



UNIVERSITÄTSKLINIKUM KÖLN HERZZENTRUM

Klinik III für Innere Medizin
Direktor: Prof. Dr. Stephan Baldus

Best Practice
Conference
(Stand 6/2021)

Prof. Dr. I. Ahrens
Priv.Do. Dr. A. Bäumer
Prof. Dr. S. Baldus
Priv.Do. Dr. F. Eberhardt
Dr. J. Fritsch
Prof. Dr. M. Halbach
Dr. G. Krahé-Fritsch
Dr. F. Gerhardt
Prof. Dr. R. Pfister
Dr. J. Pulz
Prof. Dr. J.-M. Sinning

Nicht-Vit-K-Antagonist orale Antikoagulanzen (NOAC)*

Wer kommt für NOAC in Frage?

- Nicht-valvuläres (d.h. keine mechan. Klappenprothese, keine rheumatische Mitralklappenstenose) Vorhofflimmern und Indikation zur oralen Vollantikoagulation
- Akute venöse Thromboembolie (VTE) und Sekundärprävention nach VTE

NOAC oder Vit-K-Antagonist?

Die Entscheidung zwischen NOAC und Vit-K-Antagonist muss Patienten-individuell getroffen werden unter Berücksichtigung von Verträglichkeit, Patientenpräferenz, Komedikation, Komorbidität, Compliance und Versorgungsstrukturen.

Pro NOAC: In den Zulassungsstudien und Realworld Registern wiesen alle NOAC gegenüber Vit-K-Antagonisten ein geringeres Risiko intrakranieller Blutungen unabhängig von der Qualität der INR-Einstellung auf und, Präparate-abhängig (s.u.), ein gleiches oder geringeres Embolie- und Blutungsrisiko auf, wenngleich noch keine Langzeitdaten vorliegen. Deshalb sind NOAC bei Fehlen von Kontraindikationen die präferierte Antikoagulationsstrategie.

Pro Vit-K-Antagonist: Bei einer guten INR Einstellung (ca. $\geq 66\%$ der Zeit im Zielbereich) sind die Vorteile der NOAC gegenüber Vit-K-Antagonisten geringer ausgeprägt. Da alle NOAC teilweise renal eliminiert werden, sollten ab einer GFR < 30 ml/min NOAC nicht gegeben werden. Für die ersten 3 Monate nach MK/TK-Bioklappenimplantation oder Rekonstruktion und TAVI gibt es wenig Evidenz für NOAC, so dass in den europäischen Leitlinien hier Vit-K-Antagonisten bevorzugt werden.

Was ist vor und während der Therapie mit NOAC zu beachten?

Patienten müssen über die Wirkweise (besonders: kurze Halbwertszeit mit schnellem Wirkungsverlust bei ausgesetzter Einnahme) und das assoziierte Blutungsrisiko in gleicher Weise wie bei Vit-K-Antagonisten aufgeklärt werden und es muss ein Antikoagulationsausweis ausgestellt werden. Die Patienten sollten regelmäßig (1x/Quartal) gesehen werden, um die Medikamentencompliance zu unterstützen und zu überprüfen, Embolieereignisse, Verträglichkeit und Nebenwirkungen abzufragen und die Komedikation zu überprüfen. Da alle NOAC teilweise renal eliminiert werden, sollte die Nierenfunktion abhängig von der Ausgangsnierenfunktion (im x-Monatsabstand = Kreatinin-clearance: 10) und als Blutungsscreening der Hämoglobinwert kontrolliert werden. Unbedingt sollte die Nierenfunktion kontrolliert werden, wenn eine akute Verschlechterung vermutet wird, z.B. bei Gastroenteritis, Hitzeexsikkose älterer Patienten oder intensiver Diuretikabehandlung. Zur Beurteilung der Nierenfunktion sollte die GFR berechnet werden, da das Kreatinin gerade bei älteren Patienten nicht sensitiv genug ist.

Kontakt

Prof. Dr. R. Pfister
Herzzentrum Uniklinik Köln
Klinik III Innere Medizin
Kerpener Straße 62
D- 50937 Köln
Tel 0221 478 32401
Fax 0221 478 32400
E-Mail
roman.pfister@uk-koeln.de

In Kooperation mit

Wechsel von NOAC auf Vit-K-Antagonist, und umgekehrt

Beim Wechsel von NOAC auf Vit-K-Antagonist sollten beide überlappend gegeben werden bis der INR über 2 liegt. Da NOAC den INR beeinflussen, muss die Blutabnahme direkt vor Einnahme des NOAC erfolgen und der INR mindestens einmal 24 Stunden nach Absetzen des NOAC kontrolliert werden. Beim Wechsel von Vit-K-Antagonist auf NOAC sollte sobald der INR unter 2-2,5 gefallen ist NOAC gegeben werden.

* Best Practice Empfehlungen sollen bei der praktischen Umsetzung neuer wissenschaftlicher Ergebnisse helfen und berücksichtigen nicht gesundheitsökonomische Aspekte.



Absetzen von NOAC vor OP/Eingriff

Die Zeit des Absetzens von NOAC vor einem Eingriff richtet sich u.a. nach Nierenfunktion und Blutungsrisiko des Eingriffs und sollte immer mit dem behandelnden Kardiologen abgesprochen werden. Eine Überbrückung mit z.B. Heparin ist bei kurzer Halbwertszeit der NOAC nicht sinnvoll.

Welche Unterschiede bestehen zwischen den einzelnen NOAC?

Es gibt keine direkten Vergleichsstudien zwischen den einzelnen NOAC. Folgende Präparatcharakteristika bestehen (bei Indikation Vorhofflimmern):

	Apixaban	Dabigatran 110	Dabigatran 150	Rivaroxaban	Edoxaban
Apoplex/Embolie*	↓	-	↓	-	-
Blutung*	↓	↓	-	-	↓
Mortalität*	↓	-	-	-	-
GI Blutung*	-	-	↑	↑	↑
Myokardinfarkt*	-	↑	↑	-	-
Verabreichung tgl.	2x	2x	2x	1x	1x
AMNOG-Verfahren durchlaufen	+	-	-	-	+
Zusatznutzen G-BA bestätigt	+	-	-	-	+
Antidot verfügbar	-	+ (Praxbind®)		-	-
Kontraindiziert bei	Azol-Antimykotika [#] HIV Protease-Inhib.	Azol-Antimykotika [#] HIV Protease-Inhib. Dronedaron Cyclosporin/ Tacrolimus	Azol-Antimykotika [#] HIV Protease-Inhib. Dronedaron Cyclosporin/ Tacrolimus	Azol-Antimykotika [#] HIV Protease-Inhib.	Nicht empfohlen: HIV Protease-Inhib.
Wechselwirkungen mit relevanter Spiegelerrhöhung (Dosisreduktion bei 2 oder mehr Faktoren)	Amiodaron, Dronedaron, Diltiazem; Naproxen	Amiodaron, Verapamil, Makrolide, GFR<50ml/min	Amiodaron, Verapamil, Makrolide GFR<50ml/min, Gewicht ≤60kg	Amiodaron, Dronedaron, Makrolide, Fluconazol, Cyclosporin/ Tacrolimus, Alter ≥75J, Gewicht ≤60kg	Amiodaron, Verapamil
Wechselwirkungen mit relevanter Spiegelniedrigung	Rifampicin, Carbamazepin Phenytoin, Johanniskraut	Rifampicin, Carbamazepin Phenytoin, Johanniskraut	Rifampicin, Carbamazepin Phenytoin, Johanniskraut	Rifampicin, Carbamazepin Phenytoin, Johanniskraut	(Rifampicin)

*vergl. mit Vit-K-Antagonist, [#]außer Fluconazol

NOAC bei zusätzlicher Indikation zur Thrombozytenaggregationshemmung

Im Gegensatz zu Vit-K-Antagonisten gibt es für NOAC keine randomisierten Studien, die die Gleichwertigkeit mit Thrombozytenaggregationshemmern in der Sekundärprävention bei KHK untersucht haben. Dabigatran zeigte im Vergleich zu Vit-K-Antagonisten ätiologisch unklar ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte. Für Faktor-X Inhibitoren zeigte sich bei KHK Patienten ein mit Vit-K-Antagonisten vergleichbarer Effekt auf koronare Ereignisse, so dass diese bei Patienten mit stabiler KHK (Stentimplantation: BMS>1 Monat, DES> 1Jahr; Koronarsyndrom>1 Jahr) ohne zusätzlichen Thrombozytenaggregationshemmer gegeben werden können.

Dosierung und Dosisreduktion der NOAC bei Vorhofflimmern

Für Dabigatran wurden 2 Dosierungen randomisiert untersucht und zugelassen, so dass hier individuell zwischen diesen beiden Dosierungen entschieden werden kann. Für die anderen NOAC gab es in den Zulassungsstudien klar definierte Kriterien zur Dosisreduktion. Wird die Dosis in Abwesenheit dieser Kriterien reduziert, ist der Schutz vor embolischen Ereignissen nicht belegt.

Vorhofflimmern	Apixaban	Dabigatran	Dabigatran	Rivaroxaban	Edoxaban
Standard Dosis	2x 5mg	2x 110 mg	2x 150 mg	20 mg	60 mg
Reduzierte Dosis	2x 2,5 mg	-	2x 110 mg	15 mg	30 mg
Wenn:	Bei 2 von 3:	-	Alter≥80	GFR<50ml/min	GFR ≤50ml/min

	Alter >80J/ Gewicht 60kg/ Kreatinin >1,5mg/dl oder GFR 15-29 ml/min		Verapamil		KG ≤60 kg <u>Komedikation:</u> Dronedaron, Makrolide, Azolantimykotika ausser Fluconazol, Cyclosporin/ Tacrolimus
--	---	--	-----------	--	--

Dosierung und Dosisreduktion der NOAC bei venöser thrombembolischer Erkrankung (tiefe Beinvenenthrombose/Lungenembolie)

	Initialbehandlung (>erste 5 Tage)	Therapiephase (mindestens 3, bis zu 6-12 Monate)	Ggf. Langzeitprävention
Apixaban	2x 10 mg (1 Woche)	2x 5 mg	2x 2,5 mg
Dabigatran	Heparin/LMWH	2x 150 mg (2x 110 mg bei ≥80J, Verapamil)	2x 150 mg (2x 110 mg bei ≥80J, Verapamil)
Edoxaban	Heparin/LMWH	60 mg (30mg bei KG≤60kg, GFR30-50ml/min) Komedikation siehe oben)	60 mg (30mg bei KG≤60kg, GFR30-50 Komedikation siehe oben)
Rivaroxaban	2x 15 mg (3 Wochen)	20 mg	10 mg (20 mg bei hohem Rezidivrisiko)

Weitere Informationen zu NOAC und Antikoagulationsausweise zum Ausdrucken finden sich unter:

<https://www.escardio.org/Guidelines/Recommended-Reading/Heart-Rhythm/Novel-Oral-Anticoagulants-for-Atrial-Fibrillation>