

Perspektive fünf Jahre nach ARISTOTLE

Personalisierte Behandlungsstrategie zur Prävention des Schlaganfalls bei nicht valvulärem Vorhofflimmern

In seinen einleitenden Bemerkungen zum Satellitensymposium am ESC-Kongress 2016 in Rom – forderte **Prof. Paulus Kirchhoff**, Birmingham, auf:



«Suchen Sie nach Vorhofflimmern, bevor es auftritt!». Dies wird auch in den aktuellen ESC Guidelines 2016 empfohlen. Es wird vorgeschlagen die folgenden 5 Rubriken/Punkte zur Beurteilung bei Patienten mit akutem VHF zu berücksichtigen: 1. Hämodynamische Instabilität oder einschränkende, schwere Symptome. 2. Vorliegen von auslösenden Faktoren (z.B. Thyreotoxikose, Sepsis, postoperatives VHF) und zugrundeliegende kardiovaskuläre Erkrankungen. 3. Schlaganfallrisiko und Bedarf an Antikoagulation. 4. Herzfrequenz und Bedarf an Frequenzkontrolle. 5. Symptomeinschätzung und Entscheidung ob Rhythmuskontrolle (1).

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

Gemäss **Prof. Christoph B. Granger** aus Durham sind die guten Neuigkeiten, dass die orale Antikoagulation sehr wirksam in der Prävention des Schlaganfalls ist. In einer Metaanalyse von 6 Studien mit 2900 Teilnehmern reduzierte Warfarin das Risiko für Schlaganfall gegenüber Placebo um 64% (2). Die NOAKs senkten das Schlaganfallrisiko gegenüber Warfarin um 19% (3). Der Referent rief nochmals die Resultate der ARISTOTLE-Studie in Erinnerung: 21% relative Risikoreduktion durch Apixaban (Eliquis®) gegenüber Warfarin für Schlaganfall und systemische Embolie, 31% relative Risikoreduktion für schwere Blutungen (4).

Leider zeigte sich aber auch, dass die Antikoagulation nicht optimal angewendet wird. In Westeuropa sind nur etwa 60% der Patienten mit nicht rheumatischem Vorhofflimmern und einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 unter einer oralen Antikoagulation (5). Die Gründe, keine VKA zu verabreichen, sind gemäss dem GARFIELD Registry unter anderem 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 etc. (6). Auf folgende Themen/Punkte wurde näher eingegangen:

Sollen Patienten mit Sturzrisiko oder nach Sturz eine orale Antikoagulation erhalten?

Bei älteren Personen sind Stürze häufig. Personen, die Warfarin nehmen, müssen indes ungefähr 295mal pro Jahr stürzen, damit Warfarin nicht die optimale Therapie ist (7). In ARISTOTLE war bei Personen mit einer Sturzanamnese die Rate an intrazerebralen Hämorrhagien (ICH) unter Apixaban 80% niedriger als unter Warfarin (8).

Antidote für NOAKs

Für Dabigatran ist mit Idarucizumab, einem hu-

manisierten monoklonalen Antikörperfragment, welches Dabigatran mit hoher Affinität bindet, ein Antidot verfügbar. Ein Antidot für die Faktor Xa-Inhibitoren stellt zukünftig Andexanet dar. Es bindet spezifisch an Faktor Xa-Inhibitoren und inaktiviert sie. Seine Marktzulassung wird 2017 erwartet.

Wer sollte mit einem NOAK behandelt werden?

Verglichen mit Warfarin reduzierten die NOAKs das Risiko für einen Schlaganfall bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern um 19% und das Risiko für intrakranielle Blutungen um 51% (3). Warfarin erfordert eine regelmässige Überwachung zur Dosisadjustierung, fällt in gut kontrollierten Studien in einem Drittel der Zeit aus dem Zielbereich 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 Rate von Schlaganfällen und systemischen Embolien um 64% und die Todesfälle um 26% reduziert, während mit Aspirin nur eine Senkung der Schlaganfälle von 22% festgestellt wurde (2).

Welche Auswirkungen hat das Alter auf die Schlaganfallprävention bei nicht valvulärem Vorhofflimmern?

Mit zunehmendem Alter scheint bei Patienten mit nicht valvulärem 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 (9).

Keine Zugabe von Aspirin ohne klare Indikation

In ARISTOTLE betrug die adjustierte Hazard Ratio für schwere Blutungen bei Zugabe von Aspirin vs. ohne Aspirin 1.41 und die Hazard Ratio für hämorrhagischen Schlaganfall 1.47. In AVERROES (10) zeigte sich bei der Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit



von Apixaban eine Senkung des Schlaganfallrisikos unter Apixaban von 55% (HR 0.45; 0.32-0.62) vs. Aspirin.

Der Referent betonte, dass ohne klare Indikation keine zusätzliche Aspiringabe zu NOAKs erfolgen sollte.

Strategien für orale Antikoagulation bei Niereninsuffizienz

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

Frankfurt, in seiner Präsentation aufzeigte. Die hohe Prävalenz hat auch Auswirkungen auf die Schlaganfallrate: So beträgt diese bei einer eGFR von <45 ml/min/1.73m² 4.22/100 Personen/Jahr, verglichen mit 1.63/100 Personen/Jahr bei einer eGFR von ≥ 60 ml/min/1.73m².

Sowohl Dabigatran 150mg als auch Apixaban waren der Therapie mit Warfarin in der Thromboembolieprophylaxe bei niereninsuffizienten Patienten überlegen (11,12). Rivaroxaban zeigte keinen Unterschied zu Warfarin (13). Die ARISTOTLE-Studie zeigte ein geringeres Blutungsrisiko mit Apixaban gegenüber Warfarin.

Wie sollen NOAKs bei Niereninsuffizienz angewendet werden?

Die Schlussfolgerungen des Referenten waren

- Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und Nierenfunktionsstörung zeigen ein höheres Risiko für Schlaganfälle und Blutungen als Patienten mit normaler Nierenfunktion
- NOAKs scheinen eine vernünftige Wahl zu sein bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und milder bis moderater Niereninsuffizienz
- Klinische Profile und die Notwendigkeit einer Dosisanpassung im Hinblick auf die Nierenfunktion hängen von der Art des NOAKs ab
- Es existieren Kontraindikationen für NOAKs im Hinblick auf die Nierenfunktion
- Die Nierenfunktion muss während einer Behandlung mit NOAKs regelmässig überwacht werden

Mittel zur Risikobeurteilung bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern: Gegenwart und Zukunft

Die European Guidelines zur Schlaganfallprävention bei nicht valvulärem Vorhofflimmern (1) 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 sie indiziert, wobei die Therapie mit NOAKs oder VKAs IA Empfehlungen sind. Der CHA₂DS₂-VASc und andere derzeit verwendete Risiko-Beurteilungen 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 nicht valvulärem Vorhofflimmern (14).

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 nach dem gleichen Konzept auch einen Blutungs-Score, welcher das Alter, eine Blutungsvorgeschichte und die drei Biomarker Hämoglobin, hsTnT und GDF-15 oder Cystatin C beinhaltet. Bei-



de 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 (15, 16). Prof. Wallentin schränkte aber ein, dass die beiden Scores noch prospektiv unter Alltagsbedingungen und in klinischen Studien untersucht werden müssen.



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

Therapie mit NOAKs

Fazit

- ▶ Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und Nierenfunktionstörung haben ein höheres Risiko für Schlaganfälle und Blutungen als Patienten mit normaler Nierenfunktion
- ▶ NOAKs scheinen eine vernünftige Wahl bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und milder bis moderater Niereninsuffizienz zu sein.
- ▶ Klinische Profile und die Notwendigkeit einer Dosisanpassung im Hinblick auf die Nierenfunktion hängen von der Art des NOAKs ab.
- ▶ Es existieren Kontraindikationen für NOAKs im Hinblick auf die Nierenfunktion
- ▶ Die Nierenfunktion muss regelmässig während einer Behandlung mit NOAKs überwacht werden.

Literatur:

1. Eur Heart J doi: 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS 10.1093/eurheartj/ehw210
2. 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.
3. 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
4. Granger CB et al. Apixaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2011;365:981-992
5. Oldgren J et al. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation* 2014;129:1568-1576
6. Kakkur 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
7. 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
8. Rao MP et al. Oral presentation at ESC Aug. 2016; Rome, Italy, Abstract no. 1352.
9. Van Walraven et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke*. 2009;40:1410-1416
10. Connolly SJ et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-817.
11. Hijazi Z et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014;129:961-70.
12. Hohnloser 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;33:2821-30.
13. Fox KA et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*. 2011;32:2387-94.
14. 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.
15. Hijazi Z et al The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation; a derivation and validation study. *The Lancet* 2016;387:2302-2311
16. Hijazi et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016 May 21;37(20):1582-90.

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 UAW:** Anämie, Blutungen im Auge, Blutung, Hämatom, Epistaxis, Übelkeit, GI und rektale Blutung, Zahnfleischbluten, Hämaturie, Menorrhagie, Kontusion. **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. (W013)

? Setzen Sie NOAKs als Erstlinientherapie bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern ein und wenn ja bei welchen Patienten ziehen sie diese in Betracht?

Ich denke, dass die neuen ESC Richtlinien 2016 für nicht valvulärem Vorhofflimmern es richtig beschreiben. NOAKs sollten für die meisten Patienten mit nicht valvulärem 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 sich die NOAKs nicht leisten können. Patienten, die mit Warfarin vollkommen stabil sind, mit einer TTR >70% über die Zeit und ohne vorherigen Schlaganfall, und für diejenigen Patienten, die Warfarin bevorzugen, ist es akzeptabel, auf Warfarin zu bleiben.

? Eine 82 Jahre alte Frau, die seit mehreren Jahren unter einer arteriellen Hypertonie leidet erscheint bei Ihnen zu einem Check-up. Sie hat einen Blutdruck von 144/78 mmHg, ihr Körpergewicht ist 64 kg, und sie leidet unter nicht valvulärem Vorhofflimmern (110 bpm). In der Echokardiographie zeigt 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 verschreiben?

Ja, sicher würde ich eine orale Antikoagulation verordnen. In Anbetracht ihres Alters und ihrer Nierenfunktion, würde ich ihr Apixaban 2,5 mg zweimal täglich verschreiben. Bei besseren Kreatininwerten auch 5 mg zweimal täglich. Aber auch die anderen Medikamente wären ebenfalls akzeptabel: Dabigatran 110 mg zweimal täglich, Rivaroxaban 15 mg pro Tag, oder Edoxaban 30 mg pro Tag. Aspirin sollte unbedingt vermieden und der Blutdruck kontrolliert werden.

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

Dann würde ich vorsichtig Warfarin verwenden.

? Wie berücksichtigen Sie die verschiedenen gastrointestinalen Blutungsrisiken der NOAKs bei Ihrer Verschreibungswahl?

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 zu reduzieren, sollte Aspirin vermieden werden, und bei Patienten mit hohem Risiko sollte ein PPI in Betracht gezogen werden sowie 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 Blutungen, weniger hämorrhagischen Schlaganfällen, und zu weniger Todesfällen führen. Ausserdem sind sie einfacher in der Anwendung in Bezug auf die Überwachung. Aber sie sind teurer. Unsere grösste Herausforderung besteht nun darin, mehr Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und Schlaganfallrisiko auf irgendein orales Antikoagulans zu bekommen.

? Was ist Ihre Haltung gegenüber den Antidoten der NOAKs? In welcher Situation würden Sie sie anwenden?

Die Gegenmittel (bisher Idarucizumab, mit Andexanet wird ein weiteres erwartet) sind eine willkommene Ergänzung, die zur Beruhigung bei vielen Patienten und Anbietern beitragen. Der beste Weg, schwere Blutungen, insbesondere Hirnblutungen, zu behandeln ist aber diese von vornherein zu verhindern. So werden die Gegenmittel 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: BMS/Pfizer 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

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach