Oral Anticoagulation for Patients With Atrial Fibrillation on Long-Term Hemodialysis. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 273–285. doi:10.1016/j.jacc.2019.10.059
- [26] Van Der Meersch H, De Bacquer D, De Vriese AS. Vitamin K antagonists for stroke prevention in hemodialysis patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2017; 184: 37–46. doi:10.1016/j.ahj.2016.09.016
- [27] Siontis KC, Zhang X, Eckard A et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation* 2018; 138: 1519–1529. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418
- [28] Chan KE, Edelman ER, Wenger JB et al. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation* 2015; 131: 972–979. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014113
- [29] Cascorbi I. Drug interactions – principles, examples and clinical consequences. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109 (33): 546–556. doi:10.3238/arztebl.2012.0546
- [30] Moßhammer D, Haumann H, Mörike K et al. Polypharmacy – an upward trend with unpredictable effects. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 627–633. doi:10.3238/arztebl.2016.0627
- [31] Wimmer BC, Cross AJ, Jokanovic N et al. Clinical Outcomes Associated with Medication Regimen Complexity in Older People: A Systematic Review. *Journal of the American Geriatrics Society* 2017; 65: 747–753. doi:10.1111/jgs.14682
- [32] Steffel J, Verhamme P, Potpara TS et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39: 1330–1393. doi:10.1093/eurheartj/ehy136
- [33] Masclee GM, Valkhoff VE, Coloma PM et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology* 2014; 147: 784–792.e789; quiz e713–784. doi:10.1053/j.gastro.2014.06.007
- [34] Guo WQ, Chen XH, Tian XY et al. Differences In Gastrointestinal Safety Profiles Among Novel Oral Anticoagulants: Evidence From A Network Meta-Analysis. *Clin Epidemiol* 2019; 11: 911–921. doi:10.2147/CLEP.S219335
- [35] Ray WA, Chung CP, Murray KT et al. Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Cotherapy With Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. *JAMA* 2018; 320: 2221–2230. doi:10.1001/jama.2018.17242
- [36] Xian Y, O'Brien EC, Liang L et al. Association of Preceding Antithrombotic Treatment With Acute Ischemic Stroke Severity and In-Hospital Outcomes Among Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA* 2017; 317: 1057–1067. doi:10.1001/jama.2017.1371
- [37] Patti G, Cavallari I, Hanon O et al. The safety and efficacy of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation in the elderly. *Int J Cardiol* 2018; 265: 118–124. doi:10.1016/j.ijcard.2018.02.066
- [38] Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: pii: e003432 doi:10.1161/JAHA.116.003432
- [39] Caldeira D, Nunes-Ferreira A, Rodrigues R et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2019; 81: 209–214. doi:10.1016/j.archger.2018.12.013
- [40] Halvorsen S, Atar D, Yang H et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014; 35: 1864–1872. doi:10.1093/eurheartj/ehu046
- [41] Donzé J, Clair C, Hug B et al. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med* 2012; 125: 773–778. doi:10.1016/j.amjmed.2012.01.033
- [42] Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A et al. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Archives of internal medicine* 1999; 159: 677–685. doi:10.1001/archinte.159.7.677
- [43] Rao MP, Vinereanu D, Wojdyla DM et al. Clinical Outcomes and History of Fall in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulation: Insights From the ARISTOTLE Trial. *Am J Med* 2018; 131: 269–275 e262. doi:10.1016/j.amjmed.2017.10.036
- [44] Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E et al. Edoxaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling: ENGAGE AF-TIMI 48 Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1169–1178. doi:10.1016/j.jacc.2016.06.034
- [45] Fanning L, Ryan-Atwood TE, Bell JS et al. Prevalence, Safety, and Effectiveness of Oral Anticoagulant Use in People with and without Dementia or Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's disease: JAD* 2018; 65: 489–517. doi:10.3233/jad-180219

- [46] Bauersachs R, von Heymann C, Kemkes-Matthes B et al. Blutungsrisiko und Nierenfunktion bestimmen das Vorgehen. *Dtsch Arztebl* 2019; 42: A1894–A1898
- [47] Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J et al. Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant. *JAMA Intern Med* 2019. doi:10.1001/jamainternmed.2019.2431
- [48] Colonna P, von Heymann C, Santamaria A et al. Routine clinical practice in the periprocedural management of edoxaban therapy is associated with low risk of bleeding and thromboembolic complications: The prospective, observational, and multinational EMIT-AF/VTE study. *Clinical cardiology* 2020; 43: 769–780. doi:10.1002/clc.23379
- [49] Kubitzka D, Becka M, Voith B et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2005; 78: 412–421. doi:10.1016/j.clpt.2005.06.011
- [50] Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England journal of medicine* 2015; 373: 823–833. doi:10.1056/NEJMoa1501035
- [51] Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996; 27: 1760–1764. doi:10.1161/01.str.27.10.1760
- [52] Marini C, De Santis F, Sacco S et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005; 36: 1115–1119. doi:10.1161/01.STR.0000166053.83476.4a
- [53] Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol* 2019; 18: 117–126. doi:10.1016/S1474-4422(18)30356-9
- [54] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893–2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210
- [55] Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S et al. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2007; 38: 423–430. doi:10.1161/01.STR.0000254600.92975.1f
- [56] Chen Z, Sandercock P, Pan H et al. Indications for Early Aspirin Use in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2000; 31: 1240–1249. doi:10.1161/01.STR.31.6.1240
- [57] Rothwell PM, Algra A, Chen Z et al. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *The Lancet* 2016; 388: 365–375. doi:10.1016/S0140-6736(16)30468-8
- [58] Sembill JA, Kuramatsu JB, Schwab S et al. Resumption of oral anticoagulation after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurological Research and Practice* 2019; 1: 12 doi:10.1186/s42466-019-0018-0
- [59] Korompoki E, Filippidis FT, Nielsen PB et al. Long-term antithrombotic treatment in intracranial hemorrhage survivors with atrial fibrillation. *Neurology* 2017; 89: 687–696. doi:10.1212/WNL.0000000000004235
- [60] Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC et al. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Stroke* 2017; 12: 589–596. doi:10.1177/1747493017700663
- [61] Duchin K, Duggal A, Atiee GJ et al. An Open-Label Crossover Study of the Pharmacokinetics of the 60-mg Edoxaban Tablet Crushed and Administered Either by a Nasogastric Tube or in Apple Puree in Healthy Adults. *Clinical pharmacokinetics* 2018; 57: 221–228. doi:10.1007/s40262-017-0554-0
- [62] Moore KT, Krook MA, Vaidyanathan S et al. Rivaroxaban crushed tablet suspension characteristics and relative bioavailability in healthy adults when administered orally or via nasogastric tube. *Clinical pharmacology in drug development* 2014; 3: 321–327. doi:10.1002/cpdd.123
- [63] Kravlev S, Schneider K, Lang S et al. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography. *PLoS One* 2011; 6: e24964 doi:10.1371/journal.pone.0024964
- [64] Michniewicz E, Mlodawska E, Lopatowska P et al. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease – Double trouble. *Advances in medical sciences* 2018; 63: 30–35. doi:10.1016/j.avdms.2017.06.005
- [65] Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107–1115. doi:10.1016/S0140-6736(12)62177-1
- [66] Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *The New England journal of medicine* 2017; 377: 1513–1524. doi:10.1056/NEJMoa1708454
- [67] Gibson CM, Mehran R, Bode C et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *The New England journal of medicine* 2016; 375: 2423–2434. doi:10.1056/NEJMoa1611594
- [68] Lopes RD, Heizer G, Aronson R et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *The New England journal of medicine* 2019; 380: 1509–1524. doi:10.1056/NEJMoa1817083
- [69] Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019; 394: 1335–1343. doi:10.1016/S0140-6736(19)31872-0
- [70] Gargiulo G, Goette A, Tijssen J et al. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2019; 40: 3757–3767. doi:10.1093/eurheartj/ehz732
- [71] Lopes RD, Leonardi S, Wojdyla DM et al. Stent Thrombosis in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Coronary Stenting in the AUGUSTUS Trial. *Circulation* 2020; 141: 781–783. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044584
- [72] Goette A, Vranckx P. Atrial fibrillation patients undergoing percutaneous coronary intervention: dual or triple antithrombotic therapy with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *European Heart Journal Supplements* 2020; 22: I22–I31. doi:10.1093/eurheartj/suaa101
- [73] Limbruno U, Goette A, De Caterina R. Commentary: Temporarily omitting oral anticoagulants early after stenting for acute coronary syndromes patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2020. doi:10.1016/j.ijcard.2020.05.024
- [74] Ageno W, Beyer-Westendorf J, Rubboli A. Once- versus twice-daily direct oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2017; 18: 1325–1332. doi:10.1080/14656566.2017.1361405
- [75] Amara W, Antoniou S. Benefits of once-daily dosing with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European heart journal supplements: journal of the European Society of Cardiology* 2016; 18: D1–D6. doi:10.1093/eurheartj/suv062
- [76] Hwang J, Han S, Bae HJ et al. NOAC Adherence of Patients with Atrial Fibrillation in the Real World: Dosing Frequency Matters? *Thromb Haemost* 2020; 120: 306–313. doi:10.1055/s-0039-1697954