

BEHANDLUNG VON VORHOFFLIMMERPATIENTEN – THROMBEMBOLIEPROPHYLAXE IN DER ÜBERSICHT

PD Dr. med. David Duncker

Prof. Dr. med. Johann Bauersachs

Klinik für Kardiologie und Angiologie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover

Begleittext zur zertifizierten CME-Fortbildung

LERNZIELE

Nach der Lektüre dieses Beitrags

- kennen Sie die vier verfügbaren direkten oralen Antikoagulanzen (DOAC).
- kennen Sie den EHRA-Score zur Beurteilung der Vorhofflimmersymptomatik.
- kennen Sie die Dosisreduktionskriterien der DOAC.
- kennen Sie Unterschiede zwischen den einzelnen DOAC.
- kennen Sie ESC-Leitlinien, Studien- und Versorgungsdaten zu DOAC und Vitamin-K-Antagonisten (VKA).

Schlüsselwörter: Schlaganfall, Thrombembolie, direkte orale Antikoagulanzen, Vorhofflimmern, Antikoagulation

EINLEITUNG

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung des Menschen und geht mit einem erhöhten Risiko für thrombembolische Ereignisse einher [Iwasaki et al. 2011]. Zur Schlaganfallprophylaxe wird bei Patienten mit einem erhöhten thrombembolischen Risiko eine orale Antikoagulation empfohlen [Kirchhof et al. 2016]. Zur oralen Antikoagulation stehen neben Vitamin-K-Antagonisten (VKA) vier direkte orale Antikoa-

gulanzen (DOAC) zur Verfügung. Alle vier DOAC sind zur Schlaganfallprävention bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nvVHF) und einem oder mehreren Risikofaktoren zugelassen, jedoch bestehen einzelne Unterschiede zwischen den vier Substanzen [Fachinformation Apixaban Juli 2019, Fachinformation Dabigatran Mai 2019, Fachinformation Edoxaban Mai 2019, Fachinformation Rivaroxaban Juli 2019].

THERAPIE DES VORHOFFLIMMERNS

Das VHF ist mit erhöhter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität assoziiert [Kirchhof et al. 2016]. Der modernen Therapie des VHF liegen derzeit die Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) aus dem Jahr 2016 zugrunde [Kirchhof et al. 2016].

Die Therapie des VHF adressiert u. a. zwei wesentliche Säulen: zum einen die Behandlung der aus dem VHF heraus entstehenden Symptomatik, zum anderen die Prävention thrombembolischer Ereignisse, insbesondere der Schlaganfälle (Abbildung 1).

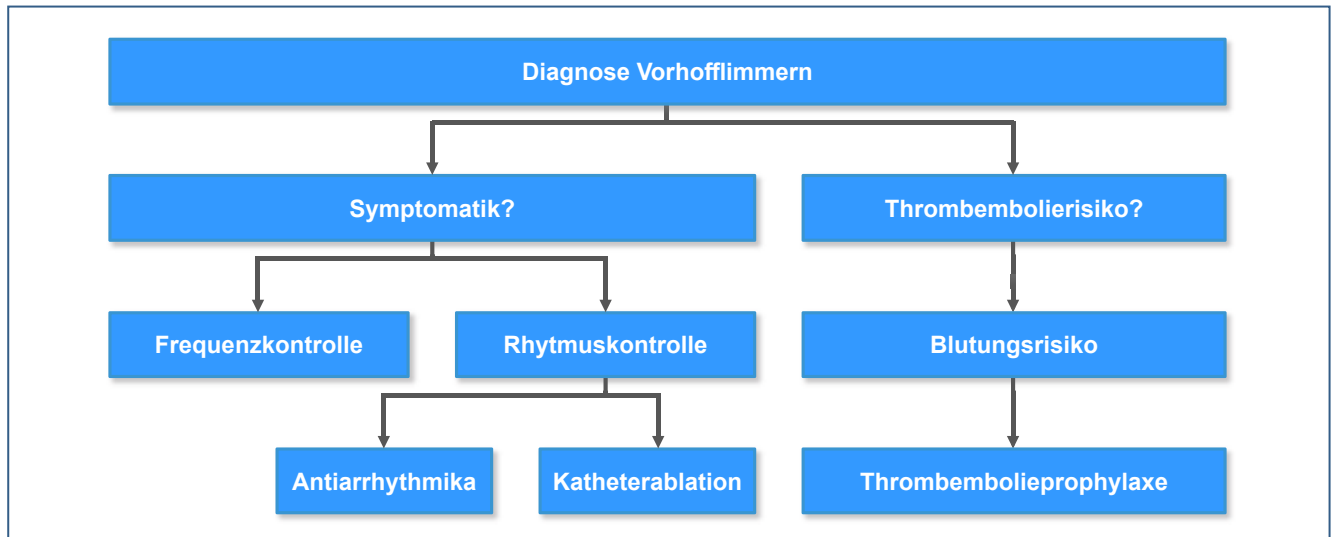


Abbildung 1. Wichtige Aspekte der Therapie des VHF.

Das VHF kann zu verschiedenen Symptomen führen. Für die Klassifikation der Symptomatik wird die Verwendung des modifizierten EHRA-Scores (mEHRA) empfohlen (Klasse-IC-Empfehlung) (Tabelle 1).

In Abhängigkeit der Symptomatik kann eine frequenzkontrollierende oder rhythmuskontrollierende Therapiestrategie

angestrebt werden. Ziel der frequenzkontrollierenden Therapie ist das Erreichen einer normfrequenten Herzfrequenz (Ziel-Ruhe-Herzfrequenz < 110/min), das VHF selbst wird nicht adressiert. Ziel der rhythmuskontrollierenden Therapie ist die Wiederherstellung und Erhaltung des Sinusrhythmus. Dieses kann mittels antiarrhythmischer Medikamente, Katheterablation oder Kardioversion erreicht werden.

Tabelle 1: Modifizierter EHRA-Score zur Beurteilung der Symptomatik des VHF (nach [Kirchhof et al. 2016]).

Modifizierter EHRA-Score	Symptome	Erklärung
I	Keine	VHF verursacht keine Symptome
2a	Mild	Die normale Alltagstätigkeit ist durch die VHF-Symptome nicht beeinflusst
2b	Moderat	Die normale Alltagstätigkeit ist durch die VHF-Symptome nicht beeinträchtigt, der Patient ist durch die VHF-Symptome jedoch beunruhigt
3	Schwer	Die normale Alltagstätigkeit ist durch die VHF-Symptome beeinträchtigt
4	Behindernd	Die normale Alltagstätigkeit kann nicht mehr wahrgenommen werden

PRÄVENTION VON SCHLAGANFÄLLEN

Die Prävention von Schlaganfällen bei Patienten mit VHF sollte unabhängig von der gewählten symptomatischen Therapiestrategie für das VHF erfolgen.

Das individuelle Thrombembolierisiko des Patienten wird anhand des CHA2DS2-VASc-Scores evaluiert (Tabelle 2).

Tabelle 2: CHA₂DS₂-VASc-Score zur Einschätzung des Thrombembolierisikos mit Risikofaktoren für einen Schlaganfall, transiente ischämische Attacken (TIA) und systemische Embolien (nach [Kirchhof et al. 2016]).

CHA ₂ DS ₂ -VASc-Risikofaktoren	Punkte
Chronische Herzinsuffizienz Anzeichen/Symptome von Herzinsuffizienz oder objektive Evidenz einer reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion	+1
Hypertonie Mindestens 2x Ruheblutdruck > 140/90 mmHg oder aktuelle antihypertensive Behandlung	+1
Alter ≥ 75 Jahre	+2
Diabetes mellitus Nüchternblutzucker > 125 mg/dl (7 mmol/l) oder Behandlung mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin	+1
Schlaganfall/TIA/Thrombembolie	+2
Vaskuläre Vorerkrankung Vorausgegangener Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder Aortenplaques	+1
Alter 65–74 Jahre	+1
Weibliches Geschlecht	+1

Patienten mit VHF und mechanischen Herzklappen oder mittelschwerer bis schwerer Mitralklappenstenose sollten eine orale Antikoagulation mit einem VKA erhalten (Klasse IA-Empfehlung). Bei allen anderen Patienten mit VHF sollte der CHA₂DS₂-VASc-Score erhoben werden. Patienten ohne Thrombembolierisikofaktoren (CHA₂DS₂-VASc 0 Punkte) sollten keine antithrombotische Therapie erhalten (Klasse IIIB-Empfehlung) [Kirchhof et al. 2016]. Bei Patienten mit VHF und einem niedrigen Thrombembolierisiko (CHA₂DS₂-VASc: 1 Punkt bei Männern bzw. 2 Punkte bei Frauen) sollte eine orale Antikoagulation erwogen werden (Klasse IIaB-Empfehlung). Bei Patienten mit nvVHF und erhöhtem Thrombembolie-

risiko (CHA₂DS₂-VASc: ≥ 2 Punkte bei Männern bzw. ≥ 3 Punkte bei Frauen) ist eine orale Antikoagulation mit einem DOAC oder einem VKA empfohlen (Klasse IA-Empfehlung). Eine effektive Schlaganfallprophylaxe ist durch einen VKA gegeben, falls eine ausreichend hohe Zeit im therapeutischen Bereich (z. B. ≥ 70 %) erreicht wird. Die Therapie mit VKA hat jedoch auch mehrere Limitationen, die ihren Einsatz in der Praxis erschweren (Abbildung 2) [Ansell et al. 2008]. Wenn ein Patient neu auf eine orale Antikoagulation eingestellt wird und der Patient ein DOAC erhalten kann, sollte daher ein DOAC dem VKA vorgezogen werden (Klasse IA-Empfehlung) [Kirchhof et al. 2016].

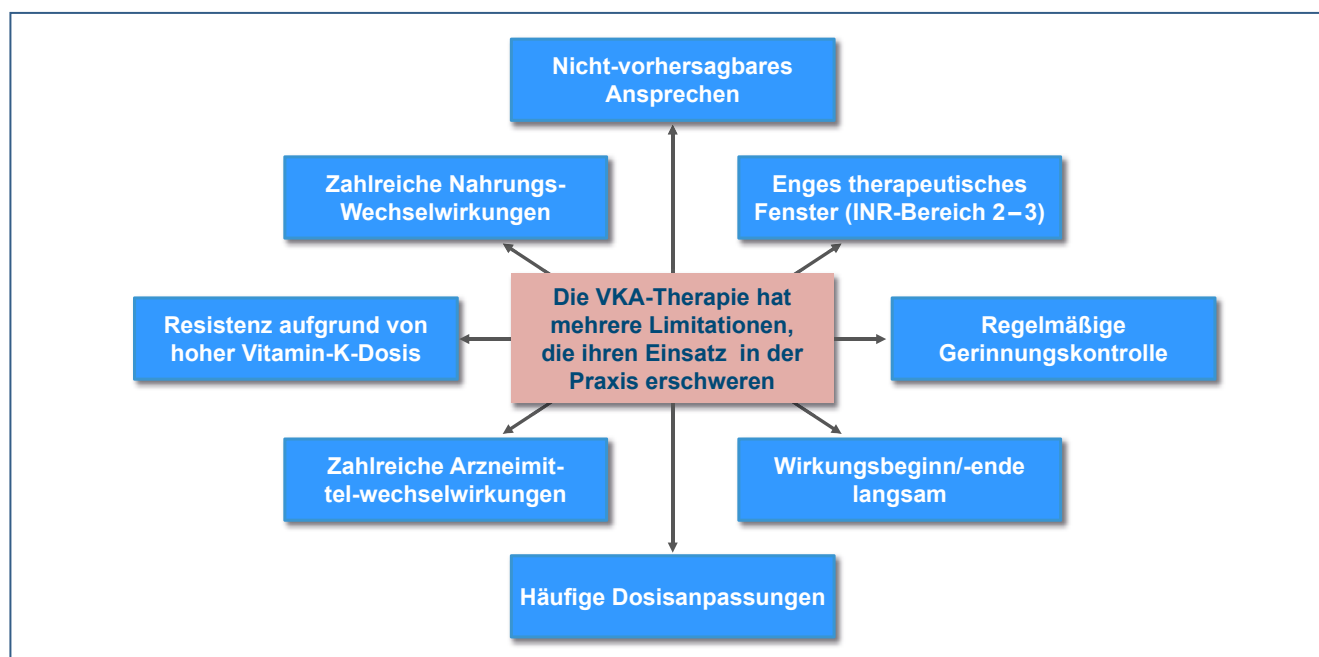


Abbildung 2. Limitationen der Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (nach [Ansell et al. 2008]).

PHARMAKOKINETIK

Die Wirkung der VKA beruht auf einer kompetitiven Hemmung der Bildung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und XI in der Leber und gehört somit zu den indirekten Antikoagulanzen. Die direkten Antikoagulanzen hemmen spezifisch einzelne Gerinnungsfaktoren: Faktor Xa (Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban) oder Thrombin (Dabigatran) [Makaryus et al. 2013]. Alle vier direkten oralen Antikoagulanzen werden oral appliziert. Die Bioverfügbarkeit des Rivaroxaban ist bei den für Patienten mit nvVHF empfohlenen Dosierungen von 15 mg und 20 mg abhängig von der Nahrungsaufnahme (bei 20 mg: 66 % ohne Nahrungsaufnahme,

100 % mit Nahrungsaufnahme), so dass die Einnahme zu einer Mahlzeit empfohlen wird [Fachinformation Rivaroxaban Juli 2019]. Die übrigen drei DOAC sind unabhängig von der Nahrungsaufnahme einzunehmen. Die Halbwertszeit der vier DOAC liegt zwischen 7 und 14 Stunden. Die Einnahme von Apixaban und Dabigatran erfolgt zweimal täglich, bei Edoxaban und Rivaroxaban ist die Gabe einmal täglich ausreichend (Tabelle 3) [Fachinformation Apixaban Juli 2019, Fachinformation Dabigatran Mai 2019, Fachinformation Edoxaban Mai 2019, Fachinformation Rivaroxaban Juli 2019, Heidbuchel et al. 2015].

Tabelle 3: Dosierungsempfehlungen und Kriterien zur Dosisreduktion der DOAC bei nvVHF.

	Empfohlene Dosierung	Reduzierte Dosierung	Dosisreduktionskriterien
Dabigatran ¹	2x tägl. 150 mg	2x tägl. 110 mg	<ul style="list-style-type: none"> Alter ≥ 80 Jahre Komedikation Verapamil Dosisreduktion nach individueller Beurteilung des thrombembolischen Risikos und Blutungsrisikos zu erwägen bei: <ul style="list-style-type: none"> Alter 75–80 Jahre CrCl 30–50 ml/min Gastritis, Ösophagitis oder gastroösophagealem Reflux Sonstigem erhöhtem Blutungsrisiko
Rivaroxaban ²	1x tägl. 20 mg	1x tägl. 15 mg	Mäßige/schwere Nierenfunktionsstörung (CrCl 15–49)
Apixaban ³	2x tägl. 5 mg	2x tägl. 2,5 mg	<ul style="list-style-type: none"> Schwere Nierenfunktionsstörung (CrCl 15–29 ml/min) Mindestens zwei der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> » Alter ≥ 80 Jahre » KG ≤ 60 kg » Serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl (133 µmol/l)
Edoxaban ⁴	1x tägl. 60 mg	1x tägl. 30 mg	Mindestens eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> Mäßige/schwere Nierenfunktionsstörung (CrCl 15–50) KG ≤ 60 kg Patienten, die gleichzeitig folgende potente P-gp Inhibitoren erhalten: Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol

Eine Dosisreduktion sollte gemäß Fachinformation nur erfolgen, wenn die jeweiligen Dosisreduktionskriterien erfüllt sind.

¹Fachinformation Dabigatran, Mai 2019 | ²Fachinformation Rivaroxaban, Juli 2019 | ³Fachinformation Apixaban, Juli 2019 | ⁴Fachinformation Edoxaban, Mai 2019.

DOSISREDUKTION

Eine Akkumulation oder Überdosierung des Antikoagulans kann zu einer erheblichen Zunahme des Blutungsrisikos führen. Dies kann beispielsweise bei Abbauhemmungen durch Komedikationen oder bei Niereninsuffizienz auftreten. Obwohl DOAC insgesamt weniger Nahrungs- sowie Arzneimittel-Interaktionen bieten als VKA, sollte auch bei DOAC auf die bekannten möglichen Interaktionen und hierfür auf Komorbiditäten und Komedikationen sorgfältig geachtet werden [Steffel et al. 2018].

In der Regel sollten bei nvVHF die Standarddosierungen des jeweiligen DOAC angewandt werden. Eine Dosisreduktion sollte nur erfolgen, wenn die für das entsprechende Präparat geltenden Dosisreduktionskriterien vorliegen (Tabelle 3). Während bei Rivaroxaban beispielsweise lediglich die Nierenfunktion als Kriterium für eine Dosisreduktion eine Rolle spielt, soll bei Apixaban nur bei Vorliegen von mindestens zwei der drei

Kriterien (Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg oder Kreatinin $\geq 1,5$ mg/dl) die reduzierte Dosis gegeben werden bzw. wenn eine schwere Nierenfunktionsstörung vorliegt. Eine Dosisreduktion aus anderen Gründen, wie etwa Gangunsicherheit oder Sorge vor Stürzen, wird nicht empfohlen [Fachinformation Apixaban Juli 2019, Fachinformation Dabigatran Mai 2019, Fachinformation Edoxaban Mai 2019, Fachinformation Rivaroxaban Juli 2019].

Die Nierenfunktion der Patienten sollte beim Einsatz der DOAC beachtet werden. Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban sind für Patienten mit nvVHF auch bei einer CrCl von 15–30 ml/min in reduzierter Dosis noch einsetzbar. Lediglich Dabigatran ist aufgrund der starken renalen Elimination ab einer CrCl von < 30 ml/min kontraindiziert. Eine Übersicht über die Dosierung der DOAC in Abhängigkeit der Nierenfunktion zeigt Abbildung 3.

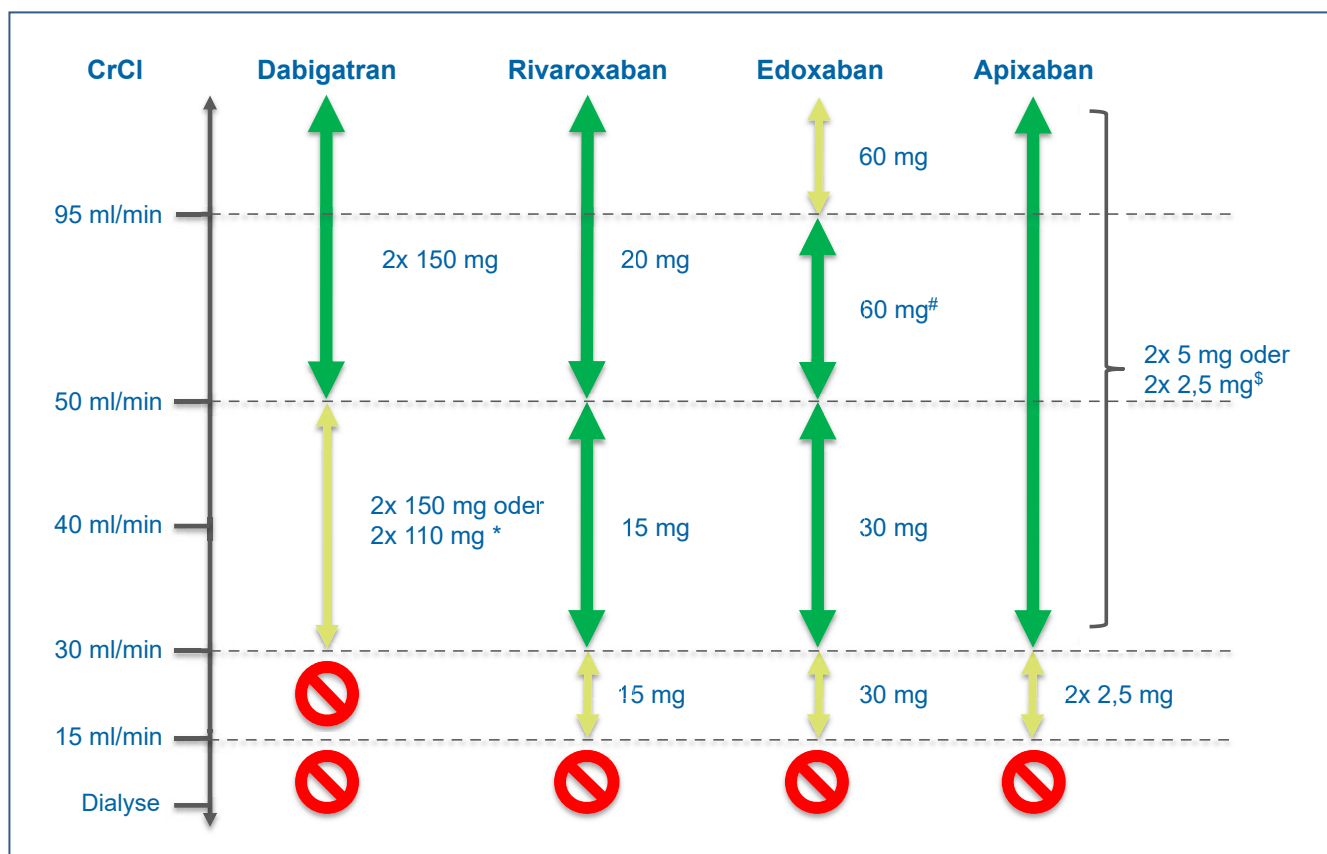


Abbildung 3. Dosierung der DOAC beim nvVHF in Abhängigkeit der Nierenfunktion gemäß EHRA Practical Guide 2018; modifiziert nach [Steffel et al. 2018].

*2x 110 mg bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko (gemäß Fachinformation), Alter ≥ 80 Jahre, zusätzliche Einnahme von Verapamil | [#]weitere Dosisreduktionskriterien: KG ≤ 60 kg, Komedikation mit potenten P-gp-Inhibitoren | [§]2x 2,5 mg bei mind. 2 der 3 Kriterien: Alter ≥ 80 Jahre, Gewicht ≤ 60 kg, Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (133 μ mol/l).

INDIKATIONEN UND KONTRAINDIKATIONEN DER DOAC FÜR VORHOFFLIMMERPATIENTEN GEMÄSS FACHINFORMATIONEN

Eine Indikation zur Antikoagulation mit DOAC zur Schlaganfallprophylaxe besteht bei erwachsenen Patienten mit nvVHF, die mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor aufweisen. Als Risikofaktoren gelten z. B. in diesem Zusammenhang ein früherer Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke, Alter ≥ 75 Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus oder symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA ≥ 2). Die Kontraindikationen unterscheiden sich zwischen den vier DOAC für nvVHF geringfügig. Zum Beispiel besteht für alle vier DOAC eine Kontraindikation bei Vorliegen einer Überempfindlichkeit gegen den jeweiligen Wirkstoff oder sonstige Bestandteile, einer akuten klinisch relevanten Blutung, bei Läsionen oder klinischen Situationen, die als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden, und bei gleichzeitige Anwendung anderer Antikoagulanzen außer in speziellen Situationen. Für Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban besteht eine Kontraindikation bei Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch

relevantem Blutungsrisiko verbunden sind, während für Dabigatran eine Kontraindikation bei Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Lebererkrankung besteht, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt. Dabigatran ist z. B. zudem bei gleichzeitiger Behandlung mit systemisch verabreichtem Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol oder Dronedaron kontraindiziert sowie bei schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min) oder bei Patienten mit künstlichen Herzklappen, die gerinnungshemmende Therapie benötigen. Eine weitere Kontraindikation für Edoxaban liegt bei nicht-eingestellter schwerer Hypertonie vor. Alle vier DOACs sind während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert oder nicht empfohlen. [Fachinformation Apixaban Juli 2019, Fachinformation Dabigatran Mai 2019, Fachinformation Edoxaban Mai 2019, Fachinformation Rivaroxaban Juli 2019]. Die Empfehlungen der Leitlinien sind allgemeiner gefasst als die Fachinformationen und können von diesen abweichen.

METAANALYSE KLINISCHER STUDIEN ZU DEN DOAC

Randomisierte klinische Studien zum direkten Vergleich einzelner DOAC gegeneinander liegen nicht vor, sodass ein indirekter Vergleich der DOACs über Metaanalysen stark limitiert ist. Eine Metaanalyse der Zulassungsstudien RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE und ENGAGE AF-TIMI 48 wurde von Ruff et al. 2014 publiziert [Ruff et al. 2014]. Analysiert wurden insgesamt 71.683 Patienten mit nvVHF (41.411 unter DOAC vs. 29.272 unter VKA). Hauptendpunkte waren Schlaganfall oder systemische Embolie,

ischämischer Schlaganfall, hämorrhagischer Schlaganfall, Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, Majorblutung, intrakranielle Blutung und gastrointestinale Blutung. Die DOAC zeigten hier ein günstiges Risiko-Nutzen-Profil mit signifikanter Reduktion von Schlaganfällen/systemischen Embolien, intrakraniellen Blutungen und Mortalität sowie vergleichbarer Rate an Majorblutungen im Vergleich mit Warfarin. Allerdings zeigte sich eine erhöhte Rate an gastrointestinalen Blutungen.

REAL-WORLD-DATEN

In einer großen retrospektiven Kohortenstudie unter Nutzung des dänischen Gesundheitsregisters zwischen 2011 und 2015 wurden Daten von 61.678 Patienten mit nvVHF analysiert, bei denen Warfarin, Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban in der Standarddosis neu initiiert wurde [Larsen et al. 2016]. Untersucht wurden mit Hilfe einer IPTW-Cox-Regressionsanalyse ICD-10-kodierte Ereignisse: Effektivitätspunkte waren der ischämische Schlaganfall, ein kombinierter Endpunkt aus ischämischem Schlaganfall

oder systemischer Embolie sowie Tod. Sicherheitsendpunkte stellten u. a. „jedwede Blutung“, intrakranielle Blutungen sowie Majorblutungen dar. Die drei untersuchten DOAC schienen in einer nationalen Gesamtkohorte verträglich und effektiv: Das Risiko eines ischämischen Schlaganfalls war nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zu Warfarin. Das Risiko für Tod, „jedwede Blutung“ oder Majorblutung schien unter Apixaban und Dabigatran signifikant niedriger als unter Warfarin.

In einer retrospektiven US-Kohortenstudie von 2013 bis 2015 erfolgte nach *Propensity Score Matching* eine Cox-Regressionsanalyse von älteren Patienten mit neu initiiertem Apixaban gegenüber anderen oralen Antikoagulanzen (Apixaban vs. Rivaroxaban, n = 13.620; Apixaban vs. Dabigatran, n = 4.654; Apixaban vs. Warfarin, n = 14.214). Klinische Endpunkte basierten auf den ICD-9-Codes der Abrechnungen stationärer Leistungen. Endpunkte waren Schlaganfall/systemische Embolie und Majorblutungen. Apixaban war mit einem signifikant niedrigeren Risiko für Schlaganfälle/systemische Embolien und Majorblutungen im Vergleich zu Rivaroxaban und Warfarin assoziiert. Der Effekt auf Majorblutungen war in dieser Analyse getrieben durch eine signifikant niedrigere Rate an gastrointestinalen und anderen Blutungen für Apixaban. Die Rate an intrakraniellen Blutungen schien vergleichbar [Deitelzweig et al. 2017]. Es gab keine Unterschiede in den untersuchten Endpunkten zwischen Apixaban und Dabigatran. Wichtig ist, dass der Vergleich der DOAC im Versorgungsalltag nur die Generierung von Hypothesen ermöglicht.

REAL-WORLD-DATEN AUS DEUTSCHLAND

Alle großen DOAC-Studien haben das jeweilige DOAC mit dem VKA Warfarin verglichen. In Deutschland wird allerdings als VKA in überwiegenderem Maße Phenprocoumon eingesetzt [Hohnloser et al. 2018]. Eine deutsche retrospektive Kohortenstudie untersuchte daher im Zeitraum 2013 bis 2015 insgesamt 61.205 Patienten mit nVHF in Bezug auf Effektivität und Sicherheit verschiedener oraler Antikoagulanzen [Hohnloser et al. 2018]. Bei Patienten mit neu initiiertem Antikoagulation mit Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban oder Phenprocoumon erfolgte die Schätzung der adjustierten Ereignisraten mit Hilfe einer Cox-Regressionsanalyse. Endpunkte wurden definiert als Hospitalisierung mit einer vorgegebenen Entlassdiagnose nach ICD-10-Code. Der primäre Effektivitätseindpunkt war dabei ein kombinierter Endpunkt

aus Schlaganfall oder systemischer Embolie, der primäre Sicherheitsendpunkt war eine Majorblutung. Alle drei DOAC waren mit einem signifikant geringeren Risiko für Schlaganfälle oder systemische Embolien sowie für intrakranielle Blutungen im Vergleich zu Phenprocoumon assoziiert. Apixaban und Dabigatran waren mit einem signifikant geringeren Risiko für hämorrhagische Schlaganfälle, Majorblutungen und „jedwede Blutung“ assoziiert. Gleichzeitig war Apixaban gegenüber Phenprocoumon mit einem signifikant geringeren Risiko für ischämische Schlaganfälle und gastrointestinale Blutungen assoziiert und Dabigatran war mit einer signifikant geringeren Mortalität assoziiert, während unter Rivaroxaban das Risiko für gastrointestinale Blutungen signifikant vs. Phenprocoumon erhöht schien.

LIMITATIONEN DER METAANALYSEN UND REAL-WORLD-DATEN

Eine Limitation der Metaanalysen besteht darin, dass es sich nicht um Direktvergleiche zwischen den DOAC handelt, sondern lediglich um Effektunterschiede im Vergleich zu VKA. Es handelt sich um retrospektive bzw. sekundäre Analysen. Auch Unterschiede in den Einschlusskriterien und Designs der einzelnen DOAC-Studien müssen beachtet werden. Insgesamt sind aus den DOAC-Studien auch einige detaillierte Patientendaten (z. B. Typ des VHF, linksventrikuläre Pumpfunktion, ...) nicht bekannt. Daher können anhand dieser Daten keine validen Vergleiche zwischen den DOAC durchgeführt werden.

Bei den *Real-World*-Daten handelt es sich um retrospektive Analysen. Eine Limitation der *Real-World*-Daten besteht darin, dass Beobachtungsstudien nur Assoziationen zwischen Variablen zeigen und keine Kausalität

anzeigen. Auch unterscheiden sich die Definitionen der Endpunkte teilweise von denen der Zulassungsstudien und sind mittels ICD-9- oder ICD-10-Codes erhoben. Es besteht zudem die Möglichkeit, dass sowohl Kodierungsfehler auftreten und Daten fehlen als auch, dass die Ergebnisse unter Umständen nur auf die in der jeweiligen Datenbank erfasste Population zutreffen. Eine Adjustierung bzw. ein *Matching* ist nur für bekannte Patientencharakteristika, jedoch nicht für potenzielle nicht beobachtbare Störfaktoren möglich, und bestimmte spezifische Patientenmerkmale wie z. B. Laborparameter sind nicht verfügbar. Letztlich werden auch rezeptfreie Medikamente wie Acetylsalicylsäure oder andere nicht-steroidale Antirheumatika nicht erfasst. Der Vergleich der DOAC über Daten aus dem Versorgungsalltag ermöglicht daher nur die Generierung von Hypothesen.

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

- DOAC sind in der Schlaganfallprävention bei nvVHF effektiv und verträglich und sollten, wenn indiziert, als *First-Line*-Therapie eingesetzt werden.
- Die inzwischen vorliegenden *Real-World*-Daten untermauern die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studien.
- Es liegen keine direkten Vergleiche der DOAC untereinander in randomisierten klinischen Studien vor.
- Im Vergleich mit VKA scheint es in den randomisierten klinischen Studien und den retrospektiven Kohortenstudien Unterschiede zwischen den Substanzen zu geben.
- Die Dosisreduktionskriterien für das jeweilige DOAC sollten beachtet werden.

LITERATUR

- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):160s-98s.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139–51.
- Deitelzweig S, Luo X, Gupta K, et al. Comparison of effectiveness and safety of treatment with apixaban vs. other oral anticoagulants among elderly nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin* 2017;33(10):1745–54.
- Fachinformation Apixaban. Juli 2019.
- Fachinformation Dabigatran. Mai 2019.
- Fachinformation Edoxaban. Mai 2019.
- Fachinformation Rivaroxaban. Juli 2019.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369(22):2093–104.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981–92.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17(10):1467–507.
- Hohnloser SH, Basic E, Hohmann C, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K oral anticoagulants in comparison to phenprocoumon: Data from 61,000 patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2018;118(3):526–38.
- Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, et al. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation* 2011;124(20):2264–74.
- 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(38):2893–962.
- Larsen TB, Skjoth F, Nielsen PB, et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2016;353:i3189.
- Makaryus JN, Halperin JL, Lau JF. Oral anticoagulants in the management of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* 2013;10(7):397–409.
- Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, et al. Real-world setting comparison of nonvitamin-K antagonist oral anticoagulants versus vitamin-K antagonists for stroke prevention in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2017;48(9):2494–503.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883–91.
- 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(9921):955–62.
- 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(16):1330–93.

Bitte bearbeiten Sie die
Lernkontrollfragen unter:

[http://cme.medlearning.de/
pfizer_bms/vorhofflimmern_
thromboembolie/index.htm](http://cme.medlearning.de/pfizer_bms/vorhofflimmern_thromboembolie/index.htm)



Korrespondenzautor

PD Dr. med. David Duncker
Klinik für Kardiologie und Angiologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
Tel. 0511/532-3817
Fax 0511/5328475
duncker.david@mh-hannover.de

Redaktion

Philip Böhler | KW MEDIPOINT, Bonn

Layout:

Lisa Sander | KW MEDIPOINT, Bonn

Interessenkonflikt:

Dr. Duncker und Prof. Bauersachs erhielten für die Verfassung dieses Artikels Honorare von Pfizer Pharma GmbH.

Transparenzinformation:

Diese Fortbildung wird Ihnen auf cme.medlearning.de mit freundlicher Unterstützung von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA und Pfizer Pharma GmbH (8.800 €) angeboten.