



Patienteninformation

„Blutverdünnung“ bei Vorhofflimmern

Über diese Patienteninformation

Vorhofflimmern ist die häufigste Herz-Rhythmusstörung, sie tritt bei 1–2 % der Bevölkerung auf. Die Häufigkeit des Vorhofflimmerns nimmt mit dem Alter zu, etwa jeder zehnte 80-Jährigen ist davon betroffen. Bei Vorhofflimmern kann das Risiko für einen Schlaganfall erhöht sein.

Bei sonst Gesunden kommt es, insbesondere wenn sie jünger sind, nahezu nie zu Schlaganfällen, so dass das unvermeidliche Risiko einer „Blutverdünnung“ (Antikoagulantien-Therapie) größer wäre als das Schlaganfallrisiko, deshalb kann in diesen Fällen sogar auf HerzASS® und ThromboASS® verzichtet werden. Je mehr zusätzliche Faktoren hinzukommen, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Blutgerinnsel in den Arterien zu einem Infarkt führt. Diese Gerinnsel (Thromben) bilden sich in den flimmernden, also nicht mehr regelmäßig schlagenden Vorhöfen des Herzens, schwimmen sie mit dem Blutstrom in das Gehirn führt dort der Gefäßverschluss zum Schlaganfall.

Vorhofflimmern: Wann muss antikoaguliert werden?

Bei allen Patienten mit Vorhofflimmern muss das Schlaganfallrisiko abgeschätzt werden. Dafür wird häufig der **CHADS2-Score** verwendet, er basiert auf einem Punktesystem:

Risikofaktoren	Punkte
Alter > 75 Jahre	1
Bluthochdruck	1
Zuckerkrankheit	1
Herzschwäche	1
Durchgemachter Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke ¹ (TIA)	2

¹ Im allgemeinen Sprachgebrauch sagt man dazu „vom Schlag gestreift“ damit sind kurzzeitige Lähmungserscheinungen gemeint, die sich in Minuten bis Stunden wieder selbst zurückgebildet haben.

CHADS2-Score und der Rate an Schlaganfällen²: Einer von wie vielen Patienten mit Vorhofflimmern bekommt ohne Blutverdünnung pro Jahr einen Schlaganfall:

Punkte	0	1	2	4	4	5	6
1 von:	50	35	25	15	11	8	5-6

Gerinnungshemmende Medikamente können Blutgerinnsel und damit Schlaganfälle nicht in allen Fällen verhindern. Aspirin® (Acetylsalicylsäure, ASS) in einer täglichen Dosis von 100 mg verringert das Risiko um 20% verhindert also 2 von 10 Schlaganfällen, Sintrom und die neuen oralen Antikoagulantien verhüten etwa 2/3 aller Schlaganfälle, daher können auch bei Einnahme dieser Medikamente Schlaganfälle auftreten. Zugleich erhöhen diese Medikamente leider das bereits vorhandene Blutungsrisiko.

Blutungsrisiko unter den verschiedenen Mitteln

- Unter Aspirin kommen schwere Blutungen pro Behandlungsjahr bei einem von 3333 Behandelten mit niedrigem Blutungs-Risiko³ und bei einem von 400 Behandelten mit hohem Blutungs-Risiko⁴ vor.
- Unter Sintrom und den NOAK's hängt das Blutungsrisiko stark von Begleiterkrankungen ab, etwa einer von 50 bis 100 Patienten erleidet pro Jahr eine schwere Blutung. Zu Abschätzung des Blutungsrisikos gibt es Score's.

Abschätzung des Blutungsrisikos mit dem HAS-BLED-Score

Vor Behandlungsbeginn sollte auch das Blutungsrisiko des Patienten abgeschätzt werden. Zurzeit wird dafür überwiegend der HAS-BLED-Score angewendet. Für jeden Risikofaktoren wird ein Punkt angenommen:

Bluthochdruck
Eingeschränkte Nierenfunktion
Einnahme von ASS oder Schmerzmitteln
Alter >65
Regelmäßiger Alkoholkonsum
Lebererkrankungen
Schwer einstellbare Gerinnungswerte
Durchgemachter Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA)

² <http://www.mdcalc.com/chads2-score-for-atrial-fibrillation-stroke-risk/>

³ <http://www.thennt.com/nnt/aspirin-to-prevent-a-first-heart-attack-or-stroke/>

⁴ <http://www.thennt.com/nnt/aspirin-for-cardiovascular-prevention-after-prior-heart-attack-or-stroke/>

Ab einem Wert ≥ 3 Punkte besteht ein hohes Blutungsrisiko. Mehrere der mit dem HAS-BLED-Score erfassten Risikofaktoren finden sich auch im CHADS2-Score. Patienten mit einem hohen Schlaganfallsrisiko haben somit häufig auch ein hohes Blutungsrisiko, daher ist die Entscheidung Blutverdünnen ja oder nein oft nicht einfach. Bei durchgemachter Hirnblutung sollen weder ASS noch orale Antikoagulantien angewendet werden.

Bei mittlerem und hohem Schlaganfallsrisiko überwiegt der Nutzen die Blutungsrisiken am ehesten:

- Bei geringem Schlaganfallsrisiko (0 Punkte im CHADS2-Score) wäre die Blutungsrate unter Sintrom oder NOAK's größer als die Zahl der verhüteten Schlaganfälle! Aspirin schützt zwar schwächer, es verhindert nur einen von fünf Schlaganfällen, hat aber deutlich weniger Blutungskomplikationen (etwa 1 von 3333 pro Jahr), ist in diesen Fällen daher vernünftiger.
- Errechnet sich für den/die PatientIn ein mittleres Risiko (1Punkt) so kann man sich entweder für ASS oder bevorzugt doch schon für die „orale Antikoagulation“ (Sintrom® & Co) entscheiden.
- Bei hohem Schlaganfallsrisiko (2 oder mehr Punkte) überwiegt die Zahl der verhüteten Schlaganfälle die Zahl der zusätzlichen Blutungen unter Sintrom® & Co mit großer Wahrscheinlichkeit.

Übersichtstabelle:

In den Leitlinien des American College of Chest Physicians (ACCP) und bisher auch der European Society of Cardiologists (ESC) wird folgendes Vorgehen empfohlen:

CHADS2-Score 0 Punkte	Acetylsalicylsäure (HerzASS®, ThromboASS®) oder – bevorzugt – keine Therapie
CHADS2-Score 1 Punkt	Acetylsalicylsäure (HerzASS®, ThromboASS®) oder – bevorzugt – Sintrom®, Marcoumar®, Xarelto®, Pradaxa®, Eliquis®
CHADS2-Score 2 oder mehr Punkte	Bevorzugt Sintrom®, Marcoumar®, oder in bestimmten Fällen Xarelto®, Pradaxa®, Eliquis®

Ist Xarelto® & Co. besser als Sintrom®?

Neben der Abwägung von unvermeidlichem Blutungsrisiko durch die „Blutverdünnung“ (Antikoagulation) gegenüber der Verringerung des Schlaganfallsrisikos durch Antikoagulation stellt sich PatientInnen und ÄrztInnen die Frage sollen die altgewohnten Vitamin-K-Antagonisten (VKA) Sintrom® bzw. Marcoumar® oder die neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) Xarelto®, Pradaxa® und Eliquis® eingesetzt werden. Die meisten PatientInnen, bei denen in Krankenhäusern mit einer „Blutverdünnung“ begonnen wird, bekommen die neuen Präparate verordnet dort werden die neuen Mittel von den Herstellern stark beworben. In der ambulanten Versorgung sind aber nach wie vor 9

von 10 Patienten mit Sintrom eingestellt⁵. Hausärzte fragen sich daher oft welche die bessere Behandlungsmöglichkeit ist.

Der 2012 erschienene „**Leitfaden orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zum Einsatz der neuen Antikoagulantien Dabigatran (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®)**“ stellt Vor- und Nachteile der Substanzen sowie wichtige Studienergebnisse, auf denen die Empfehlungen beruhen, dar. Auf diesen Leitfaden stützt sich diese Patienteninformation, soweit keine anderen Quellen zitiert werden.

Zusammenfassend nimmt die AkdÄ wie folgt Stellung:

Als Standard für die orale Antikoagulation gilt die Behandlung mit Sintrom® oder Marcoumar®. Aus Sicht der AkdÄ ergibt sich für Patienten die mit diesen Präparaten gut zu behandeln sind, kein Vorteil aus einer Therapie mit Pradaxa® (Dabigatran), Xarelto® (Rivaroxaban) oder Eliquis® (Apixaban). Ihr Einsatz sollte sich auf Patienten beschränken, für die Vitamin-K-Antagonisten keine Therapieoption sind.

Beim Einsatz der Vitamin-K-Antagonisten (**Sintrom® oder Marcoumar®**) besteht eine jahrzehntelange Erfahrung, ihre Wirksamkeit ist gut belegt. **Vitamin-K-Antagonisten haben Wechselwirkungen mit verschiedenen Nahrungsmitteln und mit vielen Arzneimitteln, dies macht regelmäßige Gerinnungstests unverzichtbar.** Zur Gerinnungsmessung stehen für die hausärztliche Praxis geeignete Tests zur Verfügung. Als Gegenmittel (Antidot) z. B. bei Blutungen, stehen Vitamin K und Prothrombinkomplex-Präparate mit sofortigem Wirkungseintritt zur Verfügung.

Die neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) werden damit beworben, dass sie so wirksam wie Vitamin-K-Antagonisten seien, dabei aber sicherer und durch Wegfall der Gerinnungstest einfacher in der Handhabung. Bei neuen Präparaten haben wir nicht so viel Erfahrung, Nebenwirkungen werden oft erst in der praktischen Anwendung bekannt. Zwar scheint es weniger Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten zu geben, doch sind im Laufe der Anwendung Hinweise auf **erhöhtes Blutungsrisiko bei gleichzeitiger Einnahme von Schmerzmitteln insbesondere bei älteren Menschen** bekannt geworden. Gerinnungstests zur Messung von Wechselwirkungen und ein Gegenmittel (Antidot) bei Blutungen gibt es nicht. Die neuen Antikoagulantien haben in Vergleichs-Studien gezeigt, dass sie nicht schlechter oder geringfügig besser wirksam sind, die Gesamtsterblichkeit unterschied sich nur bei Eliquis® (Minus 0,4%⁶) nicht aber bei Xarelto® und Pradaxa® signifikant gegenüber Sintrom® oder Marcoumar®

⁵ http://www.arznei-telegramm.de/html/2014_01/1401013_01.html

⁶ Eine Verringerung der Gesamtsterblichkeit um 0,4% bedeutet dass bei 250 Behandelten unter Eliquis ein Todesfall weniger auftritt als unter Sintrom

Allerdings gibt es auch Kritik an der Zuverlässigkeit dieser Studienergebnisse:

z.B. mangelnde Verblindung beim Vergleich VKA mit Pradaxa

multimorbide Patienten (solche mit zahlreichen Begleiterkrankungen wie wir sie in der täglichen Praxis am häufigsten sehen) waren ausgeschlossen, so dass die Studienergebnisse vermutlich nur eingeschränkt auf Patienten der täglichen Praxis übertragbar sind

Die Qualität der INR-Einstellung der Vergleichspräparate war in vielen Studien unzureichend

Die Langzeitsicherheit von NOAK kann bei neuen Präparaten naturgemäß nicht beurteilt

Die Wirksamkeit der NOAK wird von der Nierenfunktion stark beeinflusst. Im Oktober 2011 berichtete der pharmazeutische Hersteller von Pradaxa® in einem Rote-Hand-Brief über Fallberichte aus Japan, in denen tödliche Blutungskomplikationen bei älteren Patienten mit einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion beschrieben wurden.

Auch in Deutschland und anderen Ländern wurden Todesfälle bekannt. In der Folge wurde die Fachinformation von Pradaxa® überarbeitet. Als wichtige Risikofaktoren für Blutungen unter Dabigatran wurden u. a. aufgenommen: Alter \geq 75 Jahre, mäßig eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min), gleichzeitige Anwendung mit Aspirin® (Acetylsalicylsäure), Clopidogrel, und Schmerzmitteln wie Naproxen, Diclofenac, Ibuprofen u.s.w.

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Herzinfarkte ereignete sich unter Pradaxa® auf 250 Behandelte ein zusätzlicher Herzinfarkt⁷.

Bei blutenden Patienten in instabilem Zustand, z. B. nach Verkehrsunfällen steht bei den neuen Präparaten kein Gegenmittel (Antidot) zur Verfügung

Die Arzneimittelkosten der neuen Antikoagulantien sind ca. 20-mal höher

⁷ http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/LL-08_Langfassung_Schlaganfall_final5.pdf

Wann wird der Einsatz der neuen Antikoagulantien empfohlen?

Pradaxa® (Dabigatran), Xarelto® (Rivaroxaban) oder Eliquis® (Apixaban) können eine Option sein für:

Patienten die mit Vitamin-K-Antagonisten schwer einzustellen sind

Patienten mit einem erhöhten Risiko für Arzneimittel- oder Nahrungsmittelinteraktionen unter Vitamin-K-Antagonisten

Patienten für die eine regelmäßige Kontrolle des INR-Wertes schwierig ist.

Nur nach eingehender Prüfung und Rücksprache mit den Patienten sollten Pradaxa® (Dabigatran), Xarelto® (Rivaroxaban) oder Eliquis® (Apixaban) angewendet werden bei

Alter > 75 Jahren

Körpergewicht < 60 kg

Niereninsuffizienz (Dosisreduktion oder Kontraindikation)

zusätzlicher Notwendigkeit für HerzASS®, ThromboASS®

- unsicherer Einnahme durch den Patienten

Nicht eingesetzt werden sollten Pradaxa® (Dabigatran), Xarelto® (Rivaroxaban) oder Eliquis® (Apixaban) bei

Patienten die mit Vitamin-K-Antagonisten gut einzustellen sind bzw. deren INR unter bereits bestehender Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten stabil im therapeutischen Bereich liegt

Patienten die eine duale Thrombozytenaggregationshemmung benötigen (HerzASS®, ThromboASS® plus Clopidogrel), da das resultierende Blutungsrisiko mangels Erfahrungen nicht kalkulierbar ist

Patienten die in besonderem Maße blutungsgefährdet sind, da im Fall einer Blutung unter Pradaxa® (Dabigatran), Xarelto® (Rivaroxaban) oder Eliquis® (Apixaban) kein Antidot zur Verfügung steht.

Eine Blutung unter Vitamin-K-Antagonisten bei INR im Zielbereich ist kein Grund für eine Umstellung auf Pradaxa® (Dabigatran), Xarelto® (Rivaroxaban) oder Eliquis® (Apixaban)

Gibt es Unterschiede zwischen Xarelto®, Pradaxa® und Eliquis®

Es gibt keine direkten Vergleichsstudien zwischen diesen 3 Wirkstoffen, sondern jeweils den Vergleich mit Sintrom® und ähnlichen Vitamin-K-Antagonisten. Die angesehene Fachzeitschrift *Arzneitelegramm* beurteilt die Datenlage so: *„Wenn unter Cumarinen (Sintrom®) nachweislich keine gute INR-Einstellung gelingt, regelmäßige INR-Kontrollen nicht möglich sind oder spezifische Kontraindikationen oder Wechselwirkungsrisiken vorliegen, sehen wir in Apixaban (ELIQUIS®) derzeit die beste Alternative. Rivaroxaban (Xarelto®) empfehlen wir aufgrund der Datenlage nicht“*.⁸

Was muss bei besonderen Patientengruppen beachtet werden?

Anwendung bei Niereninsuffizienz

Pradaxa® wird hauptsächlich über den Urin ausgeschieden (ca. 85 %), Xarelto® zu 66% und Eliquis zu 25% in Abhängigkeit von der Nierenfunktion können diese Substanzen daher kontraindiziert (nicht zur Behandlung erlaubt) sein oder eine Dosisreduktion notwendig machen. Vor der Anwendung der Substanzen muss die Nierenfunktion des Patienten bestimmt werden.

Anwendung bei Lebererkrankungen

Bei Patienten mit Lebererkrankungen sollte in Abhängigkeit von der Syntheseleistung der Leber (kann im Blut gemessen werden) eine Dosisanpassung der neuen oralen Antikoagulantien erfolgen. Besteht durch die Leberfunktionsstörung eine Blutungsneigung, sollte die Verordnung so zurückhaltend wie möglich erfolgen.

Anwendung bei älteren Patienten

Bei Pradaxa® ist ab 75 Jahren eine Dosisreduktion zu erwägen, ab 80 Jahren wird sie wegen des erhöhten, Blutungsrisikos in dieser Patientengruppe empfohlen. Für Xarelto® wird allein auf Grund des Alters keine Dosisanpassung empfohlen. Zu beachten ist generell die im Alter häufig eingeschränkte Nierenfunktion.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von Sintrom®, Marcoumar, Xarelto®, Pradaxa® und Eliquis® sind weder für Schwangerschaft noch Stillzeit erlaubt. Geeignet sind nur Heparine. Grundsätzlich wird unter der Therapie mit oralen Antikoagulantien eine sichere Verhütung zur Vermeidung einer unerwünschten Schwangerschaft empfohlen.

⁸ http://www.arznei-telegramm.de/html/2014_01/1401013_01.html

