

Perspektive fünf Jahre nach ARISTOTLE

Personalisierte Behandlungsstrategie zur Prävention des Schlaganfalls bei Vorhofflimmern

In seinen einleitenden Bemerkungen zum Satellitensymposium am ESC-Kongress 2016 in Rom – forderte **Prof. Paulus Kirchhoff**, Birmingham, «Suchen Sie nach Vorhofflimmern, bevor es auftritt!». Dies wird auch in den Guidelines zum Vorhofflimmern empfohlen. Diese beinhalten 5 Domänen für den Umgang mit Vorhofflimmern: Akute Raten- und Rhythmuskontrolle, auslösende Faktoren behandeln, das Schlaganfallrisiko beurteilen, Herzinsuffizienz beurteilen, Symptome erfassen.



Personalisierte Behandlungsstrategien für die Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern – eine Perspektive 5 Jahre nach ARISTOTLE

Die guten News sind: Die orale Antikoagulation ist sehr wirksam in der Prävention des Schlaganfalls, so **Prof. Christoph B Granger**, Durham. In einer Metaanalyse von 6 Studien mit 2900 Teilnehmern reduzierte Warfarin das Risiko für Schlaganfall gegenüber Placebo um 64% (1). Die NOAKs senkten das Schlaganfallrisiko gegenüber Warfarin um 19% (2). Der Referent rief nochmals die Resultate der ARISTOTLE-Studie in Erinnerung: 21% relative Risikoreduktion durch Apixaban gegenüber Warfarin für Schlaganfall und systemische Embolie, 31% relative Risikoreduktion für schwere Blutungen (3). Es gibt aber auch schlechte Nachrichten: Die Antikoagulation wird nicht optimal angewendet. In Westeuropa sind nur etwa 60% der Patienten mit nicht rheumatischem Vorhofflimmern und einem CHA₂DS₂-VASC-Score ≥ 2 unter einer oralen Antikoagulation. Die Gründe, keine VKA zu verabreichen, sind gemäss dem GARFIELD Registry Alkoholmissbrauch, Einnahme von Anti-Thrombotika aus einem anderen medizinischen Grund, Weigerung des Patienten, früheres Blutungsereignis, Kontraindikation wegen anderer Medikamente, Wahl des Arztes, Blutungsrisiko, Patientenadhärenz, Sturzrisiko, Guideline-Empfehlungen u. a. m. (4) *Sollen Patienten mit Sturzrisiko oder nach Sturz eine orale Antikoagulation erhalten?*

Bei älteren Personen sind Stürze häufig (mindestens 30% Stürze pro Jahr). Personen, die Warfarin nehmen, müssen indess ungefähr 295mal pro Jahr stürzen, damit Warfarin nicht die optimale Therapie ist.

In ARISTOTLE war bei Personen mit einer Sturzanamnese die Rate an intrazerebralen Hämorrhagien (ICH) 80% niedriger unter Apixaban als unter Warfarin (5).

Antidots für NOAKs

Für Dabigatran ist mit Idarucizumab, einem humanisierten monoklonalen Antikörperfragment, welches Dabigatran mit hoher Affinität bindet, ein Antidot verfügbar. Ein Antidot für die Faktor Xa-Inhibitoren stellt Andexanet dar. Es bindet spezifisch an Faktor Xa-Inhibitoren und inaktiviert sie. Seine Marktzulassung ist für 2017 geplant.

Wer sollte mit einem NOAK behandelt werden?

Verglichen mit NOAKs führt Warfarin zu einem 10% bis 50% höheren Risiko für Schlaganfall, zu zwei bis dreimal mehr intrazerebralen Blutungen und bis zu einer um ein Drittel höheren Rate an schweren Blutungen (im Vergleich zu Apixaban). Es erfordert eine monatliche Überwachung zur Dosisadjustierung, fällt in einem Drittel der Zeit aus dem Zielbereich in gut kontrollierten Studien und beinahe in der Hälfte der Zeit in der Allgemeinpraxis. Zudem existieren zahlreiche Interaktionen mit Nahrungsmitteln und Medikamenten.

Falsche Wahrnehmung der Aspirinwirkung und Fortführung einer ungenügenden Antikoagulation: Aspirin wurde über viele Jahre als wirksames und günstiges Medikament für die primäre und sekundäre Prävention von kardiovaskulären Ereignissen betrachtet.

Die Grenzen der VKA-Therapie sind bekannt, aber in randomisierten Studien haben die VKAs die Raten von Schlaganfällen und systemischen Embolien um 64% und die Todesfälle um 26% reduziert, während mit Aspirin nur eine Senkung von 22% festgestellt wurde (6), wie der Referent zeigte.

Effekt des Alters auf die Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern

Mit zunehmendem Alter scheint bei Patienten mit Vorhofflimmern die relative Wirksamkeit von Plättchenhemmern zur Prävention eines ischämischen Schlaganfalls abzunehmen, während sich dies bei der oralen Antikoagulation nicht ändert. Da das Schlaganfallrisiko mit dem Alter zunimmt, nimmt der absolute Vorteil der oralen Antikoagulation mit zunehmendem Alter der Patienten zu (7).

Keine Zugabe von Aspirin ohne klare Indikation

In ARISTOTLE betrug die adjustierte Hazard Ratio für schwere Blutung bei Zugabe von Aspirin vs. ohne Zugabe 1.41, die Hazard Ratio für hämorrhagischen Schlaganfall 1.47. In AVERROES (8) zeigte sich bei der Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban eine Senkung des Schlaganfallrisikos unter Apixaban von 55% (HR 0.45; 0.32-0.62) vs. Aspirin.

Keine Aspiringabe zu einem NOAK ohne eine klare Indikation! betonte der Referent.

Strategien für orale Antikoagulation bei Nierendysfunktion



Die Inzidenz einer chronischen Nierenerkrankung bei Patienten mit Vorhofflimmern liegt je nach eGFR zwischen 4.3% (eGFR <30ml/min/1.73m²) bis 40.4% (eGFR <60 m²) gemäss dem AURICULA-Register Malmö, wie **Prof. Stefan H. Hohnloser**,

Frankfurt, feststellte. Die hohe Prävalenz hat auch Auswirkungen auf die Schlaganfallrate: So beträgt diese bei einer eGFR von <45 4.22/100 Personen/Jahr, verglichen mit 1.63/100 Personen / Jahr bei einer eGFR von ≥ 60 .

In der RE-LY-Studie wurde das grösste Patientenkollektiv mit einer Niereninsuffizienz untersucht (9). Sowohl Dabigatran 150 mg als auch Apixaban waren der Therapie mit Warfarin in der Thromboembolieprophylaxe überlegen ist. Rivaroxaban zeigte keinen Unterschied zu Warfarin bei Nierenkranken. Die ARISTOTLE-Studie ergab ein geringeres Blutungsrisiko mit Apixaban gegenüber Warfarin.

Wie sollen NOAKs bei Niereninsuffizienz angewendet werden? Die SmPC-Empfehlungen sind in der Tabelle 1 wiedergegeben.

Die Schlussfolgerungen des Referenten waren

- Patienten mit Vorhofflimmern und Nierenfunktionsstörung haben eine höhere Rate an Schlaganfällen und Blutungen als Patienten mit normaler Nierenfunktion
- NOAKs scheinen eine vernünftige Wahl zu sein bei Patienten mit Vorhofflimmern mit milder bis moderater Nierendysfunktion
- Klinische Profile und die Notwendigkeit einer Dosisanpassung im Hinblick auf die Nierenfunktion hängen sehr stark von der Art des NOAKs ab
- Es existieren Kontraindikationen für NOAKs im Hinblick auf die Nierenfunktion
- Die Nierenfunktion muss regelmässig überwacht werden während einer Behandlung mit NOAKs

Mittel zur Risikobeurteilung bei Patienten mit Vorhofflimmern: Gegenwart und Zukunft

Die European Guidelines zur Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern (10) empfehlen die Evaluierung des Schlaganfallrisikos auf der Basis der CHA₂DS₂-VASC-Risikofaktoren. Bei einem CHA₂DS₂-VASC-Score von 1 sollte eine orale Antikoagulation in Erwägung gezogen werden, bei einem Score von ≥ 2 ist eine solche indiziert, wobei die Therapie mit NOAKs oder VKAs IA Empfehlungen sind.

Der CHA₂DS₂-VASC und andere derzeit verwendete Risiko-Scores basieren alle ausschliesslich auf klinischen Variablen wie **Prof. Lars Wallentin**,

Uppsala, festhielt. Hijazi et al. zeigten, dass die kardialen Troponine, gemessen als High Sensitivity Tests, die auf einen Myokardinfarkt hinweisen und das natriuretische Peptid NT-proBNP, welches auf Kardiomyozytenstress hinweist, mehr prognostische Information enthalten als die Mehrzahl der klinischen Charakteristika von Patienten mit Vorhofflimmern (11).

Der neue ABC-Score berücksichtigt das Alter und zerebrovaskuläre Ereignisse in der Vergangenheit sowie die zwei Biomarker Troponin und NT-proBNP. Hijazi und Mitarbeiter entwickelten auf dem gleichen Konzept auch einen Bleeding Score, welcher das Alter, eine Blutungsvorgeschichte und die drei Biomarker Hämoglobin, hsTnT und GDF-15 oder Cystatin C beinhaltet.



tet (12). Beide Scores wurden intern und extern validiert und kalibriert. Sie ergaben eine bessere Risikovorhersage als der CHA₂DS₂-Vasc-Score und der HAS-BLED Score für das Blutungsrisiko. Prof. Wallentin schränkte aber ein, dass die beiden Scores noch prospektiv im wahren Leben und in klinischen Studien untersucht werden müssen.



Interview mit Prof. Dr. med. Christopher B. Granger, Durham

Therapie mit NOAKs

Fazit

- ▶ Patienten mit Vorhofflimmern und Nierenfunktionsstörung haben eine höhere Rate an Schlaganfällen und Blutungen als Patienten mit normaler Nierenfunktion
- ▶ Es gibt eine grosse Anzahl von randomisierten Studien bei Patienten mit schwerer Nierendysfunktion
- ▶ NOAKs scheinen eine vernünftige Wahl bei Patienten mit Vorhofflimmern mit milder bis moderater Nierendysfunktion
- ▶ Klinische Profile und die Notwendigkeit einer Dosisanpassung im Hinblick auf die Nierenfunktion hängen sehr stark von der Art des NOAKs ab.
- ▶ Es existieren Kontraindikationen für NOAKs im Hinblick auf die Nierenfunktion
- ▶ Die Nierenfunktion muss regelmässig überwacht werden während einer Behandlung mit NOAKs

Literatur:

- Hart RG et al. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-67.
- Ruff CT et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation. A meta-analysis of randomised studies. *Lancet* 2014;383:955-62
- Granger CB et al. Apixaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2011;365:981-992
- Kakkar AK et al. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk for stroke: Perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD Registry. *Plos One* 2013;8: e63479)
- Man-Son-Hing M et al. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med* 1999; 159:677-685, Rap M et al. ESC 2016)
- Hart RG et al. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-867
- Van Walraven C et al. Stroke. 2009;40:1410-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.526988. Epub 2009 Jan 29. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators.)
- Connolly SJ et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-817.
- Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-1151
- Eur Heart J doi:10.1093/eurheartj/ehw 210)
- Hijazi Z et al. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation: a Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy (RE-LY) substudy. *Circulation* 2012;125:1605-1616.
- Hijazi Z et al. The novel biomarker-based ABC₂/age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *The Lancet* 2016;387:2302-2311

Eliquis® (Apixaban). **I:** a) Prävention venöser thromboembolischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten nach elektiver Hüft- oder Knieersatzoperation. b) Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern. c) Behandlung von tiefer Venenthrombose (DVT) und Lungenembolie (PE) und Prävention einer rezidivierenden DVT und PE bei erwachsenen Patienten. **D:** a) 2,5 mg 2x/d. b) 5 mg 2x/d; 2,5 mg 2x/d bei Patienten mit mind. 2 der folgenden Kriterien: Alter ≥80 Jahre, Körpergewicht ≤60 kg oder Serumkreatinin ≥1,5 mg/dl (133 µmol/l). c) Behandlung von DVT oder PE: 10 mg 2x/d während 7 Tagen, anschliessend 5 mg 2x/d; Prävention einer rezidivierenden DVT oder PE: 2,5 mg 2x/d nach Abschluss einer mind. 6-monatigen Therapie mit Eliquis 5 mg 2x/d oder einem anderen Antikoagulans. Nicht empfohlen bei Patienten mit Kreatinin-Clearance <15 ml/min. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber Wirkstoff oder Hilfsstoffen. Klinisch relevante aktive Blutung. Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen, schwere Leberinsuffizienz (Child Pugh C). **VM:** Zustände mit erhöhtem Blutungsrisiko. Spinale/epidurale Anästhesie oder Punktion sowie bei postoperativer Anwendung von epiduralen Verweilkathetern (epidurale oder intrathekale Verweilkatheter spätestens 5 Stunden vor erster Eliquis®-Gabe entfernen). Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit Wirkung auf die Hämostase. Schwere Niereninsuffizienz. Nicht empfohlen nach Hüftfrakturoperation, bei Patienten mit künstlichen Herzklappen, während Schwangerschaft/Stillzeit, bei Lungenembolie bei hämodynamisch instabilen Patienten oder Patienten, die eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen. Enthält Lactose. **IA:** Vorsicht bei gleichzeitiger Verabreichung starker Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4 und P-gp, Antikoagulantien, Inhibitoren der Thrombozytenaggregation, NSAIDs (einschliesslich Acetylsalicylsäure). Nicht empfohlen bei gleichzeitiger Anwendung mit Wirkstoffen, welche mit schwerwiegenden Blutungen in Zusammenhang gebracht werden. **Beeinflussung von Gerinnungsparametern. Häufige Unw.:** Anämie, Blutungen im Auge, Blutung, Hämatom, Epistaxis, Übelkeit, GI und rektale Blutung, Zahnfleischbluten, Hämaturie, Menorrhagie, Konjunktiv. **P:** Filmtabletten zu 2,5 mg; 20, 60, 100. Filmtabletten zu 5 mg: 56, 100, 168. Verkaufskategorie B. **Zulassungsinhaber:** Bristol-Myers Squibb SA, Hinterbergstrasse 16, 6330 Cham. Ausführliche Informationen siehe Arzneimittel-Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch. (V013)

Setzen Sie NOAKs als Erstlinientherapie bei Patienten mit Vorhofflimmern ein und wenn ja ziehen Sie dies bei welchen Patienten in Betracht?

Ich denke, die neuen 2016 ESC Richtlinien für Vorhofflimmern es richtig erfassen. NOAKs sollten für die meisten Patienten mit Vorhofflimmern gegenüber Warfarin bevorzugt werden. Die wichtigsten Ausnahmen sind Patienten mit mechanischen Herzklappen, mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <25), mit rheumatischen mittelschweren oder schweren Mitralklappen, und solche, die sie sich nicht leisten können. Die Patienten, die mit Warfarin vollkommen stabil sind, auf mit einer TTR > 70% über die Zeit und ohne vorherigen Schlaganfall, und für diejenigen Patienten, die Warfarin bevorzugt, ist es akzeptabel, auf Warfarin zu bleiben.

Sind alle NOAKs gleich oder würden Sie ein bestimmtes bevorzugen?

NOAKs mehr ähnlich als verschieden, aber jedes hat Eigenschaften, die für einzelne Patienten wichtig sein können. Dabigatran 2mal150mg ist das potenteste, hat aber auch ein höheres Risiko für Blutungen bei älteren Patienten und wird am meisten renal metabolisiert. Es hat ein gutes Antidot. Rivaroxaban wird einmal pro Tag eingenommen. Apixaban ist das sicherste. Es hat deutlich weniger Schlaganfälle als Warfarin und eignet sich sehr gut bei älteren Patienten und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Und Edoxaban wird einmal am Tag eingenommen, es ist sicher, kann aber bei Patienten mit supernormaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance >95) unterdosiert werden.

Eine 82 Jahre alte Frau, die an einer arteriellen Hypertonie seit mehreren Jahren leidet für einen Check-up erscheint, hat einen Blutdruck von 144 / 78 mmHg, ihr Körpergewicht ist 64 kg, und sie hat Vorhofflimmern (110bpm). In der Echokardiographie hat sie eine diastolische Dysfunktion, ihre GFR ist 42 ml / min. Der CHA₂DS₂VASc Score ist 4. Würden Sie sie antikoagulieren? Wenn ja, welches Medikament würden Sie ihr geben?

Ja, sicher würde ich eine orale Antikoagulation verordnen. Ich würde Apixaban als eine in Betracht des Alters und der Nierenfunktion ausgezeichnete Wahl verwenden und die 2,5 mg zweimal tägliche Dosis geben, wenn das Kreatinin ≥ 1,5 ist, sonst 5 mg zweimal täglich. Aber auch die anderen Medikamente wären ebenfalls bestens akzeptabel: Dabigatran 110 mg zweimal täglich, Rivaroxaban 15 mg pro Tag, oder Edoxaban 3 mg pro Tag. Aspirin sollte unbedingt vermieden und der Blutdruck kontrolliert werden, als Mittel um das Blutungsrisiko zu reduzieren.

Was würde sich ändern, wenn die GFR 17 ml/min. betragen würde?

Dann würde ich Warfarin, vorsichtig, verwenden.

Wie berücksichtigen Sie die verschiedenen Magen-Darm-Blutungs- Profile der NOAKs bei Ihren Verschreibungen?

NOAKs haben im Allgemeinen ein höheres Risiko für gastrointestinale Blutungen als Warfarin. Apixaban hat etwa das gleiche Risiko wie Warfarin. Um das Risiko mit NOAKs reduzieren, sollte Aspirin vermieden werden, und bei Patienten mit hohem Risikosollte ein PPI in Betracht gezogen werden und eine vorsichtige Dosierung.

Fünf Jahre nach ARISTOTLE – wie hat sich die Antikoagulationstherapie zur Schlaganfallprävention verändert?

Das Wichtigste, was sich in der Antikoagulation geändert hat, ist, dass wir die NOAKs zur Verfügung haben, die, im Vergleich zu Warfarin, zu weniger Schlaganfällen führen, zu weniger Blutungen, weniger hämorrhagischen Schlaganfällen, und zu weniger Todesfällen. Und sie sind einfacher in der Anwendung in Bezug auf die Überwachung. Aber sie sind teurer. Unsere grösste Herausforderung besteht nun darin, mehr Patienten mit Vorhofflimmern und Schlaganfallrisiko auf irgend ein orales Antikoagulans zu bekommen

Was ist Ihre Haltung gegenüber den Antidot zu den NOAKs? In welcher Situation würden Sie sie anwenden?

Die Umkehrmittel (bisher Idarucizumab, mit Andexnet wird ein weiteres in den kommenden Monaten erwartet) ist eine willkommene Ergänzung, die für eine Beruhigung bei vielen Patienten und Anbietern sorgen. Der beste Weg, schwere Blutungen zu behandeln und vor allem Hirnblutungen ist sie zu verhindern und NOAKs führen zur Hälfte der Rate an intrakraniellen Blutungen. So werden die Umkehrmittel oft gar nicht benötigt, aber wenn nötig, sind sie ein wichtiges Werkzeug.

IMPRESSUM

Berichterstattung: Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Redaktion: Thomas Becker

Quelle: Satellitensymposium «Personalized treatment strategies for stroke prevention in atrial fibrillation – a perspective 5 years after ARISTOTLE», ESC-Kongress 2016 Rom

Unterstützt von **Bristol-Myers Squibb und Pfizer**

© Aertzteverlag **medinfo AG**, Erlenbach